

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бипрол 5 mg филмирани таблетки
Biprol 5 mg film-coated tablets

Бипрол 10 mg филмирани таблетки
Biprol 10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ... <u>20190448/49</u>
Разрешение № <u>BG/MA/MB-47872-S</u>
Одобрение № / <u>02-10-2019</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

За Бипрол 5 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*).

За Бипрол 10 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*).

Помощни вещества с известно действие:

Бипрол 5 mg

Всяка таблетка съдържа 0,34 mg бутилхидроксианизол (E 320).

Бипрол 10 mg

Всяка таблетка съдържа 0,34 mg бутилхидроксианизол (E 320).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

За 5 mg:

Таблетките са светложълти, кръгли, филмирани таблетки с кръстосана делителна черта от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

За 10 mg:

Таблетките са светлоранжеви, кръгли, филмирани таблетки с кръстосана делителна черта от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония.

Лечение на хронична стабилна ангина пекторис.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни



Дозата трябва да се определя индивидуално. Препоръчително е лечението да започне с най-ниската възможна доза. За някои пациенти е достатъчна доза от 5 mg дневно. Обичайната доза е 10 mg бизопролол веднъж дневно, а максималната препоръчителна дневна доза е 20 mg дневно. Таблетките трябва да се приемат сутрин. Те трябва да се преглъщат с малко количество течност и не бива да се дъвчат.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, (креатининов клирънс < 20 ml/min) дозата не бива да превишава 10 mg бизопролол веднъж дневно. Тази доза може евентуално да се раздели наполовина.

Опитът от приложение на бизопролол при пациенти подложени на бъбречна диализа е ограничен, но показва, че той не се отстранява при диализата така че, при тези пациенти не е необходимо приемане на допълнителна доза след диализа или корекция на дозовия режим.

Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност

Не се изисква промяна в дозировката, но все пак се препоръчва внимателно наблюдение на такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст

Обикновено не се изисква промяна в дозировката. Препоръчително е терапията да започне с най-ниската възможна доза.

Деца под 12 годишна възраст и подрастващи

Няма педиатричен опит с бизопролол, поради което неговата употреба при деца не може да бъде препоръчана.

Продължителност на терапията

Лечението не трябва да се спира изведнъж особено при пациенти с исхемично заболяване на сърцето (виж също т.4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба"). Дозата трябва да се намалява постепенно в продължение на седмица..

Начин на приложение

Бизопролол се прилага перорално.

По принцип лечението с бизопролол е продължителна терапия.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към бизопрололов хемифумарат или някое от помощните вещества.
- Остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация на сърдечна недостатъчност изискващи i.v. инотропна терапия.
- Кардиогенен шок.
- AV блок от втора или трета степен (без пейсмейкър).
- Синдром на болния синусов възел.
- Синоатриален блок.
- Брадикардия с по-малко от 50 удара/мин. преди започване на терапията.
- Хипотония (систолично кръвно налягане под 100 mm Hg).
- Тежка бронхиална астма или тежко хронично обструктивно белодробно заболяване.
- Късни стадии на периферно оклузивно артериално заболяване и синдром на Рейно.
- Метаболитна ацидоза.



- Нелекуван феохромоцитом (виж също т. 4.4).
- Комбинациите с флоктафенин и султоприд (виж също т. 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Прекратяването на терапията с бизопролол не трябва да се прави внезапно, освен ако не е ясно посочено. Съществува риск от инфаркт на миокарда и внезапна смърт, ако лечението бъде спряно внезапно при пациенти с исхемична болест на сърцето (вижте точка 4.2).

Предпазни мерки

Бизопролол трябва да бъде използван с внимание при :

- Бронхоспазм (бронхиална астма; обструктивни заболявания на дихателните пътища): При бронхиална астма или други хронични обструктивни заболявания на дихателните пътища, които могат да причинят подобни симптоми, трябва да се прилага едновременно и бронходилатираща терапия.

Понякога, повишение на резистентността на дихателните пътища може да се появи при пациенти с астма, затова и може да се наложи да се повиши дозата на β_2 -стимулантите

Препоръчително е провеждането на функционален респираторен тест преди започване на лечението.

- Съпътстващо лечение с инхалаторни анестетици.
- Захарен диабет, показващ големи флуктуации в нивата на кръвната захар; симптомите на хипогликемия могат да се маскират. Нивата на кръвната глюкоза трябва да се проследяват по време на терапията с бизопролол
- Тиреотоксикоза, адренергичните симптоми могат да бъдат маскирани.
- Пациенти с чернодробно заболяване .
- Стриктно постене.
- По време на десенсибилизираща терапия.
- Както и другите β -блокери бизопролол може да повиши както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с адреналин не винаги дава очаквания терапевтичен резултат.
- AV блок от първа степен.
- Ангина на Принцментал; β -блокерт може да повиши броя и продължителността на ангиналните атаки при пациенти с ангина на Принцментал. Приложението на β -1 селективни блокери на адренорецепторите е възможно само в случай на леки форми и само в комбинация с вазодилатиращ агент.
- При периферни циркулаторни смущения, може да се очаква увеличаване на оплакванията, по-специално при започване на терапията при заболявания, като синдром на Рейно и интермитентно клаудикацио.
- Бизопролол трябва да се приема с внимание при пациенти с брадикардия от 50 до 60 удара/мин. непосредствено преди започване на терапията.
- При пациенти с феохромоцитом (виж също т. 4.3.), бизопролол не бива да се прилага преди провеждането на α -рецепторна блокада.
- Пациенти с псориазис или анамнеза за псориазис, трябва да приемат бизопролол само след внимателна оценка на съотношението риск/полза.

Започването на лечение с бизопролол изисква редовно мониториране, особено в случаите на лечение на пациенти в напреднала възраст.



Този лекарствен продукт съдържа лекарствено вещество, което дава положителна реакция по време на антидопинг контрол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Флоктафенин: β -блокери могат да затруднят компенсаторните кардиоваскуларни реакции, което може да доведе до хипотония или шок предизвикани от флоктафенин.
- Султоприд: Бизопролол не трябва да бъде прилаган едновременно с султоприд тъй като това води до повишаване на риска от поява на вентрикуларна аритмия.

Непрепоръчителни комбинации

- Калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем, бепридил): негативно влияние върху контрактилитета, атрио-вентрикуларната проводимост и кръвното налягане.
- Клонидин: повишен риск от "rebound" хипертония, както и прекомерно намаляване на сърдечната честота и сърдечната проводимост.
- Моноаминооксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори): засилват хипотензивния ефект на β -блокери но също така и риск от хипертензивни кризи.

Комбинации, които трябва да се използват с внимание

- Клас I антиаритмични лекарства (напр. дизопирамид, хинидин): ефектът върху времето на атриална проводимост може да се потенцира и да се повиши негативния инотропен ефект. (необходимо е стриктно клинично и ЕКГ мониториране).
- Клас III антиаритмични лекарства (напр. амиодарон): ефектът върху времето на атриална проводимост може да се потенцира.
- Калциеви антагонисти (дихидропиридинови производни, като нифедипин): повишен риск от хипотония. При пациенти с латентна сърдечна недостатъчност, съпътстващото лечение с β -блокиращи лекарствени продукти може да доведе до сърдечна недостатъчност.
- Парасимпатикомиметични лекарства (вкл. такрин и галантамин): времето на атрио-вентрикуларна проводимост може да се повиши.
- Други β -блокиращи средства, вкл. капки за очи, имат адитивен ефект.
- Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти: Засилен хипогликемичен ефект. Блокирането на β -адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.
- Анестетици: Смекчаване на рефлекторната тахикардия и повишен риск от хипотония.
- Продължаването на β -блокадата намалява риска от аритмия по време на индукцията и интубацията. Анестезиологът трябва да е информиран, че пациентът приема бизопролол.
- Дигиталисови гликозиди: намаляване на сърдечната честота, увеличаване на времето на атрио-вентрикуларна проводимост.
- Ерготаминови производни: влошаване на периферните циркулаторни нарушения.
- Симпатикомиметични лекарствени продукти: комбинацията с бизопролол може да намали ефектите и на двата продукта. Хипертензивни кризи или засилена брадикардия може да се очаква. Може да са необходими по-високи дози епинефрин за лечението на алергични реакции.
- Трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини, както и други антихипертензивни лекарства: засилен хипотензивен ефект.
- Баклофен: повишена антихипертензивна активност.
- Йод съдържащи контрастни лекарствени продукти: β -блокери могат да затруднят компенсаторните кардиоваскуларни реакции, което може да доведе до хипотония или шок предизвикан от йод съдържащи контрастни лекарствени продукти.



Комбинации, които трябва да се обмислят

- Мефлоквин: повишен риск от брадикардия.
- Кортикостероиди: понижен антихипертензивен ефект поради задържане на вода и натрий.
- Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти: понижен антихипертензивен ефект (инхибиране на вазодилатиращия простагландин от нестероидните противовъзпалителни лекарства и задръжка на вода и натрий при пиразолоновите нестероидните противовъзпалителни лекарства).
- Рифампицин: възможно е леко скъсяване на полуживота на бизопролол поради индукция на чернодробните лекарство-метаболизиращи ензими. По принцип не е необходимо адаптиране на дозата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Бизопролол има фармакологични действия, които могат да предизвикат увреждащи действия върху бременността и/или върху плода/новороденото. По принцип, β -адренорецепторните блокери намаляват плацентната перфузия, което може да има връзка със забавянето на растежа, вътрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежелани лекарствени реакции (напр. хипогликемия, брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Ако е необходимо лечение с β -адренорецепторни блокери, β_1 - селективните адренорецепторните блокери са за предпочитане.

Бизопролол не бива да се използва по време на бременността, освен ако не е ясно необходимо. Ако лечението с бизопролол се счита за необходимо, маточно-плацентния кръвоток и растежа на плода трябва бъдат проследявани. В случай на увреждащи ефекти върху бременността или плода, трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новородените трябва да се наблюдават стриктно. Симптомите на хипогликемия и брадикардия по принцип, се очакват през първите три дни.

Кърмене

Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира с кърмата. Затова, кърменето не е препоръчително по време на приложение на бизопролол.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

При проучване с пациенти с исхемична болест на сърцето, бизопролол не влошава способността за шофиране. Въпреки това, поради индивидуалните вариации на реакциите към лекарствения продукт, способността за шофиране на превозно средство и работа с машини може да се влоши. Това трябва да се има предвид, особено при започване на терапията и при промяна на лечението, както и при употреба на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Докладваните нежелани лекарствени реакции, могат по принцип да се отдадат на фармакологичните свойства на β -блокиращите лекарства.

Честотата се определя като се използва следните критерии: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)



Съдови нарушения:

Усещане за студ или изтръпване на крайниците, болест на Рейно, влошаване на съществуващо интермитентно клаудикацио.

Нарушения на нервната система:

Умора, изтощение, замаяност, главоболие (особено в началото на терапията, като обикновено симптомите се смекчават и често изчезват в продължение на 1-2 седмици) и световъртеж.

Стомашно-чревни нарушения: гадене, повръщане, диария, коремна болка и констипация .

Нечести (>1/1 000 до <1/100)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: мускулна слабост и крампи, артропатия.

Сърдечни нарушения:

Брадикардия, нарушения на AV проводимостта (забавена AV-проводимост или влошаване на съществуващ AV-block), влошаване на сърдечна недостатъчност, ортостатична хипотония.

Нарушения на нервната система: смущения в съня, депресия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Бронхоспазм при пациенти с бронхиална астма или анамнеза за обструктивно заболяване на дихателните пътища, алергични ринити

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Нарушения на нервната система: кошмари, халюцинации.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: реакции на свръхчувствителност (сърбеж, зачервяване, обрив).

Хепатобилиарни нарушения: увеличаване на чернодробните ензими (ALAT, ASAT), хепатит.

Нарушения на метаболизма и храненето: увеличени нива на триглицериди, хипогликемия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: нарушения на потентността.

Нарушения на ухото и лабиринта: нарушения на слуха.

Нарушения на очите: намалено сълзотечение (да се има предвид при пациенти носещи лещи).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: поява на антинуклеарни антитела и рядко срещащи се клинични симптоми, като *lupus* синдром, които изчезват при прекратяване на лечението.

Много редки (<1/10,000)

Нарушения на очите: конюнктивити.



Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

β -блокиращите лекарства могат да провокират или влошат псориазис или да индуцират псориазис подобен обрив, алопеция.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-честите очаквани симптоми при предозиране с бизопролол са: брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност, смущения в проводимостта и хипогликемия.

Лечение на предозирането

В случай на предозиране, терапията с бизопролол трябва да се прекрати и да се проведе спомагателно и симптоматично лечение. Трябва да се предотврати резорбция на бизопролол в гастро-интестиналния тракт; чрез прилагане на стомашна промивка, или приемане на адсорбенти (активен въглен) и лаксативен продукт (натриев сулфат). Дишането трябва да бъде мониторирано и ако е необходимо трябва да се започне изкуствено дишане. Бронхоспазмът трябва да бъде купиран, с бронходилатираща терапия, прилагане на изопреналин или β_2 -симпатикомиметични лекарствени продукти. Кардио-васкуларните усложнения трябва да бъдат лекувани симптоматично. При AV-блок (втора или трета степен) е необходимо внимателно мониториране и лечение с изопреналинова инфузия или въвеждане на трансвенозен сърдечен пейсмейкър. Брадикардията трябва да бъде лекувана с прилагане на атропин (или M-methyl-atropine) венозно. Хипотония или шок трябва да бъдат лекувани с прилагане на плазмозаместители и вазопресори.

Хипогликемията трябва да бъде лекувана с интравенозно приложение на глюкоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Селективен β_1 -блокиращ агент, АТС код: C07 AB07

Механизъм на действие

Бизопролол е силен, високо β_1 -селективен- адренорецептор блокиращ агент лишен от вътрешна симпатикомиметична активност. Както при другите β - блокиращи агенти, начина на действие при хипертония е неизяснен. Все пак, е ясно че бизопролол подчертано потиска плазмената активност на ренина.



При пациенти със стенокардия блокирането на β -рецепторите намалява сърдечната честота и контрактилитет водещо до намаление на миокардната консумация на кислород. Бизопролол притежава подобни локаланестезиращи свойства на пропранолол. Бизопролол притежава много слаб афинитет към β_2 -рецепторите на гладката мускулатура на бронхите и съдовете и към β_2 -рецепторите на метаболитната регулация

5.2 Фармакокинетични свойства

Бизопролол се абсорбира почти напълно от гастро-интестиналният тракт. Поради много малкият "first pass effect" през черния дроб, това води до висока бионаличност от приблизително 90%. Свързването на бизопролол с плазмените протеини е около 30%. Обемът на разпределение е 3.5 l/kg. Тоталният клирънс е приблизително 15 l/h.

Времето на плазменния полуживот е 10-12 часа осигуряващо 24 часова ефикасност след еднократна дневна доза.

Бизопролол се екскретира от организма, чрез два пътя, 50% се метаболизира в черния дроб в неактивни метаболити, които се елиминират чрез бъбреците. Останалите 50% се елиминират чрез бъбреците в неметаболизирана форма. Тъй като елиминирането се извършва чрез бъбреците и черния дроб в еднаква степен, не се изисква адаптиране на дозата за пациенти с увредена чернодробна функция или бъбречна недостатъчност.

Бизопролол притежава линейна, възрастово независима кинетика.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (III функционален клас по NYHA), плазмените нива на бизопролол са по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци. Максимална плазмена концентрация при "steady state" е 64 ± 21 ng/ml при дневна доза от 10 mg, а плазменният полуживот е 17 ± 5 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не показват специални рискове при хора, базирайки се на общоприетите фармакологични изследвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или канцерогенност.

Подобно на другите β -блокери, бизопролол предизвиква токсичност при бременни (намаляване на приема на храна и телесното тегло) и ембрио/фетална токсичност (намаляване на резорбцията и телесното тегло при новородени; забавено физическото развитие) при приемане във високи дози но не е тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Микрокристална целулоза

Калциев хидроген фосфат

Бутилхидроксианизол (E320)

Прежелатинизирано царевично нишесте

Кросповидон

Силициев диоксид, колоиден безводен



Магнезиев стеарат

Обвивка:

Хипромелоза

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172) само за Бипрол 10 mg филмирани таблетки

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

30 филмирани таблетки в PVC/PVDC/Al блистер или PVC/Al блистер.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НЕО БАЛКАНИКА ЕООД

ул. „Земляне“ №35,

1618 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Бипрол 5 mg филмирани таблетки Рег. №: 20130448

Бипрол 10 mg филмирани таблетки Рег. №: 20130449

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10.12.2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08. 2019 г.

