

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бизопролол Акорд 2,5 mg филмирани таблетки  
Bisoprolol Accord 2,5 mg film-coated tablets

Бизопролол Акорд 5 mg филмирани таблетки  
Bisoprolol Accord 5 mg film-coated tablets

Бизопролол Акорд 10 mg филмирани таблетки  
Bisoprolol Accord 10 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Кам. Рег. №	20170139140141
Разрешение №	BG/MK/MP-4486-8
Срок действие №	10-01-2019

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

За 2,5 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*).

За 5 mg:

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

За 10 mg:

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

За 2,5 mg:

Бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно обозначение „b1” от едната страна и делителна черта от другата страна.

Диаметърът на таблетката е приблизително 5,6 mm.

За 5 mg:

Бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно обозначение „b2” от едната страна и делителна черта от другата страна.

Диаметърът на таблетката е приблизително 7,2 mm.

За 10 mg:

Бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно обозначение „b3” от едната страна и делителна черта от другата страна.

Диаметърът на таблетката е приблизително 8,8 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония.

Лечение на стабилна хронична ангина пекторис.



Лечение на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с понижена систолна функция на лявата камера като допълнение към АСЕ инхибитори, диуретици и евентуално сърдечни гликозиди (за допълнителна информация вижте точка 5.1).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките бизопрололов фумарат трябва да се приемат сутрин и могат да се приемат с храна. Трябва да се поглъщат с течност и не трябва да се дъвчат.

### Дозировка

*Лечение на хипертония и хронична стабилна атгина пекторис*

#### **Възрастни**

Дозата трябва да бъде индивидуално адаптирана. Препоръчително е да се започне с 5 mg на ден. Обичайната доза е 10 mg веднъж дневно, с максималната препоръчителна доза от 20 mg на ден.

#### **Пациенти с бъбречно нарушение**

При пациенти с тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс < 20 ml/min), дозата не трябва да надвишава 10 mg веднъж дневно. Тази доза може евентуално да бъде разделена на два равни приема.

#### **Пациенти с тежко чернодробно нарушение**

Не се изисква адаптиране на дозата, но се препоръчва внимателно наблюдение.

#### **Преустановяване на лечението**

Лечението не трябва да бъде спирано внезапно (вж. точка 4.4). Дозата трябва да се понижава бавно, като се намалява наполовина седмично.

*Лечение на стабилна хронична сърдечна недостатъчност (ХСН)*

#### **Възрастни**

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 в лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

През периода на титриране на дозата и след това може да настъпи преходно влошаване на сърдечната недостатъчност, хипотонията или брадикардията.

#### **Фаза на титриране**

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

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

- 1,25 mg еднократно дневно за 1 седмица, при добра поносимост, увеличете дозата до:



- 2,5 mg еднократно дневно през следващата седмица, при добра поносимост, увеличете дозата до:
- 3,75 mg еднократно дневно през следващата седмица, при добра поносимост, увеличете дозата до:
- 5 mg еднократно дневно за 4-те последващи седмици, при добра поносимост, увеличете дозата до:
- 7,5 mg еднократно дневно за 4-те последващи седмици, при добра поносимост, увеличете дозата до:
- 10 mg еднократно дневно за поддържаща терапия.

Максималната препоръчителна доза е 10 mg еднократно дневно.

През фазата на титриране се препоръчва стриктно проследяване на жизнените 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.

Когато пациентът отново се стабилизира, винаги трябва да се има предвид възобновяване на лечението и/или повишаване на дозата на бизопролол.

Ако се обмисля преустановяване на лечението, се препоръчва постепенно намаляване на дозата, тъй като внезапното спиране може да доведе до остро влошаване на състоянието на пациента. Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол по правило е дългосрочно.

#### Специални популации

##### Бъбречно или чернодробно нарушение

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

##### Старческа възраст

Обикновено не се налага адаптиране на дозата.

##### Педиатрична популация

Липсва педиатричен опит с бизопролол, затова приложението му не може да бъде препоръчано при деца.

#### Начин на приложение

За перорално приложение.



### 4.3 Противопоказания

Бизопролол е противопоказан при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с:

- 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 тежка хронична обструктивна белодробна болест;
- късни стадии на периферно-съдова болест и синдром на Рейно;
- нелекуван феохромоцитом (вж. точка 4.4);
- метаболитна ацидоза;
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Специални предупреждения

**Отнася се само за хронична сърдечна недостатъчност:**

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол трябва да започне със специална фаза на титриране (вижте точка 4.2).

**Отнася се за всички показания:**

Лечението с бизопролол не трябва да се прекратява внезапно, освен при очевидна необходимост, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечното заболяване (вижте точка 4.2).

#### Предпазни мерки

**Отнася се само за хипертония или ангина пекторис:**

Бизопролол трябва да се прилага предпазливо при пациенти с хипертония или ангина пекторис и съпътстваща сърдечна недостатъчност.

**Отнася се само за хронична сърдечна недостатъчност:**

Започването на лечение с бизопролол изисква редовно проследяване. За дозировка и начин на приложение, вижте точка 4.2.

Няма клиничен опит в лечението с бизопролол на пациенти със сърдечна недостатъчност със следните заболявания и състояния:

- инсулин-зависим захарен диабет (тип 1);
- тежко нарушение на бъбречната функция;
- тежко нарушение на чернодробната функция;
- рестриктивна кардиомиопатия;
- вродено сърдечно заболяване;
- хемодинамично значимо органично заболяване на сърдечните клапи;
- миокарден инфаркт през последните 3 месеца.



**Отнася се за всички показания:**

Бизопролол трябва да се прилага с повишено внимание при:

- бронхоспазъм (бронхиална астма, обструктивно заболяване на дихателните пътища);  
При бронхиална астма или други хронични обструктивни белодробни заболявания, които могат да причинят симптоми, се препоръчва едновременно приложение на бронходилатираща терапия. Понякога, при пациенти с астма може да се появи повишена резистентност на дихателните пътища, затова може да се наложи увеличаване дозата на  $\beta_2$ -стимулантите;
  - захарен диабет с големи флуктуации в нивата на кръвната захар; симптомите на хипогликемия (напр. тахикардия, сърцебиене или изпотяване) могат да бъдат маскирани;
  - строго постене;
  - десенсибилизираща терапия;
- Подобно на останалите  $\beta$ -блокери, бизопролол може да повиши както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с адреналин може не винаги да даде очаквания терапевтичен ефект;
- AV блок от първа степен;
  - ангина на Prinzmetal;
  - периферно артериално оклузивно заболяване (може да се наблюдава засилване на оплакванията, особено в началото на терапията);
  - обща анестезия.

При пациенти, подложени на обща анестезия, бета-блокадата намалява честотата на аритмиите и миокардната исхемия по време на интубация и в постоперативния период. Понастоящем се препоръчва периперативното поддържане на бета-блокадата. Анестезиологът трябва да бъде уведомен за провеждането на бета-блокираща терапия, поради възможността за взаимодействие с други лекарствени продукти, които могат да доведат до брадиаритмии, потискане на рефлекторната тахикардия и да понижат рефлекторната способност за компенсиране на кръвозагубата. Ако е необходимо преустановяване на лечението с бета-блокер преди хирургичната интервенция, то трябва да стане постепенно и да приключи 48 часа преди анестезията.

Пациенти с псориазис или анамнеза за псориазис трябва да приемат бета-блокери (напр. бизопролол) само след внимателно оценка на ползите срещу рисковете.

При пациенти с феохромоцитом, бизопролол не трябва да се прилага, докато не се приложи алфа-рецепторна блокада.

Симптомите на тиреотоксикоза може да бъдат маскирани на фона на лечението с бизопролол.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Комбинации, които не се препоръчват

**Отнася се само за хронична сърдечна недостатъчност:**

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

**Отнася се за всички показания:**

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



- 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 спирането на лечението с бета-блокери, може да повиши риска от „рибаунд хипертония“.

#### Комбинации, които трябва да се прилагат с повишено внимание

##### **Онася се само за хипертония или ангина пекторис:**

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

##### **Отнася се за всички показания:**

- Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип като фелодипин и амлодипин: Едновременното приложение може да повиши риска от хипотония и не може да се изключи повишаване на риска от последващо влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон): Може да се потенцира ефекта върху атрио-вентрикуларната проводимост.
- Локалните бета-блокери (напр. капки за очи за лечение на глаукома) могат да засилят системните ефекти на бисопролол.
- Парасимпатикомиметични лекарствени продукти: едновременната употреба може да увеличи времето на атрио-вентрикуларната проводимост и риска от брадикардия.
- Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти: засилване ефекта на понижаване на кръвната захар. Блокирането на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.
- Анестетици: Намалване на рефлексната тахикардия и повишаване на риска от хипотония (за повече информация относно общата анестезия вижте точка 4.4).
- Дигиталисови гликозиди: Забавяне на сърдечната честота, увеличаване на атрио-вентрикуларното проводимо време.
- Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): могат да намалят хипотензивния ефект на бисопролол.
- Бета-симпатикомиметици (напр. изопреналин, добутамин): Комбинацията с бисопролол може да понижи ефекта и на двата продукта.
- Симпатомиметиците, активиращи както  $\beta$ - ,така и  $\alpha$ -адренорецепторите (напр. норадrenalин и адреналин): комбинацията с бисопролол може да изяви  $\alpha$ -адренорецепторно медираните вазоконстрикторни ефекти на тези лекарствени продукти, което да доведе до повишаване на кръвното налягане и обостряне на клаудикацио интермитенс. Смята се, че такива взаимодействия са по-вероятни с неселективни  $\beta$ -блокери.
- Едновременната употреба с антихипертензивни лекарствени продукти, както и с други лекарства, които имат хипотензивен потенциал (трициклически антидепресанти, барбитурати, фенотиазини), може да увеличи риска от хипотония.

#### Комбинации, които изискват внимание

- Мефлокин: повишен риск от брадикардия
- Моноаминооксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори): засилен хипотензивен ефект на бета-блокерите, но също така повишен риск от хипертония



- 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

##### Бременност

Бизопролол има фармакологични ефекти, които могат да окажат вредно влияние върху бременността и/или върху плода/новороденото. По принцип, бета-адренорецепторните блокери намаляват плацентарната перфузия, което се свързва със забавяне на растежа, вътрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане. При плода и новороденото могат да се появят нежелани лекарствени реакции (напр. хипогликемия, брадикардия). При необходимост от лечение с бета-адренорецепторни блокери,  $\beta_1$ -селективните са за предпочитане.

Бизопролол не се препоръчва по време на бременност, освен при очевидна необходимост. Ако лечението с бизопролол се счита за необходимо, утероплацентарният кръвоток и растежът на плода трябва бъдат проследявани. В случай на вредни ефекти върху бременността или плода, трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новородените трябва стриктно да се наблюдават. Като цяло, симптоми на хипогликемия и брадикардия могат да се очакват през първите три дни.

##### Кърмене

Няма данни за екскрецията на бизопролол в майчиното мляко. Следователно кърменето не се препоръчва в хода на лечението с бизопролол.

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

При проучване на пациенти с исхемична болест на сърцето, бизопролол не влошава способността за шофиране. Въпреки това, поради индивидуалните вариации на реакциите към лекарствения продукт, способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена. 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

При класифицирането по честота са използвани следните дефиниции:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

##### Психични нарушения:

Нечести: нарушения на съня, депресия.

Редки: кошмари, халюцинации.

##### Нарушения на нервната система:

Чести: световъртеж\*, главоболие.\*

Редки: синкоп.



Нарушения на окото:

Редки: намалено слъзоотделяне (да се има предвид при пациенти, използващи лещи).

Много редки: конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Редки: нарушения на слуха.

Сърдечни нарушения:

Много чести: брадикардия (при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност).

Чести: влошаване на предшестваща сърдечна недостатъчност (при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност).

Нечести: нарушения на AV-проводимост. Влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност (при пациенти с хипертония или ангина пекторис); брадикардия (при пациенти с хипертония или ангина пекторис).

Съдови нарушения:

Чести: усещане за студенина или изтръпване на крайниците, хипотония, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: бронхоспъм 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, констипация.

Хепатобилиарни нарушения:

Редки: хепатит.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

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

Много редки: бета-блокери могат да провокират или да влошат псориазис или да предизвикат псориазично-подобен обрив, алопеция.

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан:

Нечести: мускулна слабост и крампи.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Редки: нарушения на потентността.

Общи нарушения:

Чести: астения (при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност), отпадналост\*.

Нечести: астения (при пациенти с хипертония или ангина пекторис).

Изследвания:

Редки: повишени триглицериди, повишени чернодробни ензими (ALAT, ASAT).

Отнася се само за хипертония или ангина пекторис:

\*Тези симптоми се появяват особено в началото на лечението. Те са като цяло леки и обикновено изчезват до 1-2 седмици.





### 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### **4.9 Предозиране**

Най-честите очаквани симптоми при предозиране с бета-блокери са: брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. Има ограничен опит в предозирането с бизопролол, докладвани са само няколко случая на предозиране. Съобщава се за брадикардия и/или хипотония. Всички пациенти са се възстановили. Има обширна интериндивидуална вариабилност в чувствителността към единична висока доза бизопролол и пациентите със сърдечна недостатъчност са вероятно много чувствителни.

По принцип, ако настъпи предозиране, лечението с бизопролол трябва да бъде спряно и да се проведе поддържащо и симптоматично лечение.

Въз основа на очакваните фармакологични ефекти и препоръките за други бета-блокери, когато е клинично обосновано, се препоръчват следните общи мерки:

**Брадикардия:** Да се приложи атропин интравенозно. Ако повлияването е недостатъчно, може внимателно да се приложи изопреналин или друго средство с положителни хронотропни свойства. При някои обстоятелства може да се наложи поставяне на трансвенозен пейсмейкър.

**Хипотония:** Необходимо е да се въведат интравенозно течности и вазопресорни субстанции. Глюкагон интравенозно може да окаже положителен ефект.

**AV-блок (втора или трета степен):** Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани и лекувани чрез прилагане на изопреналинова инфузия или въвеждане на трансвенозен сърдечен пейсмейкър.

**Остро влошаване на сърдечна недостатъчност:** Интравенозно да се приложат диуретици, инотропни средства, вазодилататори.

**Бронхоспазъм:** Да се приложи бронходилатираща терапия, като изопреналин или  $\beta_2$ -симпатомиметици и/или аминофилин.

**Хипогликемия:** Интравенозно приложение на глюкоза.

Ограничени данни дават основание да се предполага, че бизопролол трудно се диализира.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни  $\beta$ -блокери.  
АТС код: C07AB07

#### Механизъм на действие

Бизопролол е мощен високо  $\beta_1$ -селективен адренорецепторен блокер, лишен от вътрешна стимулираща симпатикомиметична и съответна мембраностабилизираща активност. Показва нисък афинитет единствено към  $\beta_2$ -рецепторите на гладките мускули на бронхите и съдовете, както и към  $\beta_2$ -рецепторите, свързани с метаболитната регулация. Ето защо като цяло не се очаква бизопролол да повлиява резистентността на въздухоносните пътища и  $\beta_2$ -медираните метаболитни ефекти. Неговата  $\beta_1$ -селективност надхвърля терапевтичния дозов диапазон.

#### Клинична ефикасност и безопасност

В проучването CIBIS II са включени общо 2647 пациенти. 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 е понижила от 17,3% до 11,8% (релативна редукция 34%). Наблюдава се понижаване на честотата на внезапна смърт (3,6% спрямо 6,3%, релативна редукция 44%) и понижаване на броя на епизодите със сърдечна недостатъчност, изискващи хоспитализация (12% спрямо 17,6%, релативна редукция 36%). И накрая, показано е значимо подобрене на функционалния статус съгласно класификацията по NYHA. В хода на започване и титриране на лечението с бизопролол, са наблюдавани 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  $\geq 65$  години с лека до средно тежка хронична сърдечна недостатъчност (ХСН; 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 са лекувани с комбинация от бизопролол и еналаприл за 6 до 24 месеца след първоначално 6-месечно лечение или с бизопролол, или с еналаприл самостоятелно.

Налице е тенденция към по-висока честота на влошаване на хроничната сърдечна недостатъчност, когато в първоначалните 6 месеца от лечението е бил прилаган бизопролол. Анализът в съответствие с протокола не е доказал, че първоначалното лечение с бизопролол не превъзхожда първоначалното лечение с еналаприл, въпреки че двете стратегии за започване на лечението на ХСН 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, в популацията по протокол). 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.

Както при другите  $\beta_1$ -блокиращи агенти, механизмът на действие при хипертония е неизяснен, но е известно, че бизопролол подчертано потиска плазмените нива на ренина.



При пациенти със стенокардия блокирането на  $\beta_1$ -рецепторите намалява сърдечната дейност, което води до понижена кислородна консумация. По този начин бизопролол ефективно елиминира или намалява симптоматиката.

#### **Хипертония или ангина пекторис:**

Бизопролол се прилага за лечение на хипертония и ангина пекторис.

Както и при другите  $\beta_1$ -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  $\beta$ -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.

При интензивно приложение при пациенти с коронарна болест на сърцето без хронична сърдечна недостатъчност, бизопролол намалява сърдечната честота и ударния обем и по такъв начин понижава сърдечния дебит и кислородната консумация. При хронично приложение, първоначално повишената периферна резистентност намалява.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Бизопролол се абсорбира почти напълно от гастроинтестиналния тракт. Това, в комбинация с много малкия ефект на първо преминаване (*first-pass*) в черния дроб, води до висока бионаличност от около 90%. Свързването на бизопролол с плазмените протеини е около 30%. Обемът на разпределение е 3,5 l/kg. Общият клирънс е приблизително 15 l/час.

Плазменият полуживот (10-12 часа) осигурява 24 часов ефект след еднократно дневно дозиране.

Бизопролол се екскретира от организма по два пътя, като 50% се метаболизира от черния дроб до неактивни метаболити, които се елиминират чрез бъбреците. Останалите 50% се екскретират чрез бъбреците в неметаболизирана форма. Тъй като елиминирането се извършва в еднаква степен чрез бъбреците и черния дроб, не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция или бъбречна недостатъчност. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (клас III по NYHA), плазмените нива на бизопролол са по-високи и полуживътът е удължен в сравнение със здрави доброволци. Максималната плазмена концентрация в равновесно състояние (*steady state*) е  $64 \pm 21$  ng/ml при дневна доза от 10 mg, а полуживотът е  $17 \pm 5$  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 и карциногенен потенциал.

Подобно на другите  $\beta$ -блокери, във високи дози бизопролол предизвиква токсичност при майката (намаляване на приема на храна и телесното тегло) и ембрио/фетална токсичност (увеличаване честотата на резорбция и намаляване на телесното тегло при плода, забавено физическо развитие), но не е тератогенен.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### **Ядро:**

Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат (Type-A)  
Повидон К-30  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### **Обвивка:**

Хипромелоза Е-15 (E464)  
Макрогол 400 (E553)  
Титанов диоксид (E171)  
Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVDC-Alu блистери или ALU-ALU блистери в опаковки от 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Taśmowa 7,  
02-677, Warszawa, Mazowieckie,  
Полша



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Бизопролол Акорд 2,5 mg филмирани таблетки	Reg. №: 20170139
Бизопролол Акорд 5 mg филмирани таблетки	Reg. №: 20170140
Бизопролол Акорд 10 mg филмирани таблетки	Reg. №: 20170141

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

26.04.2017 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември 2018 г.

