

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bisogamma[®] 5 (Бизогамма 5)

Bisogamma[®] 10 (Бизогамма 10)

Bisoprolol fumarate 5 mg, респ. 10 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към И-6285; И-6286 разрешение за употреба № 08-01-2002г.	
627/22-10-02	<i>Амелия</i>

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество:

Bisogamma[®] 5

Една филмирана таблетка с делителна черта съдържа 5 mg Bisoprolol fumarate 5 mg.

Bisogamma[®] 10

Една филмирана таблетка с делителна черта съдържа 10 mg Bisoprolol fumarate 10 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- есенциална хипертония
- исхемична (коронарна) болест на сърцето (Angina pectoris)

4.2. Дозировка и начин на употреба

Принципно лечението трябва да започне постепенно с ниски дози, които бавно се увеличават. Във всеки случай дозирането трябва да става индивидуално, да се определи в зависимост от честотата на пулса и успеха на лечението.

Есенциална хипертония

Препоръчаната доза е веднъж дневно по 5 mg бизопролол фумарат (което се равнява на 1 филмирана таблетка Bisogamma[®] 5, респ. ½ филмирана таблетка Bisogamma[®] 10).

Допълнителна информация за Bisogamma[®] 5

При леки форми на хипертония (СЗО-стадий I; диастолично налягане до 105 mm Hg) може да е достатъчно лечение с 2,5 mg бизопролол фумарат (което се равнява на ½ филмирана таблетка Bisogamma[®] 5).

При нужда дозата може да се повиши на 10 mg бизопролол фумарат дневно (което се равнява на 2 филмирани таблетки Bisogamma[®] 5, респ. 1 филмирана таблетка Bisogamma[®] 10). По-нататъшно увеличение на дозата е уместно само в извънредни случаи – до 20 mg.

Исхемична (коронарна) болест на сърцето (Angina pectoris)

Препоръчителната доза е веднъж дневно по 5 mg бизопролол фумарат (което се равнява на 1 филмирана таблетка Bisogamma[®] 5, респ. ½ филмирана таблетка Bisogamma[®] 10).

При нужда дозата може да се повиши на 10 mg бизопролол фумарат дневно (което се равнява на 2 филмирани таблетки Bisogamma[®] 5, респ. 1 филмирана таблетка Bisogamma[®] 10). По-нататъшно увеличение на дозата е уместно само в извънредни случаи.



Дозиране при чернодробна и/или бъбречна недостатъчност

При пациенти с леки или средностепенни смущения във функцията на черния дроб и бъбреците не е необходима промяна в дозирането. Но при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 20 ml/min) и при пациенти с тежко увреждане на черния дроб, дневната доза не трябва да надвишава 10 mg бизопролол фумарат.

Дозиране при пациенти в старческа възраст

Не е необходимо да се променя дозата при възрастни пациенти, при условие, че няма значима бъбречна и чернодробна недостатъчност.

Дозиране при деца

Няма опит за приложение при деца.

Начин и продължителност на употреба

Филмираните таблетките трябва да се приемат по-възможност сутрин на гладно или със закуската, с достатъчно течности, без да се дъвчат.

Продължителността на употреба не е ограничена във времето. Тя се определя от вида и тежестта на заболяването.

Лечението с Bisogamma® не трябва да се прекъсва рязко, а постепенно (за 7-10 дни) особено при пациенти с Angina pectoris, тъй като едно рязко спиране на лекарствения продукт може да доведе до влошаване състоянието на пациента.

4.3. Противопоказания

Bisogamma® не трябва да се прилага при:

- манифестна сърдечна недостатъчност
- шок
- АВ-блок II^{ра} или III^{та} степен
- синдром на болния синусов възел (sick sinus syndrome)
- синоатриален блок
- брадикардия (пулс в покой по-бавен от 50 удара в минута преди започване на лечението)
- хипотония (систолично налягане по-малко от 90 mmHg)
- ацидоза
- бронхиална хиперреактивност (напр. при обструктивни заболявания на дихателните пътища, бронхиална астма)
- късните стадии на нарушения в периферното кръвообращение
- едновременно приемане на MAO-инхибитори (изключение-MAO-B инхибитори)
- свръхчувствителност към бета-рецепторни блокери, или към някоя от техните съставки
- деца (няма терапевтичен опит)

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Особено стриктно лекарско наблюдение е необходимо при:

- AV- блок I^{ва} степен
- манифестен или латентен Diabetes mellitus (възможни са тежки хипогликемични състояния, хипогликемичните симптоми могат да бъдат маскирани; редовен контрол на кръвната захар)
- по-продължителна строга диета (или гладуване) и тежки физически натоварвания (възможни са тежки хипогликемични състояния)
- пациенти с феохромоцитом (Bisogamma® може да бъде прилагана само след предварителна блокада с алфа-рецепторни блокери)



- Ангина на Принцметал

При увреждания във функцията на черния дроб и бъбреците трябва да се съблюдава упътването за дозиране (раздел “Дозировка и начин на приложение”)

При пациенти с псориазис в личната и фамилна анамнеза назначаването на бета-рецепторни блокери (напр. Bisogamma[®]) трябва да стане след внимателно преценяване на ползата и риска от лекарствения продукт.

Бета-рецепторните блокери могат да повишат чувствителността към алергени и да доведат до тежка анафилактична реакция. Затова е необходимо строго уточняване на индикациите при пациенти с тежки реакции на свръхчувствителност в анамнезата, както и при пациенти, при които се провежда десинсибилизираща терапия (внимание: силна анафилактична реакция).

Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от групата на верапамила и дилтиазема или други антиаритмични средства (напр. дизопирамид, хинидин, амиодарон) е противопоказано за пациенти, които се лекуват с Bisogamma[®] (изключение в интензивната медицина).

Пациенти с исхемична (коронарна) болест на сърцето не трябва да прекъсват лечението самостоятелно поради опасност от влошаване на състоянието им – вентрикуларна аритмия, задълбочаване на стенокардията, миокарден инфаркт.

При пациенти с периферни съдови заболявания Bisogamma[®] може да доведе до утежняване симптомите на артериална инсуфициенция.

В случай, че Bisogamma[®] се приложи периоперативно, трябва да се вземе под внимание приложението на анестетици с депресивно действие върху миокарда, като: етер, циклопропан и трихлоретилен.

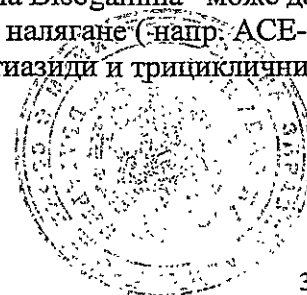
Употребата на лекарственият продукт може да маскира клиничните белези на хипертиреозидизъм – например тахикардията. Рязкото спиране на приема може да се последва от екзацербация на симптомите на хипертиреозидизъм, или да предизвика остра тиреотоксична криза.

По причина на депресивното действие върху миокарда, при някои пациенти след продължително лечение може да се прояви сърдечна недостатъчност. При първите белези и симптоми на сърдечна недостатъчност трябва да се спре приемът на лекарственият продукт.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Трябва да се имат пред вид следните взаимодействия между Bisogamma[®] и други лекарствени средства:

Понижението на високото артериално налягане под действие на Bisogamma[®] може да бъде усилено от други лекарства, също понижаващи кръвното налягане (напр. ACE-инхибитори), диуретици, вазодилататори, барбитурати, фенотиазиди и трициклични антидепресанти.



При едновременна употреба на Bisogamma[®] и калциеви антагонисти от групата на нифедипина може да се стигне до силно понижаване на артериалното налягане, а в отделни случаи и до сърдечна недостатъчност.

При едновременно прилагане на Bisogamma[®] и калциеви антагонисти от групата на верапамила и дилтиазема или други антиаритмични средства (напр. дизопирамид, хинидин, амиодарон) е необходимо внимателно наблюдение на пациента, тъй като може да се стигне до хипотензия, брадикардия или други ритъмни нарушения на сърцето и / или сърдечна недостатъчност.

Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от групата на верапамила и дилтиазема или други антиаритмични средства (напр. дизопирамид, хинидин, амиодарон) е противопоказано за пациенти, които се лекуват с Bisogamma[®] (изключение в интензивната медицина, виж раздел “Противопоказания”).

Кардиодепресивните свойства на Bisogamma[®] и на лекарствени продукти с антиаритмично действие могат да се насложат (могат да потенцират действието си).

При едновременна употреба на Bisogamma[®] и резерпин, алфа-метилдопа, гуанфацин, клонидин или сърдечни дигиталисови гликозиди може да се стигне до силно забавяне на сърдечната честота, респ. до забавяне проводимостта в сърцето.

След рязко спиране приема на клонидин и при едновременно приемане на Bisogamma[®] артериалното налягане може силно да се повиши. Клонидинът може да се спре, няколко дни след като е завършило лечението с Bisogamma[®].

При едновременно прилагане на Bisogamma[®] и норадреналин, адреналин или други симпатикомиметично действащи вещества (напр.: съдържащи се в лекарства против кашлица, носни- и очни капки) е възможно повишаване на артериалното налягане.

Едновременното приемане на ерготаминови деривати (напр. ерготаминсъдържащи антимигренозни средства) и Bisogamma[®] може да доведе до засилване на нарушенията в периферното кръвоснабдяване.

Моноаминооксидазните инхибитори (MAO-инхибитори) не трябва да се приемат едновременно с Bisogamma[®] поради възможно силно повишаване на артериалното налягане (виж раздел “Противопоказания”).

При едновременна употреба на Bisogamma[®] и инсулин или други орални антидиабетни средства тяхното действие може да бъде усилено, респ. удължено или намалено. Предупредителните симптоми за хипогликемия - тахикардия и тремор, са маскирани или отслабени. Затова са необходими редовни изследвания на кръвната захар.

Рифампицинът може да намали действието на Bisogamma[®].

Действието на Bisogamma[®] може да бъде усилено от циметидин, хидралазин и алкохол.

Едновременното приложение на Bisogamma[®] и анестетици може да доведе до силно снижаване на артериалното налягане. Отрицателното инотропно действие на двата по-горе споменати лекарствени продукта може да се усили. Затова преди предетяно



въвеждане в наркоза анестезиологът трябва бъде информиран за лечението с Bisogamma®.

4.6. Бременност и кърмене

Засега не разполагаме с клиничен опит от употребата на бизопролол фумарат при бременни жени. По време на бременност и кърмене необходимостта от лечение с Bisogamma® трябва да бъде добре обмислена. Лечението с бизопролол фумарат трябва да бъде прекратено 48-72 часа преди раждането, поради възможност от поява на брадикардия, хипотония, хипогликемия и задушаване (неонатална асфикция). Ако това не е възможно, новородените трябва да бъдат стриктно наблюдавани 48-72 часа след раждането.

Преминаването на бизопролол фумарат в майчиното мляко досега не е изследвано. Тъй като активното вещество е открито в млякото на опитни животни, кърмачетата трябва да бъдат добре наблюдавани за бета-рецепторни повлиявания. В този случай кърменето се преустановява.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението с този лекарствен продукт изисква редовен лекарски контрол. Поради настъпване на различни реакции в организма, може да се наруши способността за шофиране, обслужване на машини и при работа без сигурна опора. Това важи с особена сила при започване на лечението, при повишаване на дозата и смяна на лекарственият продукт, и при взаимодействие с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нервна система

Понякога могат да се появят смущения на ЦНС като: лесна уморяемост, виене на свят, главоболие, депресивни настроения, объркване, сънуване на кошмари или засилено сънуване, нарушения в съня и халюцинации. Понякога могат да се появят парестезии и чувство на студ в крайниците.

Очи

Рядко се наблюдават нарушения в зрението, конюнктивит и намалено сълзоотделяне (това трябва да се съблюдава при носене на контактни лещи).

Сърдечно-съдова-система

Лечението с Bisogamma® понякога може да доведе до силно понижение на артериалното налягане, също и при ставане от легнало положение (ортостатична дисрегулация), брадикардия, AV-проводни нарушения или засилване на сърдечната недостатъчност, с периферни отоци или диспнея при натоварване.

Наблюдавано е засилване на оплакванията при пациенти с периферни увреждания в кръвоснабдяването (включително и пациенти със синдром на Рейно).

Дихателни пътища

При пациенти със склонност към бронхоспастични реакции (особено при обструктивни заболявания на дихателната система, бронхиална астма) може да се стигне до задух, вследствие повишаване съпротивлението в дихателните пътища.



Стомашно-чревен тракт

Понякога може да се наблюдават безапетитие и стомашно-чревни оплаквания (напр. гадене, повръщане, запек, разстройство, болки и спазми в областта на корема)

Двигателен апарат

Понякога може да се появят мускулна слабост, мускулни крампи (напр. крампи на подбедриците) или в отделни случаи заболявания на ставите (артропатия) със засягане на една или повече стави (моно-или полиартрит).

Кожа

Понякога могат да се появят алергични реакции (например зачервяване, сърбеж, фотоалергичен екзантем, уртикария), както и изпотяване.

Пикочо-полова система

В единични случаи са наблюдавани нарушения в либидото и потентността.

Обмяна на веществата

В случай, че е на лице латентен захарен диабет - той може да се прояви, а манифестен захарен диабет може да се влоши. След продължително строго гладуване или тежко физическо натоварване и едновременно лечение с Bisogamma® може да се стигне до хипогликемични състояния. Възможно е маскиране на предупредителните знаци за настъпване на хипогликемия - особено тахикардията и тремора.

В редки случаи, вследствие лечението с Bisogamma® може да се стигне до увеличение на мастите в кръвта (холестерол, триглицериди).

При пациенти с хипертиреозидизъм лечението с Bisogamma® би могло да маскира клиничните белези на тиреотоксикозата (напр. сърцебиенето, тремор).

В единични случаи след лечение с Bisogamma® е наблюдавано увеличение на чернодробните ензими (трансаминази: ГОТ, ГТП) в кръвта, както и хепатит.

Специални указания

В отделни случаи бета-рецепторните блокери могат да предизвикат псориазис, да влошат симптомите на това заболяване или да доведат до псориазисни екзантеми.

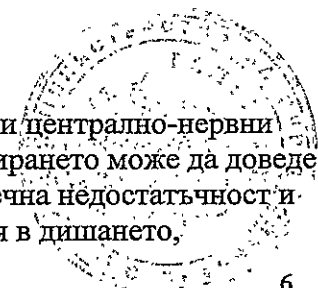
Бета-рецепторните блокери могат да повишат чувствителността към алергени и да доведат до тежка анафилактична реакция. При пациенти с тежка реакция на свръхчувствителност в анамнезата, както и при пациенти, които са на десинсибилизираща терапия може да се стигне до силни анафилактични реакции.

В единични случаи при лечение с бета-рецепторни блокери са наблюдавани: косопад, увреждания на слуха и шум в ушите, увеличение на теллото, лабилност на настроението, краткотрайна загуба на паметта, алергичен ринит или индурацио пенис пластика (Peyronie's disease).

4.9. Предозиране

а) симптоми на интоксикация

Клиничната картина се проявява най-вече със сърдечно-съдови и централно-нервни симптоми в зависимост от степента на интоксикацията. Предозирането може да доведе до тежка хипотония, брадикардия, до спиране на сърцето, сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок. Допълнително може да се появят затруднения в дишането,



бронхиален спазъм, повръщане, разстройство на съзнанието, понякога и генерализирани гърчове.

б) терапия на интоксикациите

При признаци за предозиране със заплашително спадане на сърдечната честота и / или спадане на кръвното налягане, лечението с Bisogamma® трябва незабавно да се преустанови.

Ако не е изминало много време от приема на лекарствения продукт общото количество Bisogamma® може да се намали с мерки за първично елиминиране на отровата (индуцирано повръщане, промивка на стомаха) и мерки за намаляване на резорбцията (активен въглен, даване на разслабителна каша).

В условия на интензивна медицина - освен наблюдение на виталните параметри трябва да се извършат повторни контролни изследвания на водно-електролитното и алкално-киселинното равновесие и на отделяните с урината субстанции. Отклоненията от нормата трябва да бъдат коригирани. Може да се наложи апаратно дишане.

Антидоти

Атропин: 0,5 - 2,0 mg интравенозно като болус.

Глюкагон: начало 1-10 mg интравенозно, след което 2 - 2,5 mg на час в инфузия.

Симпатикомиметици в зависимост от телесното тегло и ефекта: допамин, добутамин, изопреналин, оксипреналин и адреналин.

При рефрактерна на медикаментозното лечение брадикардия трябва да се постави временен пейсмейкър.

При бронхиален спазъм могат да бъдат дадени бета-2 симпатикомиметици като аерозол (при недостатъчно действие също и интравенозно), или аминофилин, i.v.

При генерализирани гърчове се препоръчва бавна венозна апликация на диазепам.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Бизопрололът е бета-рецепторен блокер, който заема срединно място между липофилните и хидрофилни вещества. Той притежава изразена β_1 -селективност ("кардиоселективност") без вътрешна симпатикомиметична активност (ISA) и без клинично значимо мембраностабилизиращо действие.

Кардиоселективността не е абсолютна, при дози 20 mg бизопрололът взаимодейства и с β_2 -рецепторите, локализирани в бронхиалната и съдовата мускулатура. За да се запази кардиоселективността е важно да се използва най-ниската ефективна доза.

Лекарственото вещество намалява честотата и силата на сърдечните съкращения, скоростта на AV-проводимостта и плазмената ренинова активност, в зависимост от големината на симпатиковия тонус. Бизопрололът може да предизвика повишаване тонуса на гладката мускулатура, чрез слабо потискане на β_2 -рецепторите.

Времето на плазмен полуживот е 10-12 часа, поради което бизопролол има 24 часово действие.

5.2. Фармакокинетични свойства

Бизопрололът се резорбира до 90 % в гастро-интестиналния тракт. Резорбцията не зависи от приема на храна. При първоначалното преминаване през черния дроб (First pass-ефект) 10% от дозата се инактивира посредством метаболизиране.



Бизопрололът се свързва до 30% с плазмени протеини. Досега не са наблюдавани настъпили взаимодействия с други лекарствени продукти, които да го изместят от свързването с плазмените протеини. Фармакокинетиката на бизопролол е нечувствителна спрямо патофизиологични промени на плазмените протеини, напр. повишени кисели алфа-1-гликопротеини.

Въз основа на своята средна липофилност, бизопрололът показва средно голям разпределителен обем при слабо свързване с плазмените протеини. Точното определяне след i.v. апликация показва ($x \pm SEM$) $226 \pm 11,1$.

Бизопрололът се отстранява от плазмата чрез два еднакво ефективни клирънсови пътя: половината се метаболизира в черния дроб до неактивни субстанции, а другата половина се излъчва от бъбреците като непроменено вещество.

При пациенти с леки или средностепенни смущения във функцията на черния дроб и бъбреците не е необходимо промяна в дозирането. Но при пациенти с напреднала бъбречна или чернодробна недостатъчност дневната доза не трябва да надвишава 10 mg бизопролол фумарат.

Плазменият полуживот на бизопролола е 10-12 часа.

Максималната плазмена концентрация се достига 1-3 часа след употреба.

Биоеквивалентност

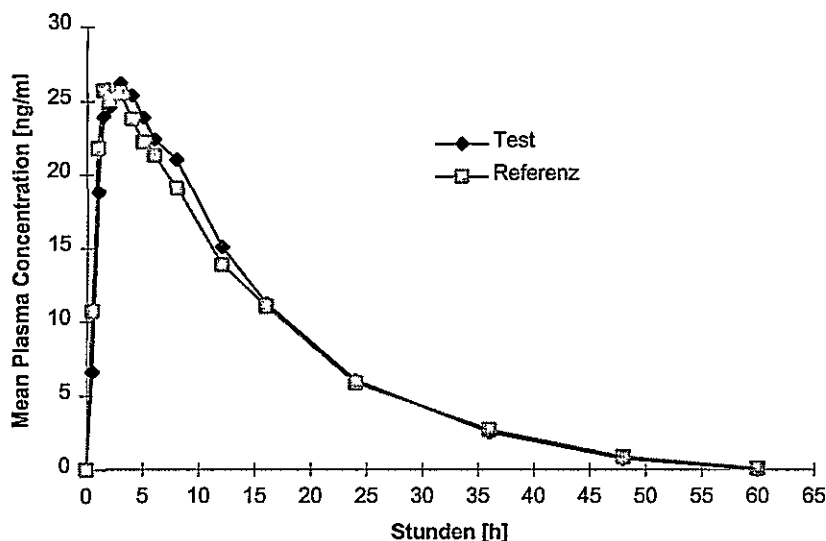
Проведеното през 1996 г. проучване за бионаличност върху 12 доброволци в сравнение с референтен лекарствен продукт показва следните резултати (апликация на таблетки съдържащи 10 mg бизопролол в двойно-cross-over design, single dose):

	<u>Изпитван препарат</u>	<u>Референтен препарат</u>
Максимална плазмена Концентрация (C_{max}):[ng/ml]	$26,88 \pm 3,91$	$27,11 \pm 4,88$
Време на максимална плазмена концентрация (t_{max}):[h]	$3,25 \pm 1,03$	$1,92 \pm 0,85$
Площ под кривата концентрация-време ($AUC_{0-t_{last}}$):[h*ng/ml]	$441,4 \pm 74,9$	$431,9 \pm 67,5$

Данни със средни стойности и стандартни отклонения.

Средните криви на плазмените нива сравнени с референтния лекарствен продукт и представени в диаграмата концентрация-време.





5.3. Предклинични данни за безопасност

а) остра токсичност

4.9. Раздел "Предозиране".

б) субхронична токсичност

Проучванията върху плъхове и кучета с продължителност на терапията до 12 месеца не показаха специфични токсични органични увреждания. Резултатите от изследванията, след многократно по-висока от терапевтичната доза са със специфично бета-блокерна действие, като фармакодинамичните ефекти са превишени, но обратими.

с) мутагенен и туморообразуващ потенциал

Проучванията *in-vitro* и *in-vivo* не доказаха мутагенно действие на бизопролол. Проучванията за канцерогенност върху мишки и плъхове показаха негативни резултати.

д) репродукционна токсичност

Опитите с животни не дадоха доказателства за тератогенно действие на бизопролол fumarat. Ембриолетални ефекти се появиха при дозиране 6-10 mg/kg/ден при зайци и повече от 40 mg/kg/ден при плъхове. При плъховете не бяха засегнати фертилитета, протичането на бременността и постнаталното развитие на потомството, или това можеше да се наблюдава само при дози токсични за майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:

Crospovidone, Maize steep starch, Microcrystalline cellulose, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate, Macrogol 6000, Polysorbate 20, Titanium dioxide, Calcium carbonate, Talc, Hydrated ferric oxide (E 172), Hypromellose (HPMC 5), Hypromellose (HPMC 50).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Досега не са известни.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 3 години. Лекарственият продукт не трябва да се прилага след изтичане датата (срока) на годност.



Bisogamma 5 / Bisogamma 10 film-coated tablets

6.4. Специални условия за съхранение

Лекарственият продукт трябва да се съхранява при стайна температура, в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката (вид и съдържание)

Оригинални опаковки по 30, 50 и 100 филмирани таблетки.

6.6. Препоръки при употреба

Няма такива.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

7.1. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Tel.: ++49-7031/6204-0
Fax: ++49-7031/6204-31

7.2. Фармацевтично предприятие – производител (име, адрес):

За Bisogamma® 5 филмирани таблетки:

Artesan Pharma GmbH & Co.KG
Wendlandstr. 1, 29439 Lüchow, Germany

За Bisogamma® 10 филмирани таблетки:

Mauermann Arzneimittel, Franz Mauermann OHG,
Heinrich-Knote-Str. 2, 82343 Pöcking, Germany

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ В БЪЛГАРИЯ

Регистрационен №...../.....(дата)

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

Септември 2002

