

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тирез 5 mg филмирани таблетки
Tyrez 5 mg film-coated tablets

Тирез 10 mg филмирани таблетки
Tyrez 10 mg film-coated tablets

ДОПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
К. и Рег. №	2012 0281/82
Разрешение №	63997-8, 21-11-2023
БС/МА/МР	
Датум на издаване №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тирез 5 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*), еквивалентен на 4,24 mg бизопролол (*bisoprolol*).

Тирез 10 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*), еквивалентен на 8,49 mg бизопролол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

- филмирана таблетка

Тирез 5 mg филмирани таблетки са жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Размерът на всяка таблетка е 7,00 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Тирез 10 mg филмирани таблетки са с цвят охра, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Размерът на всяка таблетка е 7,00 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Ангина пекторис

Лечение на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с намалена систолна функция на лявата камера в допълнение към АСЕ-инхибитори и диуретици, както и дигиталисови гликозиди (за допълнителна информация вижте точка 5.1).

ТИРЕЗ е показан за лечение на възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозировка:

Хипертония/ангина пекторис

Дозировката трябва да се определя индивидуално, като се вземат предвид по-специално честотата на пулса и терапевтичният успех. Препоръчително е да се започне с 5 mg на ден. Обичайната доза е 10 mg веднъж дневно с максимална препоръчителна доза от 20 mg дневно.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна или бъбречна функция обикновено не се изисква корекция на дозата. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 20 ml/min) и при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция, дневната доза 10 mg бизопролол фумарат не трябва да бъде превишавана. Опитът с употребата на бизопролол при пациенти на бъбречна диализа е ограничен. Въпреки това, няма доказателства, които предполагат, че режимът на дозировка трябва да се промени.

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата. Препоръчително е да се започне с възможно най-ниската доза.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ТИРЕЗ в педиатричната популация все още не са установени. Няма налични данни.

Прекратяване на лечението:

Лечението не трябва да се спира рязко (вж. точка 4.4). Дозата трябва да се намалява бавно чрез седмично преполовяване на дозата.

Лечение на стабилна хронична сърдечна недостатъчност

Стандартното лечение на хронична сърдечна недостатъчност се състои от АСЕ-инхибитор (или ангиотензин рецепторен блокер в случай на непоносимост към АСЕ-инхибитори), бета-блокер, диуретици и, когато е подходящо, сърдечни гликозиди. Пациентите трябва да бъдат стабилни (без остра недостатъчност) при започване на лечението с бизопролол.

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

По време на периода на титриране и след това може да настъпи преходно влошаване на сърдечната недостатъчност, хипотония или брадикардия.

Фаза на титриране

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

Лечението с бизопролол трябва да започне с постепенно титриране в следните интервали:

- 1,25 mg веднъж дневно в продължение на 1 седмица, ако се понася добре, се увеличава до
- 2,5 mg веднъж дневно в продължение на още една седмица, ако се понася добре, се увеличава до
- 3,75 mg веднъж дневно в продължение на още една седмица, ако се понася добре, се увеличава до
- 5 mg веднъж дневно в продължение на 4 последователни седмици, ако се понася добре, се увеличава до
- 7,5 mg веднъж дневно в продължение на 4 последователни седмици, ако се понася добре, се увеличава до
- 10 mg веднъж дневно за поддържаща терапия.

Максималната препоръчителна доза е 10 mg веднъж дневно.

За първоначалната фаза на титриране (от 1,25 до 3,75 mg/ден) се предлагат делими таблети ТИРЕЗ 2,5 mg.



По време на фазата на титриране се препоръчва наблюдение на жизнените показатели (сърдечна честота, кръвно налягане), както и за симптоми на влошаване на сърдечната недостатъчност. Симптомите могат да се появят още на първия ден след започване на терапията.

Промяна на лечението

Ако максималната препоръчителна доза не се понася добре, трябва да се обмисли постепенно намаляване на дозата.

В случай на преходно влошаване на сърдечната недостатъчност, хипотония или брадикардия, трябва да се обмисли корекция на дозата на съпътстващото лечение. Следва да се обмисли и временно намаляване на дозата на бизопролол или прекъсване на лечението.

Повторното въвеждане и/или повишаване на дозата на бизопролол трябва винаги да се има предвид, когато пациентът отново се стабилизира.

Продължителност на лечението

Лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол като цяло е дългосрочно. Лечението с бизопролол не трябва да се спира рязко, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на състоянието на пациента. Особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, лечението не трябва да се спира внезапно. Препоръчва се постепенно намаляване на дневната доза.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Липсва информация по отношение на фармакокинетиката на бизопролол при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и увредена чернодробна или бъбречна функция. Постепенното повишаване на дозата при тези популации следва да се прави с допълнителна предпазливост.

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на ТИРЕЗ при деца все още не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

ТИРЕЗ таблетки трябва да се приема сутрин и може да се приема с храна. Препоръчителната доза (цяла таблетка(и) и/или половин таблетка) трябва да се поглъща цяла, с малко течност и не трябва да се дъвче или чупи.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Остра сърдечна недостатъчност или влошаване на сърдечната недостатъчност, изискваща интравенозно инотропно лечение;
- Кардиогенен шок;
- Втора или трета степен AV блок (без пейсмейкър);
- Еиндром на болния синусов възел;
- Еиноатриален блок;
- Еимптоматична брадикардия;
- Еимптоматична хипотония;
- Тежка бронхиална астма;
- Тежки форми на периферна артериална оклузивна болест и 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 фаза на титриране (вж. точка 4.2).

Особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, спирането на лечението с бизопролол не трябва да става внезапно, освен ако не е наложително, защото това може да доведе до преходно влошаване на състоянието на сърцето (вж. точка 4.2).

Започване на лечението на стабилна хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол налага редовен мониторинг. За дозировката и начина на приложение, моля вижте точка 4.2.

Съществува риск от инфаркт на миокарда и внезапна смърт, ако лечението бъде внезапно прекратено при пациенти с исхемична болест на сърцето (вж. точка 4.2).

Бизопролол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хипертония или ангина пекторис и съпътстваща сърдечна недостатъчност.

Бизопролол трябва да се използва с повишено внимание при:

- бронхоспазм (бронхиална астма, обструктивни заболявания на дихателните пътища). Въпреки, че кардиоселективните (бета1) бета-блокери може да имат по-слаб ефект върху функцията на белите дробове, отколкото неселективните бета-блокери, както и при всички бета-блокери, те трябва да се избягват при пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища, освен ако не са налице наложителни клинични причини за тяхната употреба. Когато съществуват такива причини, ТИРЕЗ може да се използва с повишено внимание. При пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища, лечението с бизопролол трябва да започне с най-ниската възможна доза и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нови симптоми (например задух, умора, кашлица).

При бронхиална астма или други хронични обструктивни заболявания на дихателните пътища, които могат да причинят симптоми, едновременно трябва да се прилага бронходилатиращо лечение. При пациенти с астма понякога това може да се представи с повишено съпротивление на дихателните пътища, което може да изисква увеличаване на дозата на бета-2 агонистите.

- захарен диабет с големи колебания в стойностите на кръвната захар. Симптомите на хипогликемия (напр. тахикардия, сърцебиене или изпотяване) могат да бъдат маскирани;

- стриктно гладуване

- текуща десенсибилизираща терапия. Както и при други бета-блокери, бизопролол може да повиши както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции.

Лечение с епинефрин не винаги дава очаквания терапевтичен ефект.

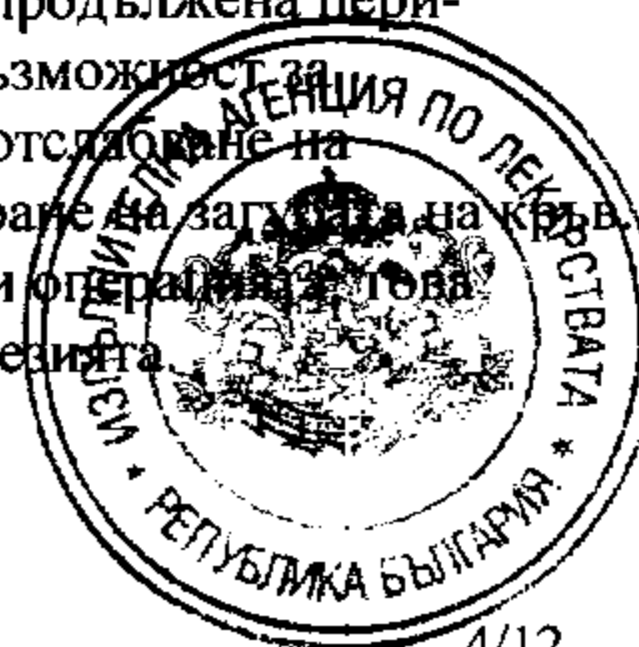
- първа степен AV блок

- Ангина на Принцметал; Наблюдавани са случаи на коронарен вазоспазм. Въпреки високата бета 1-селективност, пристъпите на стенокардия не могат да бъдат напълно изключени, когато бизопролол се прилага на пациенти с ангина на Принцметал;

- периферна артериална оклузивна болест (може да възникне влошаване на симптомите, 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 въвеждане в анестезия и интубиране, и в следоперативния период. Понастоящем се препоръчва поддържащата бета-блокада да бъде продължена периперативно. Анестезиологът трябва да е наясно с бета-блокадата поради възможност за взаимодействия с други лекарствени продукти, водещи до брадиаритмии, отслабване на рефлекторната тахикардия и намалена рефлексна способност за компенсиране на загубата на кръв. Ако се сметне за необходимо да се прекрати терапията с бета-блокери преди операцията, трябва да се направи постепенно и да приключи около 48 часа преди анестезията.



В момента няма лечебен опит при лечение на сърдечна недостатъчност с бизопролол при пациенти със следните заболявания и състояния:

- инсулинозависим захарен диабет (тип I);
- тежко увреждане на бъбречната функция;
- тежко увреждане на чернодробната функция;
- рестриктивна кардиомиопатия;
- вродено сърдечно заболяване;
- хемодинамично значимо органично клапно заболяване;
- миокарден инфаркт в рамките на три месеца.

На пациентите с псориазис или с анамнеза за псориазис трябва да се дават бета-блокери (напр. бизопролол) само след внимателна преценка на ползите срещу рисковете.

При пациенти с феохромоцитом, бизопролол трябва да се прилага едва след блокада на алфа-рецепторите.

При лечение с бизопролол симптомите на тиреотоксикоза могат да бъдат маскирани.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които не се препоръчват

Калциеви антагонисти от типа на верапамил и в по-малка степен от типа на дилтиазем: Отрицателно 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 антиаритмични лекарства (напр. хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): Могат да бъдат потенцирани ефектите върху времето на атрио-вентрикуларна проводимост и негативният инотропен ефект може да бъде увеличен.

Централно действащи антихипертензивни средства, като клонидин и други (напр. метилдопа, моксонидин, рилменидин): Едновременното приложение на централно действащи антихипертензивни средства може да потисне допълнително централния симпатиков тонус (намаляване на сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация) и да доведе до влошаване на сърдечната недостатъчност. Внезапното преустановяване на лечението, особено преди прекратяване на лечението с бета-блокери, може да увеличи риска от ребаунд хипертония.

Комбинации, които трябва да се използват с повишено внимание

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип, като фелодипин, нифедипин и амлодипин: едновременната употреба може да увеличи риска от хипотония и не може да се изключи рискът от по-нататъшно влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Клас III антиаритмични лекарства (напр. амиодарон): Могат да се усилят ефектите върху времето на атрио-вентрикуларна проводимост.

Локални бета-блокери (напр. капки за очи за лечение на глаукома) могат да увеличат системните ефекти на бизопролол.

Парасимпатикомиметични лекарства: Едновременното приложение може да удължи времето на атрио-вентрикуларна проводимост и да увеличи риска от брадикардия.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарства: Засилва се ефектът на понижаване на кръвната захар. Блокадата на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.



Анестетици: Отслабване на рефлексната тахикардия и повишен риск от хипотония (за повече подробности за обща анестезия вж. точка 4.4).

Дигиталисови гликозиди: Намаляване на сърдечната честота и увеличаване на времето на атрио-вентрикуларна проводимост.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): НСПВС могат да намалят хипотензивния ефект на бизопролол.

Бета-симпатикомиметици (напр. изопреналин, добутамин): едновременната употреба с бизопролол може да отслаби ефектите на двете лекарства.

Симпатикомиметици, които активират бета- и алфа-адренорецепторите (напр. норадреналин, адреналин): Едновременната употреба с бизопролол може да изяви медираните от алфа-адренорецепторите вазоконстрикторни ефекти на тези лекарства, което води до повишаване на кръвното налягане и до влошаване на интермитентно клаудиокацио. Тези взаимодействия се считат за по-вероятни с неселективни бета-блокери.

Едновременната употреба с антихипертензивни средства, както и с други лекарства с потенциал за понижаване на кръвното налягане (напр. трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини) може да повиши риска от хипотония.

Комбинации, които трябва да се обмислят

Мефлокин: повишен риск от брадикардия.

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

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Бизопролол има вредни фармакологични ефекти по време на бременност и/или върху фетуса/новороденото дете. Като цяло, лекарствата, блокиращи бета-адренорецепторите, намаляват плацентарната перфузия, което е свързано със забавяне на растежа, втрещаване на маточна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Ако е необходимо лечение с бета-адренорецепторни блокери, бета₁-селективните адренорецепторни блокери са за предпочитане.

Бизопролол не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е ясно наложително. Ако лечението с бизопролол се счита за необходимо, се препоръчва мониторинг на утеро-плацентарния кръвоток и феталния растеж. В случай на вредни ефекти върху бременността или плода, трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новороденото трябва да се следи отблизо. В рамките на първите 3 дни обикновено се очакват симптоми на хипогликемия и брадикардия.

Кърмене

Няма данни за екскреция на бизопролол в кърмата, нито за безопасността на експозицията на бизопролол при кърмачета. Следователно, по време на приложението на бизопролол не се препоръчва кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При клинично проучване с пациенти с исхемична болест на сърцето бизопролол не влошава способността за шофиране. Въпреки това, поради индивидуалните различия в реакциите към лечението, способността за шофиране и работа с машини може да се наруши. Това трябва да се



има предвид особено при започване на леяението или при промяна на лечението, или при употреба на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, посочени в този раздел, се категоризират, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$),

Чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$),

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

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

Много редки $> 1/10\ 000$),

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Психични нарушения:

Нечести: нарушения на съня, депресия.

Редки: кошмари, халюцинации.

Нарушения на нервната система:

Чести: виене на свят*, главоболие*

Редки: синкоп.

Нарушения на очите:

Редки: намалено слъзообразуване (да се има предвид, ако пациентът използва контактни лещи).

Много редки: конюктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Редки: увреден слух.

Сърдечни нарушения:

Много чести: брадикардия при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Чести: изостряне на сърдечна недостатъчност при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Нечести: нарушения в AV провеждането. Влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност (при пациенти с хипертония или ангина пекторис), брадикардия (при пациенти с хипертония или ангина пекторис).

Съдови нарушения:

Чести: чувство за студ и изтръпване на крайниците, хипотония при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Нечести: хипотония при пациенти с ангина пекторис или хипертония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

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

Редки: алергичен ринит.

Стомашно-чревни нарушения:

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

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

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

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



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Нечести: мускулна слабост и крампи.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Редки: еректилна дисфункция.

Общи нарушения:

Чести: умора*, астения при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Нечести: астения при пациенти с хипертония или ангина пекторис.

Изследвания:

Редки: повишено ниво на триглицериди, повишени нива на чернодробните ензими (ALT, AST).

* Тези симптоми се появяват особено в началото на лечението при пациенти с хипертония или ангина пекторис. Обикновено са леки и изчезват в рамките на 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране**Симптоми**

Като цяло най-честите признаци, очаквани при предозиране с бета-блокери, са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. Към днешна дата са докладвани няколко случая на предозиране с бизопролол. Наблюдавани са брадикардия и/или хипотония. Всички тези пациенти са се възстановили. Има широка интериндивидуално колебание в чувствителността към една единствена висока доза бизопролол и пациентите със сърдечна недостатъчност е най-вероятно да бъдат много чувствителни. Затова при тези пациенти е задължително лечението да се започне с постепенно повишаване на дозата, съгласно схемата, дадена в точка 4.2.

Лечение

При предозиране, лечението с бизопролол трябва да бъде спряно и да се осигури поддържащо и симптоматично лечение. Ограничените данни подсказват, че бизопролол трудно се диализира. Въз основа на очакваните фармакологични ефекти и препоръките за другите бета-блокери, трябва да се обмислят следните общи мерки, когато има клинични основания.

Брадикардия: Интравенозно приложение на атропин. Ако отговорът е неадекватен, може да се даде предпазливо изопреналин или друго лекарство с положителни хронотропни свойства. При някои обстоятелства може да е необходимо поставяне на трансвенозен кардиостимулатор.

Хипотония: Трябва да се приложат интравенозно течности и вазопресори. Може да е полезно да се приложи глюкагон интравенозно.

AV блок (втора или трета степен): Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лекувани с инфузия на изопреналин или въвеждане на трансвенозен кардиостимулатор.



Остро влошаване на сърдечна недостатъчност: Приложете интравенозно диуретици, инотропни агенти, вазодилататори.

Бронхоспазъм: Приложете лечение с бронходилататори като изопреналин, бета₂-симпатикомиметични лекарствени продукти и/или аминофилин.

Хипогликемията: Приложете глюкоза интравенозно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета блокиращи агенти, селективни, АТС код: С07АВ07

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Бизопролол е силен, високо селективен бета-1 адренорецепторен блокер, лишен от вътрешна симпатикомиметична активност и клинично значима мембраностабилизираща активност. Той показва само нисък афинитет към бета-2 рецепторите на гладката мускулатура на бронхите и съдовете, както и към бета-2 рецепторите на метаболитната регулация. Поради това, като цяло не се очаква бизопролол да повлияе съпротивлението на дихателните пътища, нито метаболитните ефекти, медиранни от бета-2 рецепторите. Бета-1 селективността на бизопролол се простира извън терапевтичните граници.

Както при други бета-1 блокери, механизмът на антихипертензивния ефект на бизопролол е неизяснен. Въпреки това, известно е, че бизопролол подчертано намалява активността на плазмения ренин.

Антиангинален механизъм: Чрез инхибиране на сърдечни бета рецептори, бизопролол инхибира отговора на симпатиковата активация. Това води до намаляване на сърдечната честота и контрактилитета, което води до намаление на консумацията на кислород от сърдечния мускул.

Клинична ефикасност и безопасност

Бизопролол се използва при лечението на хипертония, ангина пекторис и сърдечна недостатъчност.

Бизопролол достига максимален ефект в рамките на 3-4 часа след перорално приложение. Плазменият полуживот е 10-12 часа, което осигурява 24-часов ефект при еднократно дневно дозиране. Максималният антихипертензивен ефект на бизопролол обикновено се постига след 2 седмици.

Сърдечната недостатъчност е изследвана в изпитването CIBIS II. Общо са включени 2 647 пациенти, 83% (N = 2202) в клас III по NYHA и 17% (N = 445) в клас IV по NYHA. Те имат стабилна симптоматична систолна сърдечна недостатъчност (фракция на изтласкване $\leq 35\%$ на база ехокардиография). Общата смъртност е намалена от 17,3% до 11,8% (относително намаление 34%). Наблюдава се намаление на внезапната смърт (3,6% срещу 6,3%, относително намаление 44%) и намаление на броя на епизодите със сърдечна недостатъчност, изискваща хоспитализация (12% срещу 17,6%, относително намаление 36%). И накрая, показано е значително подобрене на функционалното състояние съгласно класификацията NYHA. В началото и по време на титрирането се наблюдава хоспитализиране поради брадикардия (0,53%), хипотония (0,23%) и остра декомпенсация (4,97%), но те не са по-чести, отколкото при плацебо групата (0%, 0,3% и 6,74%). Броят на фаталните и инвалидизиращи инсулти по време на целия период на проучването е 20 в групата на бизопролол и 15 в плацебо групата.

Проучването CIBIS III изследва 1 010 пациенти на възраст ≥ 65 години с лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност (CHF; NYHA клас II или III) и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 35\%$, които не са били лекувани преди това с ACE-инхибитори, бета-блокери или ангиотензин II рецепторни блокери. Пациентите са лекувани с комбинация от бизопролол и еналаприл за 6 до 12 месеца след първоначалното 6-месечно лечение с бизопролол или еналаприл.



Наблюдава се тенденция към по-висока честота на влошаване на хроничната сърдечна недостатъчност при използване на бизопролол в първите 6 месеца на лечението. Анализът на протокола не доказва лечението, започнато първо с бизопролол да отстъпва на това започнато първо с еналаприл, въпреки че двете стратегии за започване на СНФ лечение показват подобен процент на първичния комбиниран критерий на смърт и хоспитализация в края на проучването (32,4% при лечение първо с бизопролол в сравнение с 33,1% в групата първо с еналаприл, според протокола на популацията). Проучването показва, че бизопролол може да се използва при пациенти в напреднала възраст с лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност.

При остро приложение на пациенти с коронарна сърдечна болест без хронична сърдечна недостатъчност, бизопролол понижава сърдечната честота и ударния обем и по този начин сърдечния дебит и кислородната консумация. При хронично приложение, първоначално повишеното периферно съпротивление намалява.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бизопролол се абсорбира и има биологична наличност от около 90% след перорално приложение.

Разпределение

Свързването на бизопролол с плазмените протеини е около 30%. Обемът на разпределение е 3,5 l/kg.

Биотрансформация и елиминиране

Общият клирънс е около 15 l/h. Полуживотът в плазмата от 10-12 часа дава 24-часов ефект след дозиране веднъж дневно.

Бизопролол се екскретира от организма по два пътя. 50% се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, които след това се отделят чрез бъбреците. Останалите 50% се отделя чрез бъбреците в неметаболизирана форма. Тъй като елиминирането се извършва в бъбреците и черния дроб в еднаква степен, не се изисква корекция на дозата за пациенти с нарушена чернодробна функция или бъбречна недостатъчност. Фармакокинетиката при пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност и увредена чернодробна или бъбречна функция не е проучена.

Линейност/нелинейност

Кинетиката на бизопролол е линейна и не зависи от възрастта на пациента.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (NYHA стадий III), плазмените нива на бизопролол са по-високи и времето на полуживот е удължено в сравнение със здрави доброволци. Максималната плазмена концентрация в равновесно състояние е 64 ± 21 ng/ml в дневна доза от 10 mg и времето на полуживот 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, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Подобно на други бета-блокери, бизопролол при високи дози причинява токсичност на майката (понижен прием на храна и понижено телесно тегло) и ембрио/фетална токсичност (повишена честота на резорбция, понижено тегло при раждане, забавено физическо развитие на поколението), но не е тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Силифицирана микрокристална целулоза (целулоза, микрокристална и силициев диоксид, колоиден безводен);
Кросповидон тип В (Е1202);
Глицеролов дибехенат.

Покритие:

Хипромелоза (хидроксипропилметилцелулоза заместител тип 2910) (Е464);
Титанов диоксид (Е171);
Макрогол 400;
Жълт железен оксид (Е172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките се предлагат в перфорирани PVC/TE/PVDC/алуминиеви еднодозови блистерни опаковки. Всяка блистерна опаковка съдържа 10 таблетки. Печатната картонена кутия съдържа 30 таблетки (3 блистерни опаковки) или 90 таблетки (9 блистерни опаковки) и листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Филмираната таблетка може да бъде разделена на две половини, като се постави върху твърда повърхност със страната с делителната черта нагоре. Таблетката ще се счупи на две чрез леко натискане с палец в центъра на таблетката.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

INN-FARM d.o.o.
Maleševa ulica 14, 1000 Ljubljana, Словения
тел.: +386 70 390 711
факс: +386 5191 116
имейл: info@innfarm.si

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тирез 5 mg филмирани таблетки рег. № 20120281
Тирез 10 mg филмирани таблетки рег. № 20120282



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

Дата на първо разрешаване: 04 Юни 2012

Дата на последно подновяване: 23 Октомври 2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2023

