

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

BISOSTAD  
БИЗОСТАД

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 10 mg Bisoprolol hemifumarate.

За помощни вещества, виж т. 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Таблетките са бледо розови, кръгли, двойно изпъкнали, с делителна черта от двете страни и релефен надпис "BSL10" на едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Лечение на хипертония и хронична стабилна ангина пекторис.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Bisostad се прилага перорално.

По принцип лечението с bisoprolol е продължителна терапия.

При всички случаи дозата трябва да се адаптира индивидуално. Препоръчително е лечението да започне с най-ниската възможна доза. За някои пациенти е достатъчна доза от 5 mg дневно. Обичайната доза е 10 mg бисопролол веднъж дневно, а максималната препоръчителна дневна доза е 20 mg дневно.

Таблетките трябва да се приемат сутрин. Могат да се преглъщат с малко количество течност, но не бива да се дъвчат.

#### Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, (креатининов клирънс < 20 ml/min ) не трябва да се надвишава дневна доза от 10 mg bisoprolol. Тази доза може евентуално да се раздели наполовина.

Опитът от приложение на bisoprolol при пациенти подложени на бъбречна диализа е сравнително малък, но показва, че тъй като той не се отстранява при

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-12493/17.05.06

696/09.05.06 *Менел*



диализата не е необходимо приемане на допълнителна доза след диализа или корекция на дозовия режим.

#### Пациенти с чернодробна недостатъчност

При пациенти с нарушена чернодробна функция, с лека до умерена тежест по принцип не се изисква адаптиране на дозировката, но се препоръчва внимателното им наблюдение. При тежки нарушения на чернодробната функция не трябва да се надвишава дневна доза от 10 mg bisoprolol.

#### Пациенти в напреднала възраст

Обикновено не се налага адаптиране на дозата, но е препоръчително терапията да започне с най-ниската възможна доза.

#### Деца под 12 годишна възраст и подрастващи

Няма опит от приложението на bisoprolol в педиатрията, поради което неговата употреба при деца не се препоръчва.

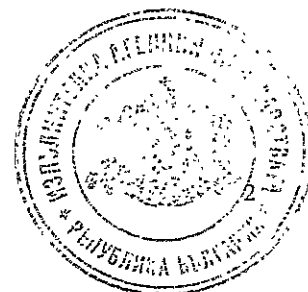
#### Продължителност на терапията

Лечението с bisoprolol не трябва да се спира внезапно, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето (виж също т.4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”). Дозата трябва да се намалява постепенно – напр. в продължение на 1 - 2 седмици, чрез постепенното ѝ редуциране наполовина.

### 4.3 Противопоказания

#### ***Bisoprolol е противопоказан при пациенти с:***

- Остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация на сърдечна недостатъчност изискващи i.v. инотропна терапия.
- Кардиогенен шок.
- AV блок от втора или трета степен (без пейсмейкър).
- Синдром на “болния” синусов възел.
- Синоатриален блок.
- Брадикардия с по-малко от 50 удара/мин. преди започване на терапията.
- Хипотония (систолично кръвно налягане под 100 mm Hg).
- Тежка бронхиална астма или тежко хронично обструктивно пулмонарно заболяване.
- Късни стадии на периферно оклузивно артериално заболяване и синдром на Рейно.
- Метаболитна ацидоза.
- Свръхчувствителност към бисопролол или някое от помощните вещества.
- Нелекуван феохромоцитом (виж също т. 4.4).
- Комбинациите с floctafenine и sultopride (виж също т. 4.5).



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

Лекарствени продукти съдържащи bisoprolol се използват при лечението на хронична сърдечна недостатъчност. Използването на  $\beta$ -блокери при това показание изисква повишено внимание и трябва да започне с много стриктна титрационна фаза. При тази фаза са необходими нарастващи дози, които не е възможно да бъдат постигнати с Bisostad. Затова той не трябва да бъде използван в лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

Комбинация с amiodarone не се препоръчва предвид риска от контрактилитетен автоматизъм и смущения в проводимостта (потискане на компенсаторните симпатикови реакции).

#### ***Bisostad трябва да бъде използван с внимание при :***

- Бронхоспазъм. При бронхиална астма или други хронични обструктивни заболявания на дихателните пътища, които могат да причинят подобни симптоми, трябва да се прилага едновременно и бронходилатираща терапия. Понякога, повишение на резистентността на дихателните пътища може да се появи при пациенти с астма, затова може и да се наложи повишаване на дозата на  $\beta_2$ -стимулантите. Препоръчително е провеждането на функционален респираторен тест преди започване на лечението.
- Съпътстващо лечение с инхалаторни анестетици.
- Захарен диабет, показващ големи флуктуации в нивата на кръвната захар; симптомите на хипогликемия могат да се маскират. Нивата на кръвната глюкоза трябва да се проследяват по време на терапията с bisoprolol.
- Тиреотоксикоза, адренергичните симптоми могат да бъдат маскирани.
- Пациенти с чернодробно заболяване .
- Стриктно постене.
- По време на десенсибилизираща терапия.
- Bisoprolol, както и другите  $\beta$ -блокери може да повиши, както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с адреналин не винаги дава очаквания терапевтичен резултат.
- AV блок от първа степен.
- Ангина на Prinzmetal;  $\beta$ -блокерт може да повиши броя и продължителността на ангиналните атаки при пациенти с ангина на Prinzmetal. Приложението на  $\beta$ -1 селективни блокери на адренорецепторите е възможно само в случай на леки форми и само в комбинация с вазодилатиращ агент.
- При периферни циркулаторни смущения, може да се очаква увеличаване на оплакванията, по-специално при започване на терапията при заболявания, като синдром на Рейнолд и интермитентно клаудикацио.
- Bisoprolol трябва да се приема с внимание при пациенти с брадикардия от 50 до 60 удара/мин. непосредствено преди започване на терапията.
- При пациенти с феохромоцитом (виж също т. 4.3.), bisoprolol не бива да се прилага преди провеждането на  $\alpha$ -рецепторна блокада.
- Пациенти с псориазис или анамнеза за псориазис, трябва да приемат бисопролол само след внимателна оценка на съотношението риск/полза.



Започването на лечение с бисопролол изисква редовно мониториране, особено в случаите на лечение на пациенти в напреднала възраст.

Прекратяването на терапията с bisoprolol не трябва да се прави внезапно, освен ако не е ясно показано. Съществува риск от инфаркт на миокарда и внезапна смърт, ако лечението бъде спряно внезапно при пациенти с исхемична болест на сърцето. За повече информация, моля отнесете се към т.4.2. "Дозировка и начин на приложение"

***Този лекарствен продукт съдържа лекарствено вещество, което дава положителна реакция по време на антидопинг контрол.***

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия**

##### ***Комбинации, които са противопоказни :***

- Floctafenine:  $\beta$ -блокери могат да затруднят компенсаторните кардиоваскуларни реакции, което може да доведе до хипотония или шок предизвикани от floctafenine.
- Sultopride: bisoprolol не трябва да бъде прилаган едновременно с sultopride тъй като това води до повишаване на риска от поява на вентрикуларна аритмия.

##### ***Непрепоръчителни комбинации***

- Калциеви антагонисти (verapamil, diltiazem, bepridil) - негативно влияние върху контрактилността, атрио-вентрикуларната проводимост и кръвното налягане.
- Clonidine - повишен риск от "rebound" хипертензия, както и прекомерно намаляване на сърдечната честота и сърдечната проводимост.
- Моноаминооксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори): засилват хипотензивния ефект на  $\beta$ -блокери, но също така и риска от хипертензивни кризи.

##### ***Комбинации, които трябва да се използват с внимание***

- Клас I антиаритмични лекарства (напр. disopyramide, quinidine): ефектът върху времето на атриална проводимост може да се потенцира и да се повиши негативния инотропен ефект. (необходимо е стриктно клинично и ЕКГ мониториране).
- Клас III антиаритмични лекарства (напр. amiodarone): ефектът върху времето на атриална проводимост може да се потенцира .
- Калциеви антагонисти (дихидропиридинови производни, като nifedipine): повишен риск от хипотония. При пациенти с латентна сърдечна недостатъчност, съпътстващото лечение с  $\beta$ -блокиращи лекарствени продукти може да доведе до сърдечна недостатъчност.
- Парасимпатикомиметични лекарства (вкл. tacrine и galantamine): времето на атрио-вентрикуларна проводимост може да се повиши.
- Други  $\beta$ -блокиращи средства, вкл. капки за очи, имат адитивен ефект.
- Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти: Засилен хипогликемичен ефект. Блокирането на  $\beta$ -адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.



- Анестетици: Смекчаване на рефлекторната тахикардия и повишен риск от хипотензия. Продължаването на  $\beta$ -блокадата намалява риска от аритмия по време на индукцията и интубацията. Анестезиологът трябва да е информиран, че пациентът приема bisoprolol.
- Дигиталисови гликозиди: намаляване на сърдечната честота, увеличаване на времето на атрио-вентрикуларна проводимост.
- Ерготаминови производни: влошаване на периферните циркулаторни нарушения.
- Симпатикомиметични лекарствени продукти: комбинацията с bisoprolol може да намали ефектите и на двата продукта. Хипертензивни кризи или засилена брадикардия може да се очаква. Може да са необходими по-високи дози епинефрин за лечението на алергични реакции.
- Трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини, както и други антихипертензивни лекарства: засилен хипотензивен ефект.
- Vaslofene: повишена антихипертензивна активност.
- Йод съдържащи контрастни лекарствени продукти:  $\beta$ -блокери могат затруднят компенсаторните кардиоваскуларни реакции, което може да доведе до хипотония или шок предизвикан от йод съдържащи контрастни лекарствени продукти.

***Комбинации, които трябва да се обмислят***

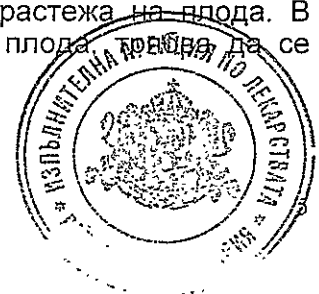
- Mefloquine: повишен риск от брадикардия.
- Кортикостероиди: понижен антихипертензивен ефект поради задържане на вода и натрий.
- Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти: понижен антихипертензивен ефект (инхибиране на вазодилатацията простагландин от нестероидните противовъзпалителни лекарства и задържа на вода и натрий при пиразолоновите нестероидните противовъзпалителни лекарства).
- Rifampicin: възможно е леко намаляване на полуживота на bisoprolol поради индукция на чернодробните лекарство-метаболизираци ензими. По принцип не е необходимо адаптиране на дозата.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### ***Бременност***

Bisoprolol има фармакологични действия, които могат да предизвикат увреждащи действия върху бременността и/или върху плода/новороденото. По принцип,  $\beta$ -адренорецепторните блокери намаляват плацентната перфузия, което може да има връзка със забавянето на растежа, втрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежелани лекарствени реакции (напр. хипогликемия, брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Ако е необходимо лечение с  $\beta$ -адренорецепторни блокери,  $\beta_1$ -селективните адренорецепторните блокери са за предпочитане.

Bisoprolol не бива да се използва по време на бременността, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако лечението с bisoprolol се счита за необходимо, трябва се проследяват маточноплацентния кръвоток и растежа на плода. В случай на увреждащи ефекти върху бременността или плода, трябва да се



обмисли алтернативно лечение. Новородените трябва да се наблюдават стриктно. Симптоми на хипогликемия и брадикардия по принцип, се очакват през първите три дни.

### **Кърмене**

Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира с кърмата. Затова, кърменето не е препоръчително по време на приложение на bisoprolol.

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

При проучване с пациенти с исхемична болест на сърцето, bisoprolol не влошава способността за шофиране. Въпреки това, поради индивидуалните вариации на реакциите към лекарствения продукт, способността за шофиране на превозно средство и работа с машини може да се влоши. Това трябва да се има предвид, особено при започване на терапията и при промяна на лечението, както и при употреба на алкохол.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Докладваните нежелани лекарствени реакции, могат по принцип да се обуславят от фармакологичните свойства на  $\beta$ -блокиращите лекарствени вещества.

#### **Чести (>1/100, <1/10)**

**Циркулация:** усещане за студ или изтръпване на крайниците, болест на Raynaud, влошаване на съществуващо интермитентно клаудикацио.

**Централна нервна система:** умора, изтощение, замаяност, главоболие (тези симптоми се проявяват в началото на терапията, те са леки и често смекчават и често изчезват до 1-2 седмици) и световъртеж.

**Гастро-интестинални:** гадене, повръщане, диария, коремна болка и констипация .

#### **Нечести (>1/1,000, <1/100)**

**Общи:** мускулна слабост и крампи, артропатия.

**Циркулация:** брадикардия, нарушения на AV проводимостта (забавена AV-проводимост или влошаване на съществуващ AV-block), влошаване на сърдечна недостатъчност, ортостатична хипотония.

**ЦНС:** смущения в съня, депресия

**Дихателни пътища:** бронхоспазъм при пациенти с бронхиална астма или анамнеза за обструктивно заболяване на дихателните пътища.



### **Редки (10,000, <1/1,000)**

**ЦНС:** кошмари, халюцинации.

**Кожа:** реакции на свръхчувствителност (сърбеж, зачервяване, обрив).

**Черен дроб:** увеличаване на чернодробните ензими (ALAT, ASAT), хепатит.

**Метоболизъм:** увеличени нива на триглицериди, хипогликемия.

**Уро-генитални:** нарушения на потентността.

**УНГ:** нарушения на слуха, алергични ринити.

**Очи:** намалено сълзотечение (да се има предвид при пациенти носещи лещи).

**Биологични смущения:** поява на антинуклеарни антитела и рядко срещащи се клинични симптоми, като lirus синдром, които изчезват при прекратяване на лечението.

### **Много редки (<1/10,000), включително единични случаи**

**Очи:** конюнктивити.

**Кожа:**  $\beta$ -блокиращите лекарства могат да провокират или влошат псориазис или да индуцират псориазис-подобен обрив, алопеция.

## **4.9 Предозиране**

### ***Симптоми и лечение на предозирането***

Най-честите очаквани симптоми при предозиране с bisoprolol са: брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност, смущения в проводимостта и хипогликемия.

В случай на предозиране, терапията с bisoprolol трябва да се прекрати и да се проведе спомагателно и симптоматично лечение. Трябва да се предотврати по нататъшната резорбция на bisoprolol в гастро-интестиналния тракт; чрез прилагане на стомашна промивка, приемане на адсорбенти (активен въглен) и лаксативен продукт (натриев сулфат). Дишането трябва да бъде мониторирано и ако е необходимо трябва да се започне изкуствено дишане. Бронхоспазмът трябва да бъде купиран, с бронходилатираща терапия, прилагане на isoprenaline или  $\beta_2$ -симпатикомиметични лекарствени продукти. Кардио-васкуларните усложнения трябва да бъдат лекувани симптоматично. При AV-блок (втора или трета степен) е необходимо внимателно мониториране и лечение с изопреналинова инфузия или въвеждане на трансвенозен сърдечен пейсмейкър. Брадикардията трябва да бъде лекувана с прилагане на атропин (или m-methyl-atropine) венозно. Хипотония или шок трябва да бъдат лекувани с прилагане на плазмозаместители и вазопресори.

Хипогликемията трябва да бъде лекувана с i.v приложение на глюкоза.

## **5. Фармакологични свойства**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група

Селективен  $\beta_1$ -блокиращ агент, АТС код: C07 AB07

#### Механизъм на действие

Бизостад е силен, високо  $\beta_1$ -селективен- адренорецептор блокиращ агент лишен от вътрешна симпатикомиметична активност. Както при другите  $\beta$ -блокиращи агенти, начина на действие при хипертония е неизяснен. Все пак, е ясно че bisoprolol подчертано потиска плазмената активност на ренина.

При пациенти със стенокардия блокирането на  $\beta$ -рецепторите намалява сърдечната честота и контрактилитет водещо до намаление на миокардната консумация на кислород.

Бизостад притежава подобни локаланестезиращи свойства на propranolol.

Бизостад притежава много слаб афинитет към  $\beta_2$ - рецепторите на гладката мускулатура на бронхите и съдовете и към  $\beta_2$ - рецепторите на метаболитната регулация

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Бизостад се абсорбира почти напълно от гастро-интестиналният тракт. Поради много малкият "first pass effect" през черния дроб, това води до висока бионаличност от приблизително 90%. Свързването на bisoprolol с плазмените протеини е около 30 %. Обемът на разпределение е 3.5 l/kg. Тоталният клирънс е приблизително 15 l/h.

Времето на полуживот е 10-12 часа осигуряващо 24 часова ефикасност след еднократна дневна доза.

Бизостад се екскретира от организма, чрез два пътя, 50% се метаболизира в черния дроб в неактивни метаболити, които се елиминират чрез бъбреците. Останалите 50% се елиминират чрез бъбреците в неметаболизирана форма. Тъй като елиминирането се извършва чрез бъбреците и черния дроб в еднаква степен, не се изисква адаптиране на дозата за пациенти с увредена чернодробна функция или бъбречна недостатъчност.

Бизостад притежава линейна, възрастово независима кинетика.





При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (III функционален клас по NYHA), плазмените нива на bisoprolol са по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци. Максимална плазмена концентрация при "steady state" е  $64 \pm 21$  ng/ml при дневна доза от 10 mg, а плазменият полуживот е  $17 \pm 5$  часа.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не показват специални рискове при хора, базирайки се на общоприетите фармакологични изследвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или канцерогенност.

Подобно на другите  $\beta$ -блокери, bisoprolol предизвиква токсичност при бременни (намаляване на приема на храна и телесното тегло) и ембрио/фетална токсичност (намаляване на резорбцията и телесното тегло при новородени, забавено физическото развитие) при приемане във високи дози, но не е тератогенен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро:

Microcrystalline cellulose  
Calcium hydrogen phosphate  
Pregelatinised maize starch  
Crospovidone  
Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate

#### Обвивка:

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)

### 6.2 Несъвместимости

Няма известни.

### 6.3 Срок на годност

2 години в PVC/PE/PVDC/Al блистер в алуминиево саше.



#### **6.4 Специални мерки за съхранение**

Да се съхранява при температура под 25 °С.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

#### **6.5 Произход и състав на опаковката**

30 и 60 филмирани таблетки в PVC/PE/PVDC/Al блистер.

#### **6.6 Инструкции за работа и употреба**

Няма специални изисквания.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-1861118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101/60 30  
Telefon: 06101/60 32 59  
Internet: <http://www.stada.de>

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ПРЕРАБОТКА НА ТЕКСТА**

Юли 2004

