ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20130201/02
Разрешение № 26-10-2026
BG/MA/MP - 73230-1

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бизолен 5 mg филмирани таблетки
Bisolen 5 mg film-coated tablets

Бизолен 10 mg филмирани таблетки
Bisolen 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Бизолен 5 mg съдържа 5 mg бизопрололов фумарат *(bisoprolol fumarate)*. Всяка филмирана таблетка Бизолен 10 mg съдържа 10 mg бизопрололов фумарат *(bisoprolol fumarate)*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бизолен 5 mg филмирани таблетки: светло жълти, кръгли филмирани таблетки с по две кръстосани делителни черти от двете страни.
Бизолен 10 mg филмирани таблетки: светло оранжеви, кръгли филмирани таблетки с по две кръстосани делителни черти от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на 4 равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на артериална хипертония
- Лечение на исхемична болест на сърцето (ангина пекторис)
- Лечение на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с намалена систолична левокамерна функция, като допълнение към ACE инхибитори и диуретици и/или сърдечни гликозиди (за допълнителна информация, вижте точка 5.1)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Принципно, лечението трябва да започне с ниски дози, които бавно да се увеличават. Във всички случаи дозата трябва да се адаптира индивидуално, според честотата на пулса и терапевтичния успех.

Артериална хипертония и исхемична болест на сърцето (ангина пекторис)
Препоръчителната доза е 5 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да се увеличи на 10 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно.
Максималната препоръчителна доза е 20 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно.
Дозата трябва да се адаптира индивидуално според честотата на пулса и терапевтичния успех.

Стабилна хронична, умерена до тежка сърдечна недостатъчност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Когато се започва лечение с бизопролол, пациентите трябва да са стабилизирани (без прояви на остра недостатъчност).

Препоръчва се лекуващият лекар да има съответния опит в лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол изисква титрационна фаза.
Препоръчителната начална доза е 1,25 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалната поносимост, дозата се увеличава на 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg и 10 mg веднъж дневно през интервал от 2 или повече седмици. Ако увеличената доза не се понася добре, лечението може да продължи с по-ниска доза.

Максималната препоръчителна доза е 10 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно.

По време на титрационната фаза се препоръчва проследяване на жизнените показатели (сърдечен ритъм, кръвно налягане), както и за поява на симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност.

Ако максимално препоръчваната доза не се понася добре, лечението може да продължи с постепенно намаляваща доза. В случай на преходно влошаване на сърдечната недостатъчност, на хипотония или брадикардия, се препоръчва преразглеждане на дозата на съпътстващото лечение. Може да се наложи временно намаляване на дозата на бизопролол или преустановяване на неговия прием. След стабилизиране на състоянието на пациента, може да се пристъпи към подновяване на лечението и/или повишаване дозата на бизопролол.

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност
Артериална хипертония и исхемична болест на сърцето (ангина пекторис)
При пациенти с леки до умерени нарушения на бъбречната или чернодробната функция по принцип не се изисква коригиране на дозата. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <20 ml/min) и при пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция се препоръчва дневната доза от 10 mg бизопрололов фумарат да не се надвишава. Опитът от приложението на бизопрололов фумарат при пациенти на бъбречна диализа е ограничен, въпреки това няма доказателство, че дозовият режим трябва да се промени.

Стабилна хронична, умерена до тежка сърдечна недостатъчност
Няма информация за фармакокинетиката на бизопролол при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и нарушена бъбречна или чернодробна функция. Повишаването на дозата в тези случаи изисква допълнително внимание.

Пациенти в старческа възраст
Не се изисква коригиране на дозата. Препоръчва се лечението да започне с най-ниската възможна доза.

Педиатрична популация
Липсва педиатричен опит, затова не се препоръчва употребата на бизопрололов фумарат при деца.

Начин на приложение
Таблетките Бизолен трябва да се приемат с достатъчно количество течност, сутрин на гладно или със закуската.

По принцип, лечението с бизопролол е продължителна терапия.

Лечението с бизопролол не трябва да се спира внезапно, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на състоянието. Ако преустановяването на лечението е наложително, дозата трябва постепенно да се намали.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.3 Противопоказания

Бизопролол е противопоказан при:
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация на сърдечна недостатъчност, изискващи интравенозна инотропна терапия;
- кардиогенен шок;
- AV-блок от втора или трета степен (без пейсмейкър);
- синдром на болния синусов възел;
- синоатриален блок;
- симптоматична брадикардия;
- симптоматична хипотония;
- тежка бронхиална астма или тежко хронично обструктивно белодробно заболяване;
- тежка форма на периферно артериално оклузивно заболяване или синдром на Рейно;
- нелекуван феохромоцитом (вж. точка 4.4);
- метаболитна ацидоза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол трябва да започне със специална титрационна фаза.

Освен ако не е изрично показано, лечението с бизопролол не трябва да се преустановява внезапно, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечното заболяване (вж. точка 4.2).
Бизопролол трябва да се прилага с внимание при пациенти с хипертония или angina pectoris при съпътстваща сърдечна недостатъчност.

Бизопролол трябва да се прилага с повишено внимание при:
- захарен диабет, показващ големи флуктуации на нивата на кръвната захар. Симптомите на хипогликемия (напр. тахикардия, изпотяване, тремор) може да се маскират. Бета блокерите могат допълнително да повишат риска от тежка хипогликемия, когато се използват едновременно със сулфонилурейни производни. Пациентите с диабет трябва да бъдат посъветвани внимателно да проследяват нивата на кръвната глюкоза (вж. Точка 4.5);
- строга диета;
- десенсибилизираща терапия. Подобно на останалите β-блокери, бизопролол може да повиши както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с адреналин не винаги дава очаквания терапевтичен ефект;
- AV-блок от първа степен;
- ангина на Принцметал: наблюдавани са случаи на коронарен вазоспазъм. Въпреки високата бета1- селективност, при пациентите с ангина на Принцметал, приемащи бизопролол, не могат да бъдат изключени пристъпи на стенокардия;
- периферна артериална оклузивна болест (ПАОБ). Може да се наблюдава засилване на оплакванията, особено в началото на терапията;
- обща анестезия.

Няма терапевтичен опит за лечение на сърдечна недостатъчност с бизопролол при пациенти със следните заболявания или състояния:
- инсулин-зависим захарен диабет (тип I);
- тежки нарушения на бъбречната функция;
- тежки нарушения на чернодробната функция;
- рестриктивна кардиомиопатия;
- вродени сърдечни заболявания;
- хемодинамично значимо органично заболяване на сърдечните клапи;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

– инфаркт на миокарда през последните 3 месеца.

Комбинацията на бизопролол с калциеви антагонисти от групата на верапамил или дилтиазем, с антиаритмични клас I и антихипертензивни лекарствени средства, не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Пациенти с псориазис или анамнеза за псориазис трябва да приемат β-блокери (напр. бизопролол), само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

На фона на лечението с бизопролол, симптомите на тиреотоксикоза може да се маскират.

При пациенти с феохромоцитом, бизопролол се прилага само след алфа-рецепторна блокада.

При пациенти, подложени на обща анестезия, β-блокерите намаляват риска от аритмия и миокардна исхемия по време на индукция и интубация, както и в постоперативния период. Засега се препоръчва поддържащата β-блокада да бъде продължена периоперативно. Анестезиологът трябва да бъде уведомен за β-блокадата, поради възможни взаимодействия с други лекарства, водещи до брадиаритмии, отслабване на рефлекторната тахикардия и понижена рефлекторна способност за компенсиране на кръвозагуба. Ако е необходимо преустановяване на лечението с β-блокер преди хирургична операция, това трябва да стане постепенно и да приключи 48 часа преди анестезията.
Въпреки че кардиоселективните (β_1) β-блокери могат да имат по-слаб ефект върху белодробната функция, отколкото неселективните β-блокери, както всички β-блокери, използването им също трябва да се избягва при пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища, освен ако не съществуват убедителни клинични причини за употребата им. В такива случаи бизопролол трябва да се използва с повишено внимание.

При бронхиална астма или друго хронично обструктивно белодробно заболяване, което може да причини симптоми, се препоръчва съпътстваща бронходилатираща терапия.
Понякога, при пациенти с астма може да се появи повишение на резистентността на дихателните пътища, затова може да се наложи увеличаване дозата на β_2-стимулантите.

При започване и преустановяване на лечение с бизопролол е необходимо редовно наблюдение.
За дозировка и начин на приложение, вж. точка 4.2.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Непрепоръчителни комбинации
Калциеви антагонисти от групата на верапамил и в по-малка степен от групата на дилтиазем: негативно влияние на контрактилността и атриовентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти, лекувани с β-блокери, може да доведе до тежка хипотония и атриовентрикуларен блок.

Клас I антиаритмични лекарствени продукти (напр. хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): ефектът върху времето на атриовентрикуларната проводимост може да се потенцира и да се повиши негативния инотропен ефект.

Антихипертензивни лекарствени средства с централно действие (напр. клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин): едновременната употреба с антихиперинтензивни лекарствени средства с централно действие може да доведе до влошаване на сърдечната недостатъчност чрез намаляване на сърдечната честота и капацитет, а оттам до вазодилатация. Внезапното преустановяване на лечението може да увеличи риска от "*rebound hypertension*".

Комбинации, които трябва да се използват с внимание
Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (напр. фелодипин, амлодипин, нифедипин): едновременната употреба може да увеличи риска от хипотония, както и не е изключен и по-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

голям риск от допълнително влошаване на систоличната функция на сърцето при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Клас III антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон): ефектът върху времето на атриовентрикуларната проводимост може да се потенцира.

Парасимпатикомиметични лекарствени продукти: едновременната употреба може да увеличи времето на атриовентрикуларната проводимост, както и риска от брадикардия.

β-блокери с локално приложение (напр. капки за очи за лечение на глаукома) могат да засилят системния ефект на бизопролол.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти: засилване ефекта на намаляване на кръвната захар; блокирането на β-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия. Съпътстващото приложение на бета блокери със сулфонилурейни производни може да повиши риска от тежка хипогликемия (вж. Точка 4.4).

Анестетици: намаляване на рефлекторната тахикардия и повишаване на риска от хипотония (вж. точка 4.4).

Дигиталисови гликозиди: намаляване на сърдечната честота, увеличаване на времето на атриовентрикуларната проводимост.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): може да намалят хипотоничния ефект на бизопролол.

β-симпатомиметици (напр. изопреналин, добутамин): комбинацията с бизопролол може да намали ефекта и на двете лекарствени средства.

Симпатикомиметици, активиращи както β-, така и α-адренорецептори (напр. норадреналин и адреналин): комбинацията с бизопролол може да демаскира повлияното от α-адренорецепторите вазоконстрикторно действие на тези агенти, водещо до увеличаване на кръвното налягане и изостряне на *claudicatio intermittens*. Смята се, че такова взаимодействие е по-вероятно с неселективни β-блокери.

Едновременната употреба с антихипертензивни лекарствени средства, както и с други продукти, които имат хипотензивен потенциал (напр. трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини), може да увеличи риска от хипотония.

<u>Комбинации, които трябва да се обмислят:</u>
Мефлокин: повишен риск от брадикардия.

МАО-инхибитори (с изключение на МАО-В инхибитори): засилен хипотензивен ефект на β-блокерите, но също така и риск от хипертонична криза.

Рифампицин: възможно е леко намаляване на полуживота на бизопролол, поради индукцията на чернодробните лекарство-метаболизиращи ензими. Обикновено не е необходима промяна в дозировките.

Ерготаминови производни: влошаване на периферните циркулаторни нарушения.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

<u>Бременност</u>
Бизопролол има фармакологични действия, които могат да предизвикват увреждащи ефекти върху бременността и/или върху плода/новороденото. По принцип β-адренорецепторните блокери намаляват плацентната перфузия, която може да се свърже със забавяне на растежа,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

вътрематочна смърт, аборт и преждевременно раждане. Нежеланите лекарствени реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Ако е необходимо лечение с β-адренорецепторни блокери, за предпочитане са β_1-селективни адренорецепторни блокери.
Бизопролол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не крайно необходимо. Ако лечението с бизопролол се счита за необходимо, трябва да се наблюдава маточно-плацентарния кръвоток и растежа на плода. В случай на увреждащи ефекти върху бременността или плода, трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новородените трябва стриктно да се наблюдават. Симптоми на хипогликемия и брадикардия по принцип се очакват през първите три дни.

Кърмене
Не е известно дали бизопролол се екскретира в кърмата и какво е въздействието му върху новородените. Затова кърменето не е препоръчително по време на приложението на бизопролол.

4.7 Ефекти 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 разлики в реакциите към лекарствения продукт, способността за шофиране и работа с машини може да се влоши. Това трябва да се има предвид, особено при започване на терапията и при промяна на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В зависимост от честотата на тяхното проявление нежеланите лекарствени реакции са:
- Много чести (засягат 1 или повече на всеки 10 пациенти);
- Чести (засягат 1 или повече на всеки 100, но по-малко от 1 на всеки 10 пациенти);
- Нечести (засягат 1 или повече на всеки 1 000, но по-малко от 1 на всеки 100 пациенти);
- Редки (засягат 1 или повече на всеки 10 000, но по-малко от 1 на всеки 1 000 пациенти);
- Много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти);
- С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Изследвания
Редки: увеличени триглицериди, увеличени стойности на чернодробните ензими (ALAT, ASAT)

Сърдечни нарушения
Много чести: брадикардия при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност
Чести: влошаване на сърдечната недостатъчност
Нечести: нарушения на атриовентрикуларната проводимост, брадикардия при пациенти с хипертония или исхемична болест на сърцето, влошаване на налична сърдечна недостатъчност при пациенти с хипертония или исхемична болест на сърцето

Нарушения на нервната система
Чести: замаяност, главоболие
При пациенти с хипертония или исхемична болест на сърдето тези симптоми се появяват особено в началото на лечението с бизопролол. Те са по принцип леки и често изчезват до 1-2 седмици.
Редки: припадъци

Нарушения на очите
Редки: намалено сълзоотделяне (да се има предвид при пациенти, използващи лещи)
Много редки: конюнктивит

Нарушения на ухото и лабиринта
Редки отслабване на слуха

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Нечести: бронхоспазъм при пациенти с бронхиална астма или анамнеза за обструктивно белодробно заболяване
Редки: алергичен ринит

Стомашно-чревни нарушения
Чести: гадене, повръщане, диария, констипация

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Редки: реакции на свръхчувствителност (сърбеж, зачервяване, обрив и ангиоедем)
Много редки: алопеция, β-блокерите може да провокират или да влошат псориазис или да индуцират псориазис-подобен обрив, алопеция

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
Нечести: мускулна слабост, мускулни спазми

Съдови нарушения
Чести: усещане за студ или изтръпване на крайниците, хипотония (предимно при пациенти със сърдечна недостатъчност)
Нечести: ортостатична хипотония

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
Чести: астения, умора
При пациенти с хипертония или исхемична болест на сърцето тези симптоми се появяват особено в началото на лечението с бизопролол. Те са по принцип леки и често изчезват до 1-2 седмици.

Хепатобилиарни нарушения
Редки: хепатит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата
Редки: нарушения на потентността

Психични нарушения
Нечести: нарушения на съня, депресия
Редки: кошмари, халюцинации

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.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми
При предозиране (напр. дневна доза от 15 mg вместо 7,5 mg) са наблюдавани трета степен атриовентрикуларен блок, брадикардия и замайване.
Най-честите признаци, очаквани при предозиране с β-блокери, са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. Досега са съобщени няколко случая на предозиране с бизопролол (максимум 2000 mg) при пациенти с хипертония и/или сърдечно-съдово заболяване и всички пациенти са се възстановили. Има широки индивидуални различия в чувствителността към единична висока доза бизопролол и пациентите със сърдечна недостатъчност вероятно са много чувствителни. Затова при тези пациенти лечението

задължително трябва да започне с постепенно увеличаване на дозата, съгласно схемата, посочена в т. 4.2.

Лечение
В случай на предозиране, терапията с бизопролол трябва да се спре и да се проведе поддържащо и симптоматично лечение. Според ограничените данни, малко вероятно е бизопролол да се елиминира чрез диализа. На базата на очакваните фармакологични действия и препоръки за другите β-блокери, трябва да се имат предвид следните общи мерки, ако са клинично обосновани:

Брадикардия: Интравенозно приложение на атропин. Ако не се наблюдава адекватен отговор, може внимателно да се даде изопреналин или друго лекарство с позитивни хронотропни свойства. При определени обстоятелства може да е необходимо трансвенозно въвеждане на пейсмейкър.

Хипотония: Приложение на интравенозни течности и вазопресори. Глюкагон, приложен интравенозно, може да бъде от полза.

Атриовентрикуларен блок (втора или трета степен): Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и третирани с изопреналин инфузионно, или трансвенозно да бъде въведен сърдечен пейсмейкър.

Остро влошаване на сърдечната недостатъчност: Интравенозно приложение на диуретици, инотропни средства, вазодилатиращи средства.

Бронхоспазъм: Назначават се бронходилататорна терапия като изопреналин, β_2-симпатикомиметици и/или аминофилин.

Хипогликемия: Интравенозно приложение на глюкоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективен β-блокер
АТС код: C07AB07

Механизъм на действие
Бизопролол е високо селективен β_1-адренорецепторен блокиращ агент без вътрешна симпатикомиметична активност и без съответно мембраностабилизиращо действие. Продуктът има много слаб афинитет към β_2-рецепторите на гладките мускули на бронхите и съдовете, както и към β_2-рецепторите, свързани с метаболитната регулация. Затова не се очаква бизопролол да влияе на дихателната резистентност и β_2-медиираните метаболитни ефекти. β_1-селективността на бизопролол е извън терапевтичните дозови граници.

Клинична ефикасност и безопасност
Общо 2647 пациенти са включени в проучването CIBIS II. 83 % (n=2202) били от клас III на NYHA, а 17 % (n=445) – от клас IV на NYHA. Те са имали стабилна симптоматична систолна сърдечна недостатъчност (фракция на изтласкване ≤ 35 % на база ехокардиография). Общата смъртност е била намалена от 17,3 % до 11,8 % (относително намаление от 34 %). Отчетено е намаление на внезапната смъртност (3,6 % спрямо 6,3 %, относително намаление 44 %) и намален брой на случаите със сърдечна недостатъчност, изискващи хоспитализация (12 % срещу 17,6 %, относително намаление 36 %). Наблюдавано е и значително подобрение на функционалния статус според класификацията на NYHA. В началото на терапията и по време на титрирането на бизопролол са отчетени случаи на хоспитализация, поради поява на брадикардия (0,53 %), хипотензия (0,23 %) и остра декомпенсация (4,97 %), но те не са по-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

чести, отколкото в плацебо групата (0 %, 0,3 % и 6,74 %). Броят на фаталните и инвалидизиращи удари по време на цялото изследване са 20 в групата с бизопролол и 15 в плацебо групата.

В клиничното проучване CIBIS III са изследвани 1010 пациенти на възраст ≥ 65 години, с лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност (CHF; II или III клас NYHA) и лява вентрикуларна фракция на изтласкване ≤ 35 %, които не са били лекувани преди с ACE-инхибитори, β-блокери или ангиотензин рецепторни блокери. Изследването сравнява безопасността и ефективността на първоначална шестмесечна монотерапия с бизопролол (таргетна доза 10 mg веднъж дневно), към която се прибавя ACE-инхибитор еналаприл (таргетна доза 10 mg два пъти дневно) в продължение на още 6 до 24 месеца, с противоположната последователност на първоначалното лечение. Всяка група се състои от 505 пациенти.
Двете стратегии са сляпо сравнени, както по отношение на комбинираната обща крайна цел (обща смъртност или хоспитализация), така и по отношение на всеки от тези компоненти по отделно. От лекуваните пациенти общата крайна цел е постигната при 178 пациенти (35,2 %) от групата, лекувана първо с бизопролол, срещу 186 пациенти (36,8 %) от групата , лекувана първо с еналаприл, което показва, че лечението, започнало с бизопролол, е сравнимо по ефективност с лечението, започнало с еналаприл. При първоначално лечение с бизопролол са починали 65 пациенти срещу 73, лекувани първо с еналаприл (междугрупова разлика p=0,44) и 151 срещу 157 хоспитализирани пациенти (p=0,66). Броят на сериозни и общи нежелани лекарствени реакции е подобен за двете групи. Анализът на данните за първата година показва незначителна тенденция към намаляване на общата смъртност на групата, лекувана първо с бизопролол, с 31 % в сравнение с тази, лекувана първо с еналаприл. Статистически значимото намаляване на риска от внезапна смърт с 46 % (p=0,049) през първата година главно допринася за по-добрата преживяемост на групата, лекувана първо с бизопролол. Двете стратегии за начало на лечение на хронична сърдечна недостатъчност показват подобни общи резултати по отношение на смъртност и хоспитализация, както и тенденция към удължена преживяемост, по-специално чрез редукция на внезапната смърт, наблюдавана при групата, лекувана първо с бизопролол. Резултатите показват, че поради сходната безопасност и ефикасност, лечението на хронична сърдечна недостатъчност може да започне или с бизопролол, или с еналаприл.

Бизопролол също така се прилага за лечение на хипертония и стенокардия.

Бизопролол няма изразен негативен инотропен ефект.
Бизопролол достига максималния си антихипертензивен ефект 3-4 часа след перорален прием. Елиминационния му полуживот в плазмата от 10-12 часа му осигурява 24 часова ефективност след еднодозов дневен прием.
Максималният хипертензивен ефект на бизопролол принципно се достига след 2 седмици.

При интензивното приложение при пациенти с исхемична болест на сърцето без хронична сърдечна недостатъчност, бизопролол намалява сърдечната честота и ударния обем и по такъв начин понижава сърдечния дебит и кислородното потребление. При хронично приложение, първоначално повишената периферна резистентност намалява. Потискането на активността на плазмения ренин се дискутира като механизъм на действие, лежащ в основата на антихипертензивния ефект на β-блокерите.
Чрез блокадата на сърдечните β-рецептори бизопролол потиска отговора към симпатоадренергичната активност. Това предизвиква намаление на сърдечната честота и контрактилитет и поради това води до намаление на миокардната консумация на кислород, което е желан ефект при ангина пекторис с налична исхемична болест на сърцето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Бизопролол се абсорбира почти напълно (>90%) от гастроинтестиналния тракт и поради много малкия ефект на *first pass* през черния дроб (приблизително 10%), има абсолютна бионаличност от около 90% след перорално приложение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Свързването на бизопролол с плазмените протеини е около 30%.

Разпределение
Обемът на разпределение е 3,5 l/kg. Общият клирънс на продукта е приблизително 15 l/h. Елиминационният му полуживот от 10-12 часа осигурява 24 часова ефективност след еднократна дневна доза.

Биотрансформация и елиминиране
Бизопролол се елиминира от организма по два пътя: 50% се метаболизират от черния дроб до неактивни метаболити, които се екскретират през бъбреците. Останалите 50% се екскретират непроменени през бъбреците. Тъй като елиминирането се извършва през бъбреците и черния дроб в еднаква степен, не се изисква адаптиране на дозата на бизопролол при пациенти с леки до умерени нарушения на чернодробната или бъбречната функция.

Фармакокинетиката при пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност и бъбречни или чернодробни нарушения не е изучена.

Линейност/нелинейност
Бизопролол има линейна, възрастово-независима кинетика.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (III стадий по NYHA), плазмените нива на бизопролол са по-високи и периодът на полуживот е удължен в сравнение със здрави доброволци. Максималната плазмена концентрация в стабилно състояние е 64 ± 21 mg/ml при дневна доза от 10 mg и периодът на полуразпад е 17 ± 5 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал.

Репродукция
В репродуктивните токсикологични изследвания бизопролол няма влияние върху фертилитета или върху общата репродуктивна способност. Подобно на други β-блокери, бизопролол във високи дози води до токсичност както при майката (намален прием на храна и спад на телесното тегло), така и при ембриона/плода (увеличен брой резорбции, намалено телесно тегло на новороденото, забавено физическо развитие), но няма тератогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бизолен 5 mg филмирани таблетки

Калциев хидрогенфосфат, безводен
Бутилхидроксианизол
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Нишесте, прежелатинизирано
Силициев диоксид, колоиден
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Хипромелоза
Макрогол 400
Титанов диоксид (E171)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Жълт железен оксид (E172)

Бизолен 10 mg филмирани таблетки

Калциев хидрогенфосфат, безводен
Бутилхидроксианизол
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Нишесте, прежелатинизирано
Силициев диоксид, колоиден
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Хипромелоза
Макрогол 400
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC/Alu блистери x 10 таблетки или PVC/Alu блистери x 10 таблетки.
30 таблетки в опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,
1407 София, България
тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130201 - Бизолен 5 mg филмирани таблетки
20130202 - Бизолен 10 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Дата на първо разрешаване: 13 юни 2013 г.
Дата на последно подновяване: 21 юни 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2026