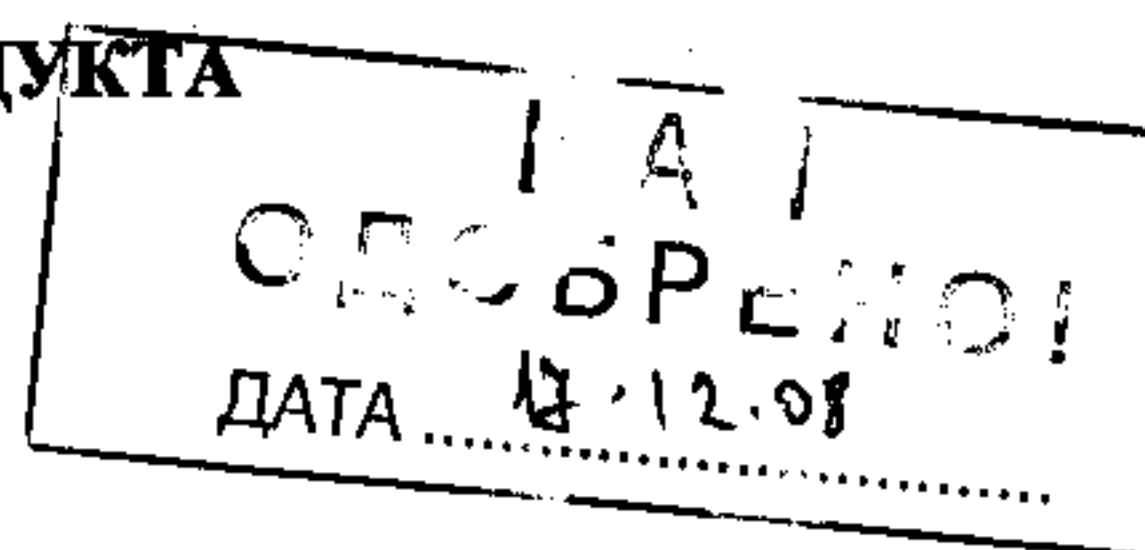


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Биол 10 mg филмирани таблетки
Byol 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа лактоза (като лактоза монохидрат 2,48 mg).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Оранжево-розова, овална таблетка с делителна черта под формата на кръст и надпис "BIS 10" от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни четвъртини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Ангина пекторис

Лечение на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с понижена систолна функция на лявата камера като допълнение към ACE инхибитори, диуретици и по избор сърдечни гликозиди (За допълнителна информация вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Таблетките бизопролол трябва да се приемат сутрин и могат да се приемат с храна. Трябва да се поглъщат с течност и не трябва да се сдъвкват.

Хипертония/Ангина пекторис

Дозата трябва да бъде индивидуално приспособена. Препоръчва се да се започне с 5 mg дневно. Обичайната доза е 10 mg еднократно дневно с максимално препоръчвана доза от 20 mg дневно.

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 20 ml/min) дозата не трябва да превишава 10 mg еднократно дневно. Тази доза евентуално би могла да бъде разделена на две.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата, препоръчва се, обаче, внимателно проследяване на пациентите.



Пациенти в напреднала възраст

Обичайно не е необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се лечението да започва с най-ниската възможна доза.

Деца на възраст под 12 години и подрастващи

Бизопролол не се препоръчва за употреба при деца под 12 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Преустановяване на лечението

Лечението не трябва да бъде преустановявано внезапно (вж. точка 4.4). Дозата трябва да се понижава постепенно, като се намалява на половина седмично.

Лечение на стабилна хронична сърдечна недостатъчност

Стандартното лечение на ХСН се състои от АСЕ инхибитор (или ангиотензин-рецепторен блокер при непоносимост към АСЕ инхибитори), бета-блокер, диуретици и когато е подходящо сърдечни гликозиди. При започване на лечението с бизопролол пациентите трябва да бъдат стабилни (да липсва остра декомпенсация).

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

През периода на титриране на дозата и след това могат да настъпят преходно влошаване на сърдечната недостатъчност, хипотония или брадикардия.

Фаза на титриране на дозата

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол изисква фаза на титриране на дозата.

Лечението с бизопролол трябва да се започне с постепенно повишаване на дозата в съответствие със следващите стъпки:

- 1,25 mg еднократно дневно за 1 седмица, ако се понася добре увеличете дозата до
- 2,5 mg еднократно дневно през следващата седмица, ако се понася добре увеличете дозата до
- 3,75 mg еднократно дневно през следващата седмица, ако се понася добре увеличете дозата до
- 5 mg еднократно дневно за 4^{та} последващи седмици, ако се понася добре увеличете дозата до
- 7.5 mg еднократно дневно за 4^{та} последващи седмици, ако се понася добре увеличете дозата до
- 10 mg еднократно дневно за поддържаща терапия.

Максималната препоръчвана доза е 10 mg еднократно дневно.

През фазата на титриране се препоръчва стриктно проследяване на виталните показатели (сърдечна честота, артериално налягане) и контрол за симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност. Симптомите могат да се изявят още на първия ден след започване на лечението.

Модифициране на лечението

Ако максималната препоръчвана доза не се понася добре може да се обсъди постепенно понижаване на дозата.

При преходно влошаване на сърдечната недостатъчност, хипотония или брадикардия се препоръчва преоценка на дозата и на съпътстващото лечение. Също така може да е необходимо временно да се понижи дозата на бизопролол или да се обмисли преустановяване на лечението..



Повторно започване на лечението и/или повишаване на дозата на бизопролол трябва винаги да се имат предвид щом пациентът отново се стабилизира.

Ако се обсъжда преустановяване на лечението, се препоръчва постепенно понижаване на дозата, тъй като внезапното преустановяване може да доведе до рязко влошаване в състоянието на пациента.

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол като цяло е дългосрочно лечение.

Бъбречна или чернодробна недостатъчност

Липсва информация по отношение на фармакокинетиката на бизопролол при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и увредена чернодробна или бъбречна функции. Поради това повишаването на дозата в тези популации пациенти трябва да става с допълнително внимание.

Пациенти в напреднала възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Деца

Бизопролол не се препоръчва за употреба при деца поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

Бизопролол е противопоказан при:

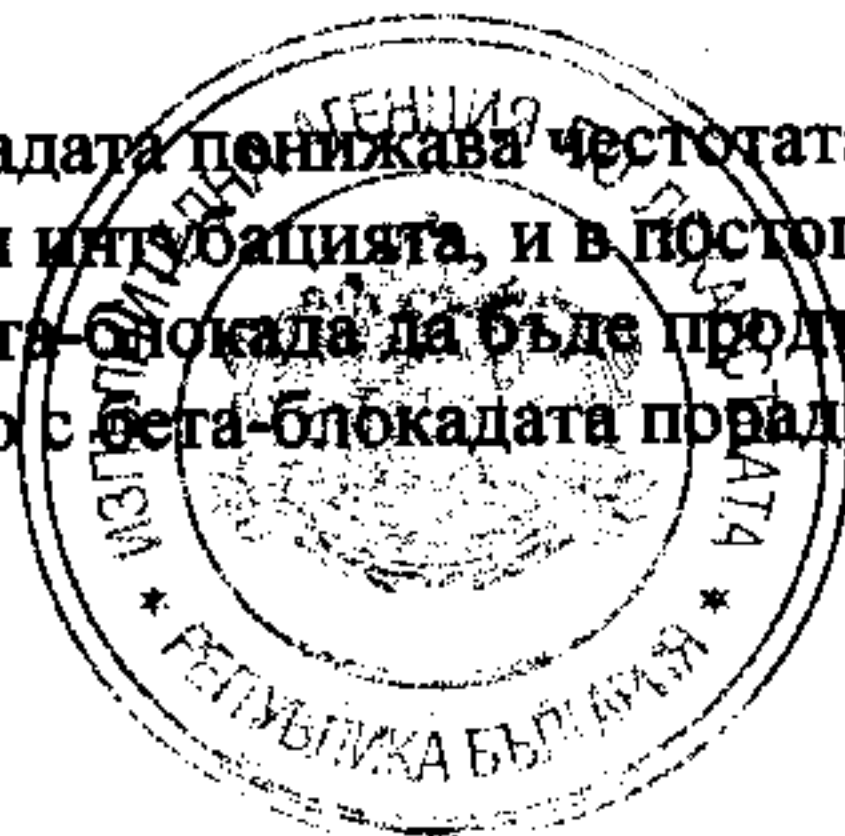
- свръхчувствителност към бизопролол или към някое от помощните вещества
- остра сърдечна недостатъчност или в хода на епизоди на декомпенсация на сърдечната недостатъчност изискващи i.v. инотропно лечение
- кардиогенен шок
- AV блок от втора или трета степен (без имплантиран пейсмейкър)
- sick sinus синдром (синдром на болния синусов възел)
- синоатриален блок
- брадикардия с честота под 60 удара/мин преди започване на лечението
- хипотония (систолично артериално налягане под 100 mm Hg)
- тежка бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест
- изразени стадии на периферна артериална оклузивна болест и синдром на Raynaud
- нелекуван феохромоцитом (вж. точка 4.4)
- метаболитна ацидоза
- комбинации с флоктафенин и султоприд

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бизопролол трябва да се прилага с повишено внимание при:

- бронхоспазм (бронхиална астма, обструктивни заболявания на дихателните пътища)
- захарен диабет с големи флукуации в стойностите на кръвната захар; могат да се маскират симптомите на хипогликемия
- строго постене
- провеждана в момента десенсибилизираща терапия
- AV блок първа степен
- ангина на Prinzmetal
- периферна артериална оклузивна болест (засилване на оплакванията може да настъпи особено в началото на лечението)
- обща анестезия

При пациенти подложени на обща анестезия бета-блокадата понижава честотата на аритмии и исхемия на миокарда в хода на индукцията и интубацията, и в постоперативния период. Понастоящем се препоръчва поддържащата бета-блокада да бъде продължена периперативно. Анестезиологът трябва да бъде наясно с бета-блокадата поради



Калциеви антагонисти от верапамилев тип и в по-малка степен от дилтиаземов тип: Негативно влияние върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти на лечение с бета-блокери може да доведе до тежка хипотония и атрио-вентрикуларен блок.

Клас I антиаритмици (напр. хинидин, дизопирамид; лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропафенон): Ефект върху атрио-вентрикуларното проводно време може да бъде потенциран и да се усили негативния инотропен ефект.

Централно действащите антихипертензивни продукти като клонидин и други (напр. метилдопа, моксонидин, рилменидин): Съпътстващото приложение на централно действащи антихипертензивни лекарствени средства може да влоши сърдечната недостатъчност поради понижаване на централния симпатиков тонус (понижаване на сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация). Рязкото преустановяване на лечението, особено ако е преди преустановяването на лечението с бета-блокери, може да повиши риска от "рибаунд хипертония".

Комбинации, които трябва да се прилагат с повишено внимание

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип като фелодипин и амлодипин:

Едновременното приложение може да повиши риска от хипотония и повишаване на риска от последващо влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност не може да се изключи.

Клас III антиаритмици (напр. амиодарон): Може да се потенцира ефекта върху атрио-вентрикуларната проводимост.

Локални бета-блокери (напр. капки за очи за лечение на глаукома) могат да прибавят към системните ефекти на бисопролол.

Парасимпатикомиметици: Съпътстващото приложение може да удължи атрио-вентрикуларното проводно време и риска от брадикардия.

Инсулин и перорални антидиабетни средства: Усилване на хипогликемизиращия ефект.

Блокадата на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.

Анестетици: Отслабване на рефлекторната тахикардия и повишаване на риска от хипотония (за допълнителна информация по отношение на общата анестезия, вж. също така точка 4.4.).

Дигиталисови гликозиди: Забавяне на сърдечната честота, удължаване на атрио-вентрикуларното проводно време.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС): НСПВС могат да понижат антихипертензивния ефект на бисопролол.

Бета-симпатикомиметици (напр. изопреналин, добутамин): Комбинация с бисопролол може да понижи ефекта и на двата продукта.

Симпатикомиметици, които активират и бета- и алфа-адренорецепторите (напр. норадреналин, адреналин): Комбинацията с бисопролол може да изяви алфа-адренорецептор-медираните вазоконстрикторни ефекти на тези медикаменти, което води до повишаване на артериалното налягане и влошаване на claudicatio intermittens. Смята се, че такива взаимодействия са по-вероятни при неселективните бета-блокери.

Едновременното приложение с антихипертензивни лекарствени средства, както и с други медикаменти с потенциал за понижаване на артериалното налягане (напр. трициклически антидепресанти, барбитурати, фенотиазини) може да повиши риска от хипотония.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

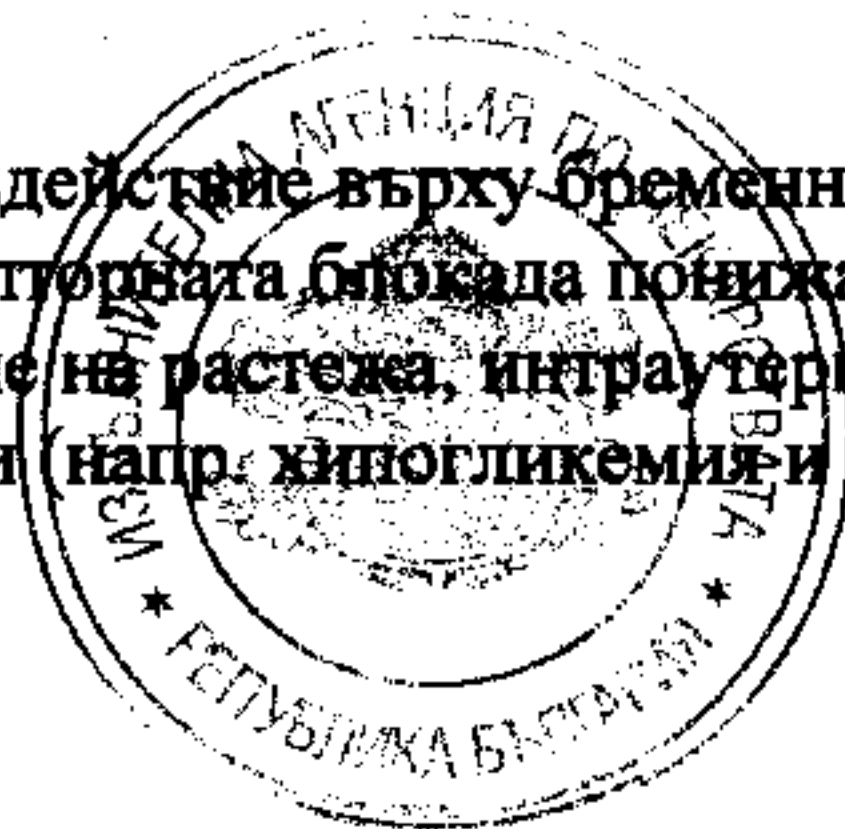
Мефлокин: повишен риск от брадикардия

Моноаминооксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори): Усилен хипотензивен ефект на бета-блокерите, но също така повишен риск от хипертонична криза.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Бисопролол може да окаже вредно фармакологично въздействие върху бременността и/или фетуса/новороденото дете. Като цяло, бета-адренорецепторната блокада понижава плацентарната перфузия, което се асоциира със забавяне на растежа, интраутеринна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия)



могат да настъпят при фетуса и новороденото дете. Ако лечението с бета-адренорецепторни блокери е необходимо, предпочитат се бета₁-селективните адренорецепторни блокери. Бизопролол не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако се прецени, че лечението с бизопролол е необходимо трябва да се мониторира утеро-плацентарния кръвоток и феталния растеж. В случай на вредни ефекти върху бременността или фетуса трябва да се обсъди алтернативно лечение. Новороденото дете трябва да се проследява стриктно. Като цяло симптомите на хипогликемия и брадикардия трябва да се очакват през първите 3 дни.

Кърмене:

Не е известно дали активното вещество се екскретира в кърмата при хора. Поради това не се препоръчва да се кърми в хода на лечение с бизопролол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. В проучване при пациенти с коронарна болест на сърцето бизопролол не нарушава способността за шофиране. Поради индивидуални разлики в реакциите спрямо лекарствения продукт, обаче, способността за шофиране на моторно превозно средство или за работа с машини може да бъде нарушена. Това трябва да се има в предвид особено при започване на лечението и при смяна на лечението също и при едновременен прием на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следващите определения се отнасят за терминологията на честотите използвана от тук нататък:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1,000, < 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1,000$)
- Много редки ($< 1/10\ 000$)

Сърдечни нарушения:

- Много чести: брадикардия. (при лечение на сърдечна недостатъчност)
- Чести: влошаване на сърдечна недостатъчност (при лечение на сърдечна недостатъчност).
- Нечести: брадикардия, влошаване на сърдечна недостатъчност (при лечение на ангина пекторис и хипертония), нарушения на AV-провеждането.
- Много редки: гръдна болка.

Изследвания:

- Редки: повишени стойности на триглицеридите, повишени чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ).

Нарушения на нервната система:

- Чести: замаяност, главоболие.

Нарушения на окото:

- Редки: намалено слъзообразуване (да се има предвид при пациенти, които използват лещи).
- Много редки: конюнктивит.

Нарушения на ухото и вътрешното ухо:

- Редки: нарушения на слуха.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

- Нечести: бронхоспазм при пациенти с бронхиална астма или анамнеза за обструктивно заболяване на дихателните пътища.
- Редки: алергичен ринит.



Стомашно-чревни нарушения:

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

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

Много редки: бета-блокери могат да провокират или да влошат псориазис или да индуцират подобен на псориазиса обрив, алопеция.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Нечести: мускулна слабост и крампи.

Съдови нарушения:

Чести: усещане за студ или скованост на крайниците, хипотония.

Нечести: ортостатична хипотония.

Общи нарушения:

Чести: астения, умора.

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: хепатит.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Редки: нарушения на потентността.

Психични нарушения:

Нечести: нарушения на съня, депресия.

Редки: кошмари, халюцинации.

4.9 Предозиране

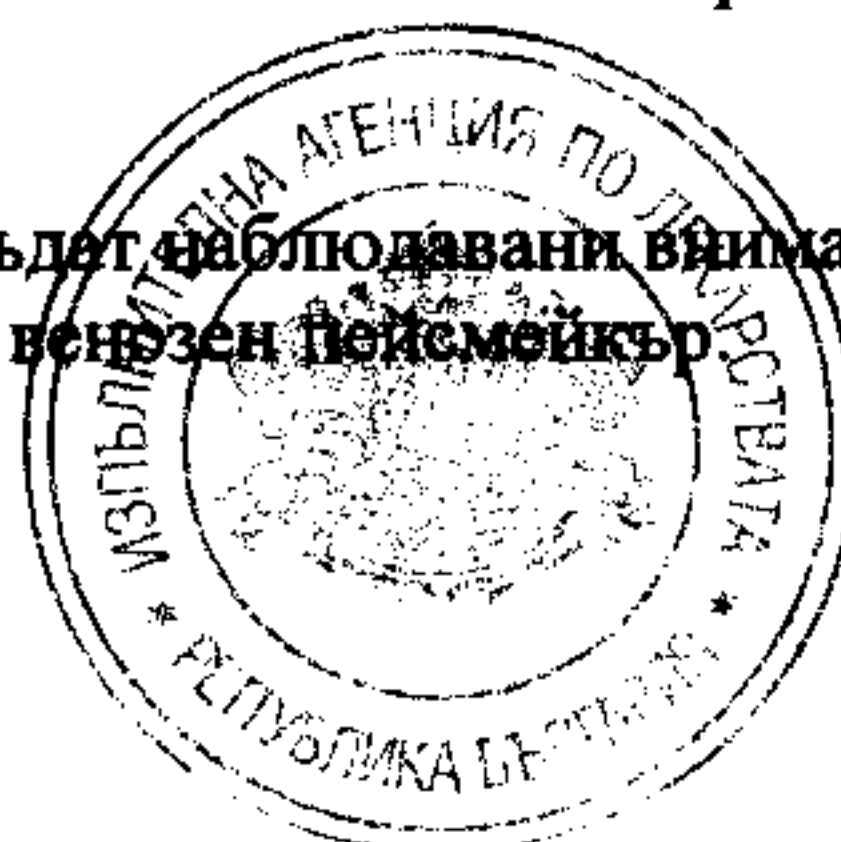
При предозиране (напр. дневна доза 15 mg вместо 7,5 mg) са съобщавани трета степен AV-блок, брадикардия и замаяност. Като цяло най-очакваните белези очаквани при предозиране на бета-блокери са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. До сега са съобщени няколко случая на предозиране (максимално: 2000 mg) с бизопролол при пациенти страдащи от хипертония и/или коронарна сърдечна болест, които показват брадикардия и/или хипотония; всички пациенти се възстановяват. Има широка интериндивидуална разлика в чувствителността спрямо еднократна висока доза бизопролол и вероятно пациентите със сърдечна недостатъчност са много чувствителни. Поради това е задължително лечението на тези пациенти да започне с постепенно повишаване на дозата в съответствие със схемата представена в точка 4.2.

В случай на предозиране лечението с бизопролол трябва да се преустанови и да се осигури поддържащо и симптоматично лечение. Ограничено количество данни изказват предположение, че бизопролол трудно се диализира. Въз основа на очакваните фармакологични ефекти и препоръките за другите бета-блокери, когато има клинични основания трябва да се имат в предвид следващите общи мерки.

Брадикардия: Приложете интравенозен атропин. При недостатъчен отговор внимателно може да се приложи изопреналин или друг медикамент с позитивни инотропни свойства. При някои обстоятелства може да е необходимо поставяне на интравенозен пейсмейкър.

Хипотония: Трябва да се приложат интравенозни вливания на течности и вазопресори. Интравенозният глюкагон може да бъде от полза.

AV блок (втора или трета степен): Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и да бъдат лекувани с инфузия с изопреналин или поставяне на венозен пейсмейкър.



Остро влошаване на сърдечна недостатъчност: Приложете i.v. диуретици, инотропни лекарствени средства, вазодилататори.

Бронхоспазм: Приложете лечение с бронходилататори като изопреналин, бета₂-симпатикомиметици и/или аминофилин.

Хипогликемия: приложете i.v. глюкоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокери, селективни.
АТС код: C07AB07

Бизопролол е високо селективен бета₁-адренорецепторен блокер, при който липсва вътрешна симпатикомиметична и съответно мембраностабилизираща активност. Показва само слаб афинитет към бета₂-рецепторите на гладките мускули на бронхите и съдовете, а също и към бета₂-рецепторите свързани с регулацията на метаболизма. Поради това, като цяло не се очаква бизопролол да повлияе съпротивлението на дихателните пътища и бета₂-медираните метаболитни ефекти. Неговата бета₁-селективност се простира извън терапевтичните дозови граници.

Бизопролол се прилага за лечение на хипертония, ангина пекторис и сърдечна недостатъчност. Както и при другите бета₁-блокери, механизмът на действие при хипертония е неясен. Известно е обаче, че бизопролол значимо понижава плазмената ренинова активност.

Механизъм на антиангинозното действие: Бизопролол, посредством инхибиране на сърдечните бета рецептори, потиска отговора спрямо симпатикусова активация. Това води до понижаване на сърдечната честота и контрактилитета и по този начин намалява кислородните нужди на сърдечния мускул.

Показанието сърдечна недостатъчност е изследвано в проучването CIBIS II. Включени са общо 2647, 83% (N = 2202) са NYHA клас III и 17% (N = 445) са NYHA клас IV. Те имат стабилна симптоматична систолна сърдечна недостатъчност (фракция на изтласкване $\leq 35\%$, определена ехокардиографски). Общата смъртност се понижава от 17,3% до 11,8% (релативна редукция 34%). Наблюдава се понижаване честотата на внезапна смърт (3,6% спрямо 6,3%, релативна редукция 44%) и понижаване броя на епизодите със сърдечна недостатъчност изискващи хоспитализация (12% спрямо 17,6%, релативна редукция 36%). И накрая, показва се значимо подобрене на функционалния статус съгласно класификацията на NYHA. В хода на започване и титриране на лечението с бизопролол се наблюдават хоспитализации по повод брадикардия (0,53%), хипотония (0,23%) и остра декомпенсация (4,97%), те обаче не са по-чести отколкото в групата с плацебо (0%, 0,3% и 6,74%). Броя на фаталните и инвалидизиращите инсулти по време на целия период на проучването са 20 в групата с бизопролол и 15 в групата с плацебо. Проучването CIBIS III изследва 1010 пациенти на възраст ≥ 65 години с лека до средно тежка хронична сърдечна недостатъчност (XCH; NYHA клас II или III) и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 35\%$, които преди това не се лекувани с ACE инхибитори, бета-блокери или ангиотензин рецепторни блокери. Пациентите провеждат лечение с бизопролол и еналаприл за 6 до 24 месеца след първоначално 6-месечно лечение с бизопролол или еналаприл. Налице е тенденция към по-висока честота на влошаване на хроничната сърдечна недостатъчност, когато бизопролол се прилага в първоначалните 6 месеца от лечението. Не е доказано превъзходство на първоначално приложено лечение с бизопролол спрямо първоначално приложено лечение с еналаприл в per-protocol анализът, въпреки че двете стратегии за започване на лечението на XCH показват сходна честота на първичната комбинирана крайна цел от смъртен изход и хоспитализация в края на проучването (32,4% в групата с първоначално приложен бизопролол спрямо 33,1 % в групата с първоначално приложен еналаприл, per-protocol популация). Проучването показва, че бизопролол също така

може да се прилага при пациенти в напреднала възраст с хронична сърдечна недостатъчност и леко до умерено тежко заболяване.

При акутно приложение при пациенти с коронарна сърдечна болест без хронична сърдечна недостатъчност бизопролол понижава сърдечната честота и ударния обем и в следствие на това понижава сърдечния дебит и кислородната консумация. При хронично приложение първоначално повишената периферна съдова резистентност се понижава.

5.2 Фармакокинетични свойства

Бизопролол се резорбира и има бионаличност от около 90% след перорално приложение. Свързването с плазмените протеини на бизопролол е около 30%. Обемът на разпределение е 3,5 l/kg. Тоталният клирънс е приблизително 15 l/h. Плазменият полуживот от 10-12 часа предоставя 24 часов ефект след еднократно дневно дозиране.

Бизопролол се екскретира от организма по два пътя. 50% се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, които след това се екскретират през бъбреците. Оставащите 50% се екскретират от бъбреците без да са подлагани на метаболизъм. Тъй като елиминирането става в еднаква степен в бъбреците и черния дроб, не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с нарушена чернодробна функция или бъбречна недостатъчност.

Фармакокинетиката при пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност и нарушена чернодробна или бъбречна функция не е изследвана.

Кинетиката на бизопролол е линейна и не зависи от възрастта.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (NYHA клас III) плазмените нива на бизопролол са по-високи и полуживотът е удължен в сравнение със здрави доброволци. Максималната плазмена концентрация в равновесни условия е 64 ± 21 ng/ml при дневна доза от 10 mg и полуживотът е 17 ± 5 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал. Както и другите бета-блокери, бизопролол причинява токсичност за майката (понижен прием на храна и понижено телесно тегло) и ембрио/фетална токсичност (повишена честота на резорбции, понижено тегло при раждането, забавено физическо развитие) при високи дози, но не е показал тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

калциев хидрогенфосфат, безводен
микрористална целулоза
царевично нишесте, прежелатинирано
кроскармелоза натрий
силициев диоксид, колоиден безводен
магнезиев стеарат
лактоза монохидрат
хипромелоза
макрогол 4000
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 особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Опаковката представлява блистер, който е направен от алуминиево дъно и покриващо фолио (OPA-Al-PVC/Al)..

Опаковки съдържащи: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 10x30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба..

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Филмираната таблетка може да бъде разделена като се постави върху твърда повърхност с делителните черти нагоре. Филмираната таблетка се разделя като се упражни лек натиск с палеца.

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2008

