

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Бетапрес 10 mg/75 mg капсули, твърди  
Betapres 10 mg/75 mg capsules, hard

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg бисопрололов фумарат (bisoprolol fumarate) и 75 mg ацетилсалицилова киселина (acetylsalicylic acid).

Помощни вещества с известен ефект: соев лецитин

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Капсула, твърда.

Бяла капсула с надпис 10/75, размер 1.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Лечение на хипертония при пациенти, които преди това са били стабилизирани при приема на отделните съставки.

Лечение на ангина пекторис при пациенти, които преди това са били стабилизирани при приема на отделните съставки.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Капсули за перорално приложение.

Необходимо е да се приема по една капсула дневно.

**Специални популации**

По-възрастни пациенти: обикновено не е необходимо адаптиране на дозата, като 5 mg бисопролол дневно може да са достатъчни при някои пациенти.

Бъбречно или чернодробно увреждане:

Поради наличието на ацетилсалицилова киселина, Бетапрес е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Необходимо е повишено внимание при пациенти с лека или умерена чернодробна или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на бисопролол при деца и юноши не е установена. Ето защо капсулите, съдържащи бисопролол и ацетилсалицилова киселина не трябва да се прилагат при деца или юноши.

**Продължителност на лечението:**

Обикновено лечението с бисопролол е продължително.

Лечението с бисопролол не трябва да се спира рязко, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на състоянието. Особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, лечението не трябва да се преустановява внезапно. Препоръчва се постепенно намаляване на дневната доза.

#### 4.3 Противопоказания

Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- свръхчувствителност към съединения от групата на салициловата киселина или инхибитори на простагландин синтетазата (напр. някои пациенти с астма, които може да страдат от пристъп или припадък);
- остра сърдечна недостатъчност или по време на епизод на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща i.v. инотропно лечение;
- кардиогенен шок;
- синусов блок;
- синдром на болния синусов възел;
- втора или трета степен AV блок (без пейсмейкър);
- симптоматична брадикардия;
- симптоматична хипотония;
- тежка бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест;
- тежки форми на периферна артериална оклузивна болест или синдром на Рейно;
- нелекуван феохромоцитом (вж. точка 4.4);
- метаболитна ацидоза;
- стомашни симптоми или пациенти страдащи от стомашни болки при предишна употреба на това лекарство;
- анамнеза за хеморагичен мозъчносъдов инцидент;
- активна пептична язва и/или стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4);
- тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност;
- хеморагична диатеза или коагулационни нарушения, като хемофилия и хипопротромбинемия;
- глюкозо-6-фосфатдехидрогеназна недостатъчност (дефицит на Г6ФД);
- употреба на метотрексат в дози > 15 mg/седмично;
- алергия към фъстъци или соя.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Бисопролол

Бисопролол трябва да се прилага с повишено внимание при:

- захарен диабет с големи отклонения в нивата на глюкозата в кръвта; симптомите на хипогликемия (напр. тахикардия, палпитации или изпотяване) може да бъдат маскирани;
- строга диета (постене);
- провеждане на десенсибилизиращо лечение. Подобно на останалите бета-блокери, бисопролол може да повиши както чувствителността към алергени така и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с епинефрин може не винаги да доведе до очаквания терапевтичен ефект;
- първа степен AV блок;
- ангина на Принцметал;
- периферна артериална оклузивна болест. Възможно е утежняване на симптомите, особено в началото на лечението.

Бисопролол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с хипертония или ангина пекторис, придружени със сърдечна недостатъчност.

Пациентите с псориазис или анамнеза за псориазис трябва да приемат бета-блокери (напр. бисопролол) само след внимателна оценка на съотношението полза-риск.

Симптомите на тиреотоксикоза може да бъдат маскирани при лечението с бисопролол. При пациенти с феохромоцитом бисопролол не трябва да се прилага до преминаването на алфа-рецепторната блокада.

При пациенти подложени на обща анестезия бета-блокадата намалява честотата на аритмията и миокардната исхемия по време на индукцията и интубирането и постоперативния период. Понастоящем се препоръчва поддържащата бета-блокада да бъде продължена периоперативно. Анестезиологът трябва да бъде информиран за наличието на бета-блокада поради възможност за взаимодействия с други лекарства, водещи до брадиаритмия, отслабване на рефлексната тахикардия и понижена рефлексна способност за компенсиране на кръвозагубата. Ако се прецени необходимост от преустановяване лечението с бета-блокери преди хирургичната интервенция, то това трябва да стане постепенно и да завърши около 48 часа преди анестезията.

При бронхиална астма или друго хронично обструктивно белодробно заболяване, което може да причини симптоми, се препоръчва едновременно прилагане на бронходилатиращо лечение. Рядко, при пациенти с астма може да се появи повишена резистентност на дихателните пътища, поради което може да е необходимо повишаване на дозата на бета<sub>2</sub>-стимулантите.

Комбинирането на бисопролол с калциеви антагонисти от верапамил или дилтиазем тип или с централно действащи антихипертензивни лекарства, като цяло не се препоръчва. За повече информация, моля вижте точка 4.5.

Спортисти: спортистите трябва да бъдат уведомени, че този продукт съдържа активно вещество, което може да доведе до положителна реакция при допингов тест.

#### **Ацетилсалицилова киселина**

Едновременното лечение с антикоагуланти (кумаринови производни, хепарин) не се препоръчва и като цяло трябва да се избягва. Ако едновременното прилагане не може да бъде избегнато е необходимо често проследяване на *International Normalisation Ratio (INR)*, като пациентите трябва да бъдат предупреждавани да следят за признаци на кървене, особено от стомашно-чревния тракт.

Необходимо е и редовно медицинско проследяване при пациенти с бронхиална астма, алергичен ринит (ацетилсалициловата киселина може да доведе до тежка уртикария, ангиоедем или бронхоспазъм).

Пациентите с анамнеза за пептична язва и/или кървене от стомашно-чревния тракт, трябва да избягват употребата на ацетилсалицилова киселина (която може да доведе до дразнене на стомашната лигавица и кървене). Ако признаците и симптомите на кървене продължат поради наличието на съставката ацетилсалицилова киселина, лекарят може да преустанови приема на този продукт.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност (тъй като ацетилсалициловата киселина се метаболизира главно с помощта на черния дроб, вижте точка 5.2) и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Едновременното прилагане на това активно вещество с урикозурични средства, като бензбромарон, пробенецид, сулфинпиразон не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Ацетилсалициловата киселина трябва да се прилага с внимание в случай на много тежко менструално кървене.

За предпочитане е спиране употребата на ацетилсалицилова киселина преди хирургична процедура (включително вадене на зъб), поради риск от удължено време на кървене или влошаване на кървенето. Продължителността на прекъсването на лечението трябва да се прецени индивидуално, при всеки един от случаите, но обикновено е една седмица.

Този лекарствен продукт съдържа соев лецитин и е противопоказан при пациенти с алергии към фъстъци или соя.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

##### **Бисопролол**

*Комбинации, които не се препоръчват*

Калциеви антагонисти от верапамил тип и в по-малка степен от дилтиазем тип: отрицателен ефект върху контрактилитета и атриовентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти на лечение с бета-блокери може да доведе до силна хипотония и атриовентрикуларен блок.

Централнодействащи антихипертензивни средства (напр. клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин): едновременната употреба на централнодействащи антихипертензивни средства може допълнително да понижи централния симпатиков тонус и по този начин може да доведе до намаляване на сърдечната честота и сърдечния дебит и до вазодилатация. Рязкото преустановяване, особено преди спиране на бета-блокери може да повиши риска от т.н "ребаунд хипертония".

*Комбинации, които трябва да се прилагат с внимание*

Клас I антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид; лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропрафенон): ефектът върху антрио-вентрикуларното проводно време може да бъде потенциран, а отрицателния инотропен ефект повишен.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип като фелодипин и амлодипин: Едновременното прилагане може да повиши риска от хипотония, като не може да бъде изключено повишаване на риска от по-нататъшно влошаване на помпената функция на лявата камера при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Клас III антиаритмици (напр. амиодарон): ефектът върху времето на атриовентрикуларното провеждане може да бъде потенциран.

Парасимпатикомиметици: Едновременното приложение може да повиши времето на атриовентрикуларното провеждане и риска от брадикардия.

Локални бета-блокери (напр. очни капки за лечение на глаукома): може да повишат системните ефекти на бисопролол.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти: усилване на понижаващия кръвната захар ефект. Блокирането на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.

Анестетици: отслабване на рефлексната тахикардия и повишаване на риска от хипотония (за допълнителна информация относно общата анестезия, вж. също точка 4.4).

Сърдечни гликозиди (напр. дигоксин): понижаване на сърдечната честота, увеличаване на времето на атриовентрикуларното провеждане.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): НСПВС може да намалят хипотензивния ефект на бисопролол.

Бета-симпатикомиметици (напр. изопреналин, добутамин): Комбинирането с бисопролол може да намали ефекта и на двете средства.

Симпатикомиметици, които активират както бета-, така и алфа-адренорецепторите (напр. норадреналин, адреналин): Комбинирането с бисопролол може да изяви алфа-адренорецептор-медираните вазоконстрикторни ефекти на тези средства, което да доведе до повишение на кръвното налягане и влошаване на интермитентното накуцване. Смята се, че тези взаимодействия са по-вероятни при неселективните бета-блокери.

Едновременната употреба с антихипертензивни средства, както и с други средства с понижаващ кръвното налягане потенциал (напр. трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини) може да повиши риска от хипотония.

#### Комбинации, които трябва да се обмислят

Мефлохин: повишен риск от брадикардия

Моноаминооксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B инхибиторите): повишен хипотензивен ефект на бета-блокери, но и риск от появата на хипертензивни кризи.

Рифампицин: леко понижение на елиминационния полуживот на бисопролол, вероятно поради индукция на чернодробните лекарство-метаболизиращи ензими. Обикновено не е необходимо адаптиране на дозата.

Ерготаминови производни: обостряне на периферните циркулаторни нарушения.

#### Ацетилсалицилова киселина

Употребата на някои инхибитори на агрегацията на тромбоцитите, като ацетилсалицилова киселина, НСПВС, тиклопидин, клопидогрел, тирофибан, епitifибатид, повишават риска от кървене, както и комбинирането им с хепарин и неговите производни (хирудин, фондапаринукс), перорални антикоагуланти и тромболитици. Клиничните и биологични параметри на хемостазата трябва да бъдат редовно проследявани.

#### Противопоказани комбинации

Метотрексат, (използван в дози > 15 mg/седмично): комбинирането на метотрексат и ацетилсалицилова киселина повишава хематологичната токсичност на метотрексат поради понижаване на бъбречния клирънс на метотрексат от ацетилсалициловата киселина. Ето защо, едновременното прилагане на метотрексат с това лекарство е противопоказано (вж. точка 4.3).

#### Комбинации, които не се препоръчват

Урикозурични средства (бензбромарон, пробенецид и сулфинпиразон): понижен ефект на екскрецията на пикочна киселина чрез конкурентно елиминиране на пикочната киселина от бъбречните тубули. Ето защо едновременното прилагане на този лекарствен продукт с урикозурични средства не се препоръчва (вж. точка 4.4).

#### Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Диуретици: риск от остра бъбречна недостатъчност поради понижаване на гломерулната филтрация посредством понижен синтез на бъбречни простагландини. Необходимо е хидратиране на пациента и проследяване на бъбречната функция в началото на лечението.

Кортикостероиди: едновременното прилагане на стероиди може да повиши риска от стомашно-чревна кървене или улцерации.

Метотрексат използван в дози по-ниски от 15 mg/седмично: комбинирането на метотрексат и ацетилсалицилова киселина повишава хематологичната токсичност на метотрексат поради понижаване на бъбречния клирънс на метотрексат от ацетилсалициловата киселина. Необходимо е ежеседмично проследяване на кръвната картина по време на първите седмици от комбинирането. Необходимо е засилено проследяване при наличието дори на леко нарушение на бъбречната функция, както и при по-възрастни пациенти.

Хепарин в лечебни дози или при по-възрастни пациенти: когато ацетилсалициловата киселина се прилага едновременно с хепарин в лечебни дози или при по-възрастни пациенти, съществува повишен риск от кървене. Необходимо е редовно проследяване на INR, aPTT и/или времето на кървене в случай на едновременно прилагане на двата продукта.

Сърдечни гликозиди (напр. дигоксин): НСПВС (включително ацетилсалицилова киселина) може да обострят сърдечната недостатъчност, да редуцират GFR и да повишат плазмените нива на сърдечните гликозиди.

Литий: понижено елиминиране на лития.

#### Комбинации които трябва да се имат предвид

Други антикоагуланти (производни на кумарина, хепарин в профилактични дози), други тромбоцитни антиагреганти и други тромболитици: повишен риск от кървене.

НСПВС: повишен риск от кървене и увреждане на стомашно-чревната лигавица и удължаване на времето на кървене.

Антиациди: антиацидите може да повишат бъбречната екскреция на ацетилсалициловата киселина чрез алкализиране на урината.

Алкохол: освен самостоятелно увреждащо действие върху стомашно-чревната лигавица и удължаване на времето на кървене.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Капсулите Бетапрес не се препоръчват по време на бременност, освен в случаи на абсолютна необходимост.

##### Бременност

Няма данни от прилагането на капсулите Бетапрес при бременни жени.

Бисопролол притежава фармакологични ефекти, които може да имат вредно действие върху бременността и/или плода/новороденото (вж. Точка 5.3). Най-общо,  $\beta$ -адренорецепторните блокери понижават перфузията на плацентата, което е свързано с изоставане в развитието, вътрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане. Възможна е появата на нежелани реакции (напр. хипогликемия или брадикардия) от страна на плода и новороденото. Ако е необходимо лечение с  $\beta$ -адренорецепторни блокери, то за предпочитане са  $\beta_1$ -селективните адренорецепторни блокери.

Бисопролол не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите на абсолютна необходимост. Ако се прецени, че е необходимо лечение с бисопролол, то утероплацентарния кръвоток и развитието на плода трябва да бъдат проследявани. В случай на вредни ефекти върху бременността или плода е необходимо да се обмисли алтернативно лечение. Новороденото трябва да бъде редовно проследявано. Симптомите на хипогликемия и брадикардия обикновено се очакват през първите 3 дни.

Ефектите на ацетилсалициловата киселина може да включват: инхибиране на раждането; преждевременно (интраутеринно) затваряне на дуктус артериозис; белодробна хипертония на новороденото и недостатъчност на трикуспидалната клапа; бъбречно увреждане с възможна бъбречна недостатъчност и олигохидрамнион; кръвни съсиреци.

#### Кърмене

Не е известно дали бисопролол се отделя в човешката кърма. Салицилатите и техните метаболити се отделят в малки количества в човешката кърма. Ето защо, кърменето не се препоръчва по време на приема на този продукт.

#### Фертилитет

Няма данни относно възможните ефекти на това лекарство върху мъжкия и женски фертилитет.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. В проучване при пациенти с коронарно сърдечно заболяване, бисопролол не е нарушил способността за шофиране. Въпреки това, поради индивидуалните различия в реакциите към лекарството, способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена. Това трябва да се има предвид особено в началото на лечението и при промяна на лечението (дозата), както и при едновременен прием на алкохол.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Таблично обобщение на нежеланите реакции.

Нежеланите реакции са класифицирани според честотата и системно-органния клас. Използвана е следната терминология за определение на честотата:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

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

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

#### Бисопролол

По долу са представени резултатите от постмаркетинговия опит с бисопролол:

##### Изследвания

Редки: повишени триглицериди, повишени чернодробни ензими (ALAT, ASAT)

##### Сърдечни нарушения:

Нечести: брадикардия, влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност, нарушения на AV-импулсите.

##### Нарушения на ухото и лабиринта:

Редки: слухови нарушения.

Нарушения на очите:

Редки: намалено отделяне на сълзи (да се има предвид при пациентите, носещи лещи).

Много редки: конюнктивит.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, запек.

Общи нарушения:

Чести: умора\*

Нечести: астения.

Хепатобилиарни нарушения:

Редки: хепатит.

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност\*, главоболие\*.

Редки: синкоп.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Редки: нарушения на потентността.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: бронхоспазм при пациенти с астма или анамнеза за обструктивно заболяване на дихателните пътища.

Редки: алергичен ринит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: реакции на свръхчувствителност (сърбеж, зачервяване (горещи вълни), обрив).

Много редки: бета-блокери може да провокират или влошат псориазиса или да доведат до появата на псориазоподобен обрив, алопеция.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулна слабост и крампи.

Съдови нарушения:

Чести: чувство на студенина или изтръпване на крайниците.

Нечести: хипотония.

Психични нарушения:

Нечести: нарушения на съня, депресия.

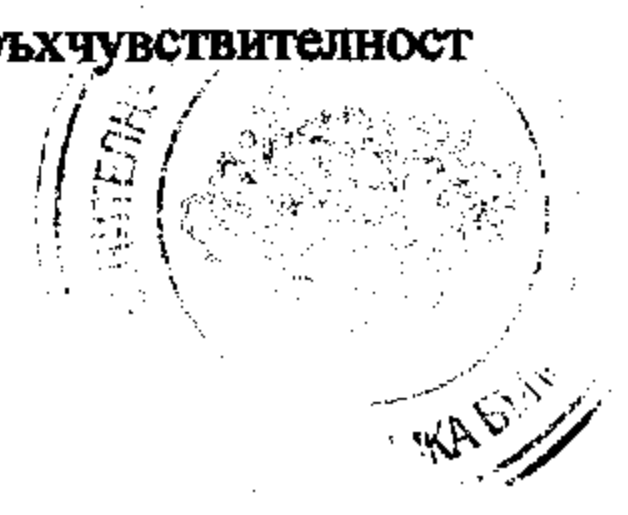
Редки: нощни кошмари, халюцинации.

\*Тези симптоми възникват предимно в началото на лечението. Като цяло те са леки и обикновено преминават в рамките на 1-2 седмици.

Ацетилсалицилова киселина

Нежеланите ефекти често са дозозависими и се дължат на фармакологичните ефекти на ацетилсалициловата киселина (вж. точка 5.1). Най-честите нежелани ефекти обикновено са свързани със стомашно-чревния тракт. Пациентите с известни алергии или астма са с повишен риск от реакции на свръхчувствителност. Може да се развие кръстосана свръхчувствителност към други НСПВС.

Нарушения на кръвта и лимфната система:



**Чести:** удължаване на времето на кървене. Този ефект може да персистира няколко дни след спиране на лечението и може да повиши хематологичните рискове в случай на хирургична интервенция или да доведе до по-обилна менструация

**Нечести:** интракраниално кървене, кръв в урината

**Редки:** хеморагичен синдром (кървене от носа, кървене от венците, повръщане на кръв и отделяне на кръв с изпражненията и др.).

Ендокринни нарушения:

Много редки: хипогликемия

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много редки: ниска доза ацетилсалицилова киселина може да намали екскрецията на пикочна киселина (което може да доведе до остра подагра при предразположени пациенти).

Нарушения на нервната система:

Редки: замаяност, главоболие, тинитус. Това обикновено са първите признаци на предозиране (вж. точка 4.9).

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: стомашни оплаквания, като хиперацидитет и гадене

Чести: повръщане, гастрит, леко до умерено кървене от стомашно-чревния тракт, диария. При продължително или многократно приложение тази кръвозагуба може да доведе до анемия.

Нечести: стомашно кървене, стомашни язви.

Много редки: стомашно-чревна перфорация.

Хепатобилиарни нарушения:

Много редки: чернодробно увреждане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки: тежки кожни реакции (напр. ексудативна еритема мултиформе).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Много редки: остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с налична бъбречна недостатъчност, сърдечна декомпенсация, нефротичен синдром или съпътстващо лечение с диуретици.

Реакции на свръхчувствителност:

Нечести: уртикария, кожен обрив, ангио-оток, ринит, бронхиален спазъм.

Много редки: анафилактичен шок, влошаване на алергичните симптоми на хранителна алергия.

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:

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

Бисопролол

Най-честите признаци при предозиране на В-блокери са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. До момента са съобщени няколко случая на



предозирание (максимум 2000 mg) с бисопролол. Установени са брадикардия и/или хипотония. Всички пациенти са се възстановили. Съществуват големи интраиндивидуални вариации в чувствителността към една единична висока доза бисопролол и вероятно пациенти със сърдечна недостатъчност са много чувствителни.

Най-общо, в случай на предозирание лечението с бисопролол трябва да бъде спряно, като бъде назначено поддържащо и симптоматично лечение. Ограничените данни предполагат, че бисопролол се диализира трудно. Въз основа на очакваните фармакологични действия и препоръки при други  $\beta$ -блокери, трябва да се имат предвид следните общи мерки, в случай на клинична необходимост:

**Брадикардия:** необходимо е интравенозно приложение на атропин. Ако отговорът е недостатъчен, може да се приложи и изопреналин или друго средство с положителни хронотропни свойства. В някои случаи може да бъде необходимо и поставянето на трансвенозен пейсмейкър.

**Хипотония:** необходимо е интравенозно прилагане на течности и вазопресори. Интравенозното прилагане на глюкагон може да бъде от полза.

**AV блок (втора или трета степен):** пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и лекувани с инфузия на изопреналин или поставянето на трансвенозен сърдечен пейсмейкър.

**Остро влошаване на сърдечната недостатъчност:** необходимо е прилагането на i.v. диуретици, инотропни средства, вазодилататори.

**Бронхоспазм:** необходимо е започването на бронходилататорно лечение като изопреналин,  $\beta_2$ -симпатикомиметици и/или аминофилин.

**Хипогликемия:** интравенозно приложение на глюкоза.

#### **Ацетилсалицилова киселина**

Поради ниското съдържание на ацетилсалицилова киселина в този продукт, предозиранието е малко вероятно. Въпреки това, интоксикацията (случайно предозирание) при много малки деца или терапевтичното предозирание при по-възрастни пациенти може да включва: изброеното е свързано с умерена интоксикация): замаяност, главоболие, тинитус, обърканост и стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане и стомашна болка).

При тежка интоксикация е налице тежко нарушение на киселинно-алкалното равновесие. Началната хипервентилация води до респираторна алкалоза. След това настъпва респираторна ацидоза в резултат на супресивния ефект върху дихателния център. Метаболитната ацидоза се дължи също на наличието на салицилати. Като се има предвид, че децата, кърмачетата и малките деца често се наблюдават в късния етап на интоксикация, те вече са достигнали етапа на ацидоза. Възможна е и появата на хипертермия и изпотяване, водещи до дехидратация, безпокойство, конвулсии, халюцинации и хипогликемия. Потискането на нервната система може да доведе до кома, сърдечно-съдов колапс и респираторен арест. Леталната доза на ацетилсалициловата киселина е 25-30 грама. Плазмени концентрации на салицилат над 300 mg/l (1,67 mmol/l) предполагат интоксикация.

При поглъщане на токсична доза е необходима хоспитализация. При умерена интоксикация е необходим опит за предизвикване на повръщане; ако това не стане е показано провеждането на стомашна промивка. След това се прилагат активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Необходимо е алкализиране на урината (250 mmol NaHCO<sub>3</sub> за 3 часа) при проследявана рН на урината. Хемодиализата е предпочитано лечение при тежка интоксикация. За останалите признаци на интоксикация се провежда симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група: бета-блокери; бисопролол, комбинации, АТС код: C07AB57**

Бисопролол е мощен, високо  $\beta_1$ -селективен адренорецепторен блокер. Механизмът на действие при хипертензия не е напълно изяснен, но е известно, че бисопролол значително понижава плазмената активност на ренина. При пациенти с ангина, блокирането на  $\beta_1$ -рецепторите понижава сърдечната дейност и така понижава нуждата от кислород. По този начин, бисопролол е ефективен при елиминирането или редуцирането на симптомите.

Ацетилсалициловата киселина инхибира активацията на тромбоцитите: блокирайки тромбоцитната циклооксигеназа чрез ацетилиране, тя инхибира синтеза на тромбоксан А<sub>2</sub>, физиологична активираща субстанция отделяна от тромбоцитите, която може да има роля в усложненията на атероматозните лезии.

Многократното приложение на дози от 20 до 325 mg води до инхибиране на ензимната активност от 30 до 95%.

Поради необратимото свързване, ефектът продължава през целия жизнен цикъл на тромбоцитите (7-10 дни). Инхибиращият ефект не намалява при продължително лечение, като ензимната активност постепенно се възстановява след обновяване на тромбоцитите 24 до 48 часа след преустановяване на лечението.

Ацетилсалициловата киселина удължава времето на кървене средно с около 50 до 100%, но могат да се наблюдават индивидуални различия.

Европейската медицинска агенция е отменила задължението за докладване на резултати от проучвания с Бетапрес при всички подгрупи на педиатричната популация при есенциална (първична) хипертония, вторична хипертония, ангина пекторис. Вижте точка 4.2. за информация при педиатрична употреба.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Бисопролол

Бисопролол се абсорбира и има бионаличност от около 90% след перорално приложение. Свързването на бисопролол с плазмените протеини е около 30%. Обемът на разпределение е 3,5 l/kg. Общия клирънс е около 15 l/h. Плазменият полуживот е 10-12 часа, което осигурява 24-часов ефект при приложение веднъж дневно.

Бисопролол се елиминира от организма чрез два пътя. 50% се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, които след това се отделят през бъбреците. Останалите 50% се отделят през бъбреците в неметаболизирана форма. Тъй като елиминирането се осъществява с помощта на бъбреците и черния дроб, при пациенти с известна степен на увреждане на чернодробната функция или бъбречна недостатъчност не се изисква адаптиране на дозата. Фармакокинетиката при пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност и увредена чернодробна или бъбречна функция не е проучвана.

Кинетиката на бисопролол е линейна и не зависи от възрастта.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (степен III по NYHA) плазмените нива на бисопролол са по-високи, а полуживотът е удължен, в сравнение със здрави доброволци.

Максималната плазмена концентрация в равновесно състояние е  $64 \pm 21$  ng/ml при дневна доза от 10 mg, а полуживотът е  $17 \pm 5$  часа.

#### Ацетилсалицилова киселина

Абсорбция

Максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига след около 50 минути ( $t_{max}$ ). Основното място на абсорбция е проксималния отдел на тънкото черво. Въпреки това в стената на тънкото черво значителна част от дозата вече е хидролизирана до салицилова киселина по време на процеса на абсорбция.

Степента на хидролиза зависи от скоростта на абсорбция.

Едновременният прием на храна забавя абсорбцията на ацетилсалицилова киселина (по-ниски плазмени концентрации) но не я намалява.

#### Разпределение

Обемът на разпределение на ацетилсалицилова киселина е 0,16 l/kg от телесното тегло. Салициловата киселина, която е първият продукт от метаболизма на ацетилсалицилова киселина се свързва с плазмените протеини, предимно албумина над 90%. Салициловата киселина бавно преминава в синовиалната течност. Тя преминава през плацентата и се отделя в кърмата.

#### Биотрансформация

Ацетилсалицилатът се превръща основно в салицилова киселина чрез хидролиза.

Полуживотът на ацетилсалициловата киселина е кратък: 15 – 20 минути.

Салициловата киселина след това се превръща в глицин и конюгати на глюкуроновата киселина и следи от генцианова киселина. При по-високи терапевтични дози капацитета на превръщане на салицилова киселина е превишен и фармакокинетиката става нелинейна.

Това води до удължаване на явния елиминационен полу-живот на салициловата киселина от няколко часа до около 24-часов период.

#### Елиминиране

Елиминирането се осъществява предимно през бъбреците. Тубулната реабсорбция на ацетилсалициловата киселина е рН-зависима. Чрез алкализирание на урината, количеството на непроменената ацетилсалицилова киселина в урината може да нарастне от 10% до 80%.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Бисопролол

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал. Както други бета-блокери, бисопролол води до токсичност за майката (намален прием на храна и понижение на телесното тегло) и ембрио-фетална токсичност (повишена честота на резорбции, понижено тегло на поколението при раждане, изоставане във физическото развитие) при високи дози, но не е тератогенен.

#### Ацетилсалицилова киселина

При проучвания с плъхове са наблюдавани фетотоксични и тератогенни ефекти на ацетилсалициловата киселина при дози токсични за майката. Клиничната значимост не е известна, тъй като използваните при неклиничните проучвания дози са доста по-високи (най-малко 7 пъти) спрямо максималната препоръчвана доза при таргетните сърдечносъдови показания.

Не е наблюдаван карциногенен ефект при проучвания с мишки и плъхове.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Аспиринова таблетка:

Царевично нишесте

Микрокристална целулоза

Стеаринова киселина

Филмово покритие:

Хидролизиран поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Талк

Лецитин (соя) (E322)

Ксантанова гума

Бисопрололов прах:

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Капсула:

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Мастилото съдържа:

Шеллак, черен железен оксид (E172), полипропиленгликол, амониев хидроксид.

## **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

## **6.3 Срок на годност**

4 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява при температура над 25°C.

## **6.5 Данни за опаковката**

Полихлоротрифлуороетилен/PVC блистер с алуминиево/PVC фолио.

Опаковки: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

19, Pełplińska Str., 83-200 Starogard Gdański, Полша

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер 20100843



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

22.12.2010

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

17.09.2014

