

## Приложение 1

### Кратка характеристика на продукта



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 4-8724/30.03.07

648/17.02.03 *[Signature]*

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OBSIDAN® 25 mg / ОБСИДАН 25 mg

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: propranolol

1 таблетка съдържа propranolol hydrochloride 25 mg

За помощни вещества виж б.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

- Ангина пекторис – за профилактика и лечение на пристъпи от ангина пекторис;
- Артериална хипертония от различен произход – самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти;
- Миокарден инфаркт – за лечение по време на острия стадий на инфаркта, както и за продължителна вторична профилактика след прекаран миокарден инфаркт;
- Ритъмни нарушения на сърдечната дейност – надкамерни и камерни тахикардии в резултат на увеличен симпатиков тонус;
- В комплексното лечение на тиреотоксикоза;
- В комплексното лечение на феохромоцитом;
- Профилактика на мигренозно главоболие;
- Фамилен есенциален тремор.



#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировката трябва да бъде определена индивидуално – главно на базата на успеха от лечението. Следните указания за дозировка се препоръчват за възрастни:

##### Артериална хипертония

Първоначално 25-40 mg propranolol 2-3 пъти дневно, с последващо повишаване на дозировката, ако ефектите са недостатъчни до максимум 320 mg дневно.

##### Ангина пекторис / Ритъмни нарушения на сърдечната дейност

Първоначално 25-40 mg propranolol 3 пъти дневно; ако е необходимо, дозировката може да бъде повишена до 160-240 mg дневно.

##### Хипертиреозидизъм (при комплексното му лечение)

Три пъти по 12.5 mg до три пъти по 25 mg propranolol дневно, с възможно повишаване до 120-160 mg дневно.

##### Профилактика на мигренозно главоболие / Есенциален тремор

25 – 40 mg propranolol 2-3 пъти дневно. Дневната дозата може да достигне 160 до 240 mg.

##### При профилактика на инфаркт на миокарда

Лечението трябва да започне между 5-ия и 21-ия ден след миокарден инфаркт с 40 mg три пъти дневно в продължение на 2 до 3 дни.  
След това лечението може да бъде продължено с 40-80 mg два пъти дневно.

- В случаи на силно ограничена чернодробна или бъбречна функция, елиминирането на propranolol е намалено, което може да означава, че при някои условия се налага намалена дозировка.

##### **Указания за дозировка:**

Таблетките трябва да се поглъщат цели, с малко течност, след ядене.

Лечението не е ограничено в рамките на определен период.



Ако след дълъг период на употреба, лечението с OBSIDAN® 25 mg трябва да бъде прекъснато или преустановено, промяната трябва да се направи бавно, тъй като рязкото прекъсване може да предизвика миокардна исхемия с изостряне на симптомите на ангина пекторис или влошаване на хипертонията.

#### 4.3 Противопоказания

OBSIDAN® 25 mg не трябва да се прилага в случаи на:

- свръхчувствителност към propranolol, към други бета-рецепторни блокери или към някоя от другите съставки на лекарствения продукт;
- декомпенсирана конгестивна сърдечна недостатъчност (NYHA III и IV);
- кардиогенен шок;
- AV блок, 2-ра и 3-та степен;
- SA-блок;
- синдром на болния синусов възел;
- синусова брадикардия (пулс при покой под 50 удара в минута преди началото на лечението);
- хипотония;
- късни стадии на периферни артериални заболявания;
- обструктивни белодробни заболявания (например в случай на бронхиална астма);
- метаболитна ацидоза;
- едновременна употреба на MAO-инхибитори (изключение: MAO-B инхибитори).

*При пациенти, приемащи propranolol, е противопоказано венозно въвеждане на калциеви антагонисти от типа на verapamil и diltiazem или други антиаритмични продукти (като disopyramid). Изключение - интензивно лечение.*

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Специално лекарско наблюдение е необходимо при:

- AV блок, 1-ва степен;
- Диабетици, особено при такива, които имат силно вариращи стойности на кръвната захар и при случаи на продължителна строга диета и голямо физическо натоварване (поради възможност за тежки хипогликемични състояния);



- Пациенти с феохромоцитом (да се въвежда само след предварително лечение с алфа-рецепторни блокери);
- Пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност (виж “Дозировка” и “Нежелани реакции”).

При пациенти с псориазис в тяхната лична или фамилна анамнеза, бета-блокери трябва да бъдат предписвани след внимателна преценка на ползата и риска. Бета-блокери могат да повишат чувствителността към алергени и да засилят тежестта на анафилактичните реакции. По тази причина е необходима прецизна диагноза за пациенти с изразени реакции на свръхчувствителност в тяхната анамнеза, които са провели лечение за десенсибилизация (внимание, ексцесивни анафилактични реакции).

Необходимо е лекарственият продукт да се прилага внимателно при пациенти в напреднала възраст, тъй като може да се наблюдава повишена или намалена чувствителност към обичайните дози на продукта.

Приложението на rgrpano1o1 рядко може да доведе до промени в някои лабораторни тестове – увеличени нива на серумните липопротеини и триглицериди, увеличен серумен калий, фалшиво завишени нива на катехоламини и техните разпадни продукти в урината и кръвта, увеличени нива на антинуклеарни антитела, фалшивоотрицателни скринингови тестове за глаукома.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Трябва да бъдат взети предвид следните взаимодействия между лекарствения продукт и други вещества:

- Едновременната употреба на OBSIDAN® 25 mg с инсулин или други антидиабетични лекарства може да индуцира хипогликемия. Предупредителните признаци за хипогликемия – по-специално тахикардия и тремор – могат да бъдат замаскирани. Поради това е необходим редовен контрол на кръвната захар.
- Едновременната употреба на OBSIDAN® 25 mg с трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазиди, глицерил тринитрат, диуретици, вазодилататори и други антихипертензивни продукти, може да предизвика допълнителен спад на кръвното налягане.
- В случай на едновременно приложение на OBSIDAN® 25 mg и калциеви антагонисти от типа на nifedipine, може да се предизвика допълнително



спадане на кръвното налягане, дори понякога с развитие на сърдечна недостатъчност.

- Кардиодепресивният ефект на OBSIDAN® 25 mg и други антиаритмични продукти може да бъде адитивен.
- При едновременно приложение на OBSIDAN® 25 mg и калциеви антагонисти от типа на verapamil или diltiazem, или други антиаритмични продукти (като disopyramid), се изисква внимателно наблюдение на пациента, тъй като могат да се появят хипотония, брадикардия или други сърдечни нарушения.
- Едновременното приложение на OBSIDAN® 25 mg с reserpin, clonidine, alpha-methyldopa, guanfacin или сърдечни гликозиди, може да засили кардиодепресивния му ефект.
- Ако рязко се прекъсне лечението с clonidine при употреба на propranolol, кръвното налягане може силно да се повиши. Следователно, приложението на clonidine може да бъде преустановено, само ако лечението с OBSIDAN® 25 mg е било преустановено няколко дни по-рано. След това clonidine може да бъде постепенно преустановен (виж специализирана информация за clonidine).
- При едновременно приложение на OBSIDAN® 25 mg с adrenaline или noradrenaline е възможно значително повишение на кръвното налягане.
- Поради засилване симптоматиката на хипертонията, MAO-инхибитори не трябва да бъдат приемани едновременно с OBSIDAN® 25 mg.
- Indomethacin може да намали антихипертензивния ефект на OBSIDAN® 25 mg.
- Едновременната употреба на OBSIDAN® 25 mg и наркотици може да предизвика силно понижение на кръвното налягане. Отрицателният инотропен ефект на гореспоменатите лекарствени продукти може да бъде адитивен.
- Нервно-мускулната релаксация с периферни мускулни релаксанти (например tubocurarine, suxamethonium) може да бъде усилена от бета-рецепторни блокери.
- В случай, че приемането на propranolol не може да бъде преустановено преди операции, включващи обща анестезия или преди приложение на периферни мускулни релаксанти, анестезиологът трябва да бъде информиран за лечението с OBSIDAN® 25 mg.
- Терапевтичните ефекти на OBSIDAN® се усилват от cimetidine.



#### 4.6 Бременност и кърмене

По време на бременност, propranolol трябва да бъде предписван след внимателна преценка на ползата и риска.

Propranolol преминава в майчиното мляко. Въпреки че количеството на лекарственото вещество, прието с майчиното мляко вероятно не представлява опасност за малкото дете, се препоръчва кърменето да се преустанови (виж също точка 5.3 Фармакокинетични свойства и точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

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

##### Информация за шофьори и други участници в уличното движение

Лечението на хипертония с този лекарствен продукт изисква пациентите да бъдат редовно контролирани. Появата на различни индивидуални реакции може да наруши способността за активно участие в уличното движение, за работа с машини или на небезопасени места. Това е особено важно в началото на лечението, при смяна на продукта, както и при употреба заедно с алкохол.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечението с OBSIDAN® 25 mg може понякога да предизвика повишен спад на кръвното налягане, брадикардия, синкоп, палпитации, намалена AV-проводимост или конгестивна сърдечна недостатъчност.

В отделни случаи, при пациенти с ангина пекторис, усилване на пристъпите не може да бъде изключено.

Понякога могат да се появят парестезии и чувство на студ в крайниците или в редки случаи мускулни крампи или слабост. Наблюдавано е също влошаване оплакванията на пациенти с периферни артериални заболявания (включително пациенти с болест на Raynaud) .

В началото на терапията може да се появят нарушения от централно-неврологичен характер като главоболие, депресивно настроение, нарушения на съня, кошмари и халюцинации, умора, световъртеж, замайване, объркване, емоционална лабилност, изпотяване.

Понякога може да се появи временен епигастрален дискомфорт, гадене, повръщане, запек или диария.

В някои случаи е установено повишение на трансaminaзната активност в серума (GOT, GPT).



Понякога е възможна появата на алергични кожни реакции (еритематозен обрив, сърбеж).

В резултат на възможно повишение съпротивлението в дихателните пътища, пациенти с тенденция за бронхоспастични реакции (по-специално случаи с обструктивно белодробно заболяване), могат да почувстват затруднения в дишането, рядко - ларингоспазъм.

В редки случаи може да се появи агранулоцитоза, нетромбоцитопенична или тромбоцитопенична пурпура.

В отделни случаи, включващи продължително лечение с OBSIDAN® 25 mg, може да бъде наблюдавана артропатия (моноартрит или полиартрит). Изключително рядко се наблюдават аутоимунни реакции като системен Lupus erythematoses.

В редки случаи може да се появи латентен захарен диабет или да се влоши съществуващ захарен диабет. След дълги периоди на строго гладуване или голямо физическо натоварване, при едновременно лечение с OBSIDAN® 25 mg, може да се развие хипогликемия. Предупреждаващите признаци (по-специално тахикардия и тремор) могат да бъдат замаскирани.

При пациенти с хипертиреозидизъм, които се лекуват симптоматично с OBSIDAN® 25 mg, клиничните показатели за тиреотоксикоза (тахикардия и тремор) могат да бъдат замаскирани.

В случаи на тежки бъбречни нарушения, има отделни съобщения за последващо влошаване на състоянието при лечение с OBSIDAN® 25 mg. Употребата на OBSIDAN® 25 mg трябва да бъде при съответно наблюдение на бъбречната функция (виж "Дозировка").

По време на лечение с OBSIDAN® 25 mg могат да се появят нарушения на липидната обмяна. При случаи с нормално ниво на холестерола са наблюдавани понижение на HDL-холестерола и повишено ниво на триглицеридите в плазмата.

В редки случаи са наблюдавани сухота в устата, конюнктивит или намаление на слъзоотделянето (трябва да се има предвид при носене на контактни лещи), както и в единични случаи е имало нарушено виждане и кератоконюнктивит.

Рядко са наблюдавани смущения в либидото и потентността, алоpecia, LE-подобен синдром.





### Специални забележки:

Поради появата на тежко чернодробно увреждане при лечение с други бета-блокери, чернодробните ензимни показатели трябва да бъдат редовно контролирани.

В отделни случаи бета-блокери могат да отключат псориазис, да влошат симптомите на това заболяване или да предизвикат псориазоподобни обриви.

Бета-блокери могат да повишат чувствителността към алергени и могат да усилят тежестта на анафилактичните реакции. При пациенти с изразени реакции на свръхчувствителност в тяхната анамнеза и при пациенти, подлагани на десенсибилизация, може да се появи силна анафилактична реакция.

## 4.9 Предозиране

### *а) Симптоми на интоксикация*

Клиничната картина, в зависимост от степента на интоксикация, основно се характеризира със сърдечно-съдови симптоми и симптоми от централно-неврологичен характер. Предозирането може да предизвика тежка хипотония, брадикардия, която може да прерастне в сърдечен арест, сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок. В допълнение, могат да се появят диспнея от бронхоспазъм, повръщане, нарушение на съзнанието и генерализирани тонични гърчове.

### *б) Лечение в случай на предозиране*

Ако в случай на предозиране или вследствие на лечението се забави сърдечната честота и/или спадне кръвното налягане, приемането на OBSIDAN® 25 mg трябва да бъде преустановено.

Отделно от общите мерки, прилагани за първично елиминиране на токсини, жизнените параметри при необходимост трябва да бъдат мониторираны в условия на интензивно лечение. Могат да бъдат въведени следните антидоти:

Atropine: 0.5 – 2.0 mg интравенозно-болус

Glucagon: начално 1 – 10 mg интравенозно

след това 2 – 2.5 mg за един час като продължителна инфузия.

Симпатомиметично може да се приложи някой от следните продукти в зависимост от телесното тегло: dopamine, dobutamine, isoprenaline, orciprenaline или adrenaline.



В случай на брадикардия, рефрактерна на лечение, може да бъде поставен временно пейсмейкър.

В случай на бронхоспазъм, може да бъде приложен  $\beta_2$ -симпатикомиметик под формата на спрей (или венозно, ако спрейт не е достатъчно ефективен), или може да бъде въведен aminophylline венозно.

В случай на генерализирани тонични гърчове може венозно да се приложи diazepam.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бета-рецепторен блокер

АТС код: С 07 АА05

Propranolol е липофилен, кардионеселективен бета-рецепторен блокер с мембранно-стабилизиращ ефект, без присъща симпатикомиметична активност (ISA). Веществото инхибира  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -рецепторите.

В зависимост от симпатиковата активност, propranolol намалява сърдечната честота и контрактилитет, атрио-вентрикуларната проводимост и активността на плазмения ренин. Инхибирайки  $\beta_2$ -рецепторите, propranolol повишава гладкомускулния тонус.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, propranolol hydrochloride се абсорбира в повече от 90 % в стомашно-чревния тракт. Propranolol hydrochloride има подчертан first-pass ефект. Абсолютната системна наличност на propranolol е около 30 %.

Максимална плазмени нива се достигат след около 1-2 часа. Свързването на propranolol hydrochloride с плазмени протеини е около 90 %, относителният обем на разпределение е 3,6 l/kg.

Един от метаболитите (4-hydroxypropranolol), образуван при разграждане в черния дроб, също има бета-блокиращ ефект. Неговата концентрация и период на полуживот обаче са незначителни.

Propranolol hydrochloride и неговите метаболити се елиминират до над 90 % чрез бъбреците, а повече от един процент се отделя непроменен.

Полуживотът на елиминиране на propranolol hydrochloride е средно между 3 и 4 часа при нормална бъбречна функция.

В случай на ограничена функция на черния дроб трябва да се очаква – особено при нарушение функциите и на бъбреците – че ограниченото ниво на обмяна в



резултат на това ще доведе до удължен ефективен период на propranolol hydrochloride.

### Бионаличност

Изпитване за бионаличност, проведено през 1977 г. при 16 мъже доброволци, дава следните резултати, в сравнение с референтно вещество (propranolol hydrochloride разтвор 25 mg, въведен перорално):

Propranolol	Изпитвано вещество (OBSIDAN® 25 mg)	Референтно вещество (propranolol hydrochloride разтвор, приложен перорално)
Максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ )(ng/ml)	2,53 ± 1,51	2,59 ± 1,10
Продължителност на максималната плазмена концентрация ( $t_{max}$ )(h)	1,06 ± 0,25	1,10 ± 0,34
Площ под кривата концентрация-време ( $AUC_{[0-24]}$ )(h*ng/ml)	5,18 ± 3,95	5,89 ± 4,17

Резултатите са средни стойности ± стандартното отклонение.

Дизайн на изпитването: открито, рандомизирано, кръстосано, фаза на лаважа: една седмица

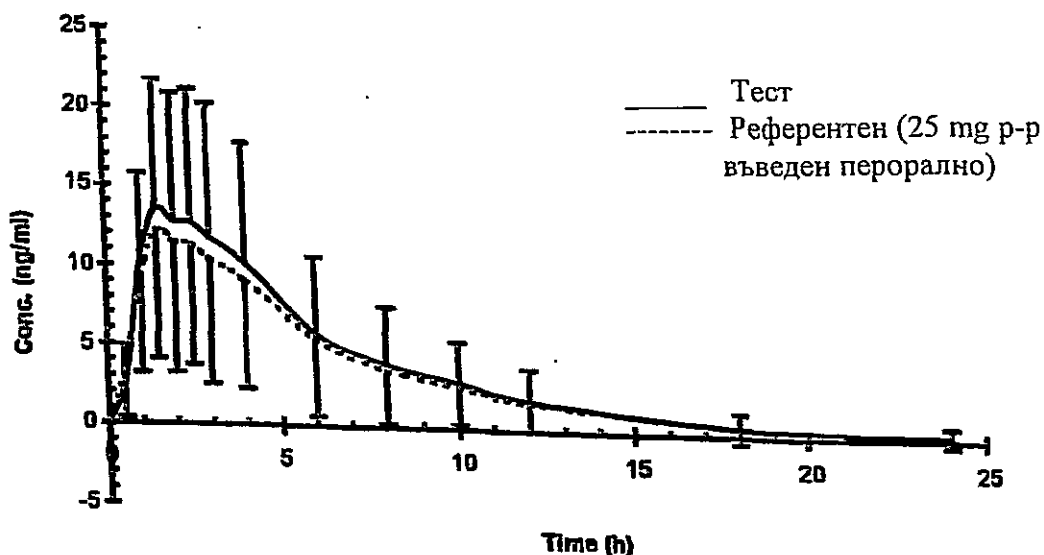
Условия на медикация: сутрин, на празен стомах

Тест: въведен с 200 ml вода

Референтен: 25 mg propranolol hydrochloride разтворен в 100 ml вода и въведен със следващи 100 ml вода.



## Плазмени концентрации на Propranolol



### Друга информация

Пропранолол преминава през плацентата и достига концентрационни стойности в кръвта на пъпната връв, които са сравними с тези в майчиния серум, дори малко по-високи. Няма достатъчно проучвания върху приложението на пропранолол по време на бременност. В някои случаи има съобщени усложнения като инхибиране на интраутеринния растеж и преждевременно раждане, както и брадикардия, хипотония, хипогликемия и подтискане на дишането (неонатална асфиксия) при новородени.

Когато лечението е близко до предполагаемата дата на раждане, новородените трябва внимателно да бъдат контролирани за 48-72 часа след раждането.

Пропранолол преминава в майчиното мляко. Въпреки че количеството на лекарственото вещество, преминало в майчиното мляко, вероятно не представлява опасност за новороденото, кърмачетата трябва да бъдат наблюдавани.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### а) Остра токсичност

Виж точка 12: Спешна медицина, симптоми и антидоти.

#### б) Хронична токсичност

Не са открити токсични ефекти при тестове за хронична токсичност, проведени върху мишки.

#### в) Мутагенен и тумор-индуциращ потенциал

In vitro и in vivo тестове не предоставят данни за съответни мутагенни ефекти.

При продължителни проучвания върху плъхове и мишки не са получени данни за тумор-индуциращ потенциал.

#### г) Токсичност и репродуктивна активност

Ембриотоксичният потенциал на propranolol е изследван върху два животински вида (плъх и мишка). При високи дози е установено, че третираните майки имат изключително малки фетуси. Нито един от видовете не е показал признаци на тератогенни ефекти, предизвикани от propranolol.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Talcum, lactose, gelatine, highly-disperse silicon dioxide, magnesium stearate, potato starch.

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни несъвместимости.

### 6.3 Срок на годност

5 (пет) години

След изтичане срока на годност, този лекарствен продукт не трябва повече да се използва.

### 6.4 Специални условия за съхранение

Няма специални предупреждения за съхранение.



**6.5 Данни за опаковката**

50 таблетки

**6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Schwarz Pharma AG

Alfred-Nobel-Strasse 10,

40789 Monheim am Rhein, Germany

**8. Номер на разрешението за употреба**

**9. Дата на първото разрешение / подновяване на разрешението**

**10. Дата на последна преработка на текста**

Декември 2002 г.

