ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20060219
Разрешение № BG/MA/MP - 73178 / 15-10-2026
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бизостад 10 mg филмирани таблетки
Bisostad 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 10 mg бисопрололов фумарат (bisoprolol fumarate).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Хипертония;
- Хронична стабилна стенокардия (angina pectoris).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Бизостад се прилага перорално.
По принцип лечението с бисопрололов фумарат е продължително.

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 бисопрололов фумарат веднъж дневно, а максималната препоръчителна дневна доза е 20 mg дневно.
Таблетките трябва да се приемат сутрин. Те трябва да се преглъщат с малко количество течност и не бива да се дъвчат.

Пациенти с бъбречна недостатъчност
При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, (креатининов клирънс < 20 ml/min) дозата не бива да превишава 10 mg бисопрололов фумарат веднъж дневно.Тази доза може евентуално да се раздели наполовина.
Опитът от приложение на бисопрололов фумарат при пациенти подложени на бъбречна диализа е ограничен, но показва, че той не се отстранява при диализата така че, при тези пациенти не е необходимо приемане на допълнителна доза след диализа или корекция на дозовия режим.

Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност
При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност дозата не бива да превишава 10 mg бисопрололов фумарат веднъж дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пациенти в старческа възраст
Обикновено не се изисква промяна в дозировката. Препоръчително е терапията да започне с най-ниската възможна доза.

Деца под 12 годишна възраст и подрастващи
Няма педиатричен опит с бисопрололов фумарат, поради което неговата употреба при деца не може да бъде препоръчана.

Продължителност на терапията
Лечението на трябва да се спира изведнъж особено при пациенти с исхемично заболяване на сърцето (виж също т. 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба"). Дозата трябва да се намалява бавно в продължение на седмица, чрез постепенното и редуциране наполовина.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към бисопрололов фумарат или някое от помощните вещества;
- Остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация на сърдечна недостатъчност изискващи интравенозна (i.v.) инотропна терапия;
- Кардиогенен шок;
- AV блок от втора или трета степен (без пейсмейкър);
- Синдром на болния синусов възел;
- Синоатриален блок;
- Симптоматична брадикардия (с по-малко от 50 удара/мин. преди започване на терапията);
- Симптоматична хипотония (систолично кръвно налягане под 100 mm Hg);
- Тежка бронхиална астма или тежко хронично обструктивно пулмонарно заболяване;
- Тежка форма на периферно оклузивно артериално заболяване или тежка форма на синдром на Рейно;
- Метаболитна ацидоза;
- Нелекуван феохромоцитом (виж също т. 4.4);
- Комбинациите с флоктафенин и султоприд (виж също т. 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти, съдържащи бисопрололов фумарат могат да се използват при лечението на хронична сърдечна недостатъчност. Лечението на хронична стабилна сърдечна недостатъчност трябва да започва с постепенно титриране на дозата и в тези случаи се предпочитат лекарствени продукти съдържащи по-малко количество бисопрололов фумарат (например 2,5 mg).

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

Бизостад трябва да бъде използван с внимание при :

– Бронхоспазъм (бронхиална астма; обструктивни заболявания на дихателните пътища):
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 и може да се наложи да се повиши дозата на β2-стимулантите. Препоръчително е провеждането на функционален респираторен тест преди започване на лечението.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- При пациенти, на които предстои прилагане на обща анестезия, трябва да информират анестезиолога, че приемат бета-блокер. Препоръчва се временно спиране приема на бета блокер постепенно преди операцията, 48 часа преди прилагане на упойката;
- Захарен диабет, показващ големи флуктуации в нивата на кръвната захар; симптомите на хипогликемия могат да се маскират. Бета блокерите могат допълнително да повишат риска от тежка хипогликемия, когато се използват едновременно със сулфонилурейни производни. Пациентите с диабет трябва да бъдат посъветвани да проследяват внимателно нивата на кръвната глюкоза (вж. точка 4.5);
- Тиреотоксикоза, адренергичните симптоми могат да бъдат маскирани;
- Пациенти с чернодробно заболяване;
- Стриктно постене;
- По време на десенсибилизираща терапия. Както и другите ß-блокери бисопролол 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 Принцментал; ß-блокерът може да повиши броя и продължителността на ангиналните атаки при пациенти с ангина на Принцментал. Приложението на ß-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 Рейно и интермитентно клаудикацио;
- Бисопролол трябва да се приема с внимание при пациенти с брадикардия от 50 до 60 удара/минута непосредствено преди започване на терапията;
- При пациенти с феохромоцитом (виж също т. 4.3.), бисопролол не бива да се прилага преди провеждането на α-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 старческа възраст.

Прекратяването на терапията с бисопролол 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".

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации:
- Флоктафенин: ß-блокерите могат да затруднят компенсаторните кардиоваскуларни реакции, което може да доведе до хипотония или шок предизвикани от флоктафенин;
- Султоприд: Бизостад не трябва да бъде прилаган едновременно с султоприд тъй като това води до повишаване на риска от поява на вентрикуларна аритмия;

Непрепоръчителни комбинации
- Калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем, бепридил): негативно влияние върху контрактилитета, атрио-вентрикуларната проводимост и кръвното налягане;
- Централно-действащи антихипертензивни лекарства (например клонидин): повишен риск от "rebound" хипертония, както и прекомерно намаляване на сърдечната честота и сърдечната проводимост;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- Моноаминооксидазни инхибитори (с изключение на МАО-В инхибитори): засилват хипотензивния ефект на ß-блокерите, но също така и риска от хипертензивни кризи.

Комбинации, които трябва да се използват с внимание

- Клас I антиаритмични лекарства (напр. дизопирамид, хинидин): ефектът върху времето на атриалната проводимост може да се потенцира и да се повиши негативния инотропен ефект. (необходимо е стриктно клинично и ЕКГ мониториране);
- Клас III антиаритмични лекарства (напр. амиодарон): ефектът върху времето на атриална проводимост може да се потенциира;
- Калциеви антагонисти (дихидропиридинови производни, като нифедипин): повишен риск от хипотония. При пациенти с латентна сърдечна недостатъчност, съпътстващото лечение с ß-блокери може да доведе до сърдечна недостатъчност;
- Парасимпатикомиметични лекарства (вкл. такрин и галантамин): времето на атрио-вентрикуларна проводимост може да се повиши;
- Други ß-блокери, вкл. капки за очи - имат адитивен ефект;
- Инсулин и перорални антидиабетни лекарствен продукти: може да доведе до засилване на ефекта на намаляване на кръвната захар. Съпътстващото приложение на бета блокери със сулфонилурейни производни може да повиши риска от тежка хипогликемия. Симптомите на хипогликемия може да бъдат маскирани от бета блокери (вж. точка 4.4);
- Анестетици: Смекчаване на рефлекторната тахикардия и повишен риск от хипотония;
- Продължаването на ß-блокадата намалява риска от аритмия по време на индукцията и интубацията. Анестезиологът трябва да е информиран, че пациентът приема бисопролол;
- Дигиталисови гликозиди: намаляване на сърдечната честота, увеличаване на времето на атрио-вентрикуларна проводимост;
- Ерготаминови производни: влошаване на периферните циркулаторни нарушения;
- Бета-симпатомиметици: комбинацията с бисопролол може да намали ефектите и на двата продукта;
- Симпатикомиметични лекарствени продукти, които активират бета- и алфа-адренорецепторите: комбинацията с бисопролол може да доведе до повишаване на кръвното налягане;
- Едновременното приложение с други антихипертензивни средства, както и с лекарства за които е известно че понижават кръвното налягане, може да увеличи риска от хипотония;
- 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;
- Баклофен: повишена антихипертензивна активност;
- Йод съдържащи контрастни лекарствени продукти: ß-блокерите могат затруднят компенсаторните кардиоваскуларни реакции, което може да доведе до хипотония или шок предизвикан от йод съдържащи контрастни лекарствени продукти;
- Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти: понижен антихипертензивен ефект (инхибиране на вазодилатиращия простагландин от нестероидните противовъзпалителни лекарства и задръжка на вода и натрий при пиразолоновите нестероидните противовъзпалителни лекарства).

Комбинации, които трябва да се обмислят

- Мефлоквин: повишен риск от брадикардия;
- Кортикостероиди: понижен антихипертензивен ефект поради задържане на вода и натрий;
- Рифампицин: възможно е леко скъсяване на полуживота на бисопролол поради индукция на чернодробните лекарство-метаболизиращи ензими. По принцип не е необходимо адаптиране на дозата.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Бизостад има фармакологични действия, които могат да предизвикат увреждащи действия върху бременността и/или върху плода/новороденото. По принцип, ß-адренорецепторните блокери намаляват плацентната перфузия, което може да има връзка със забавянето на растежа, вътрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежелани лекарствени реакции (напр. хипогликемия, брадикардия) могат да се появят при плода и новороденото. Ако е необходимо лечение с ß-адренорецепторни блокери, $ß_1$- селективните адренорецепторните блокери са за предпочитане.

Бизостад не бива да се използва по време на бременността, освен ако не е ясно необходимо. Ако лечението с бисопролол се счита за необходимо, маточно-плацентния кръвоток и растежа на плода трябва бъдат проследявани. В случай на увреждащи ефекти върху бременността или плода, трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новородените трябва да се наблюдават стриктно. Симптомите 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 бисопролол.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

При проучване с пациенти с исхемична болест на сърцето, бисопролол 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 отдадат на фармакологичните свойства на ß-блокиращите лекарства.
В този раздел нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред според тяхната честота: Чести (≥1/100 до <1/10), Нечести (>1/1 000 до <1/100), Редки (≥1/10 000 до <1/1 000), Много редки (<1/10,000)

Психични нарушения:
Нечести:нарушение на съня, депресия;
Редки: кошмари, халюцинации.

Нарушения на нервната система:
Чести:Умора, изтощение, замаяност*, главоболие* и световъртеж;
Редки: синкоп.

Нарушения на очите:
Редки: намалено сълзотечение (да се има предвид при пациенти носещи лещи);
Много редки: конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта:
Редки: нарушения на слуха.

Сърдечни нарушения:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
5

Нечести: Брадикардия, нарушения на AV проводимостта (забавена AV-проводимост или влошаване на съществуващ AV-блок), влошаване на сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения:
Чести:Усещане за студ или изтръпване на крайниците, болест на Рейно, влошаване на съществуващо интермитентно клаудикацио, хипотония;
Нечести: ортостатична хипотония.

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: гадене, повръщане, диария, коремна болка и констипация .

Хепатобилиарни нарушения:
Редки: хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:
Редки: реакции на свръхчувствителност (сърбеж, зачервяване, обрив)
Много редки: ß-блокиращите лекарства могат да провокират или влошат псориазис или да индуцират псориазис подобен обрив, алопеция.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:
Нечести: мускулна слабост и крампи, артропатия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:
Редки: нарушение на потентността.

Общи нарушения:
Чести: умора*;
Нечести: астения.

Изследвания:
Редки:увеличени нива на чернодробните ензими (ALAT, ASAT), увеличени нива на триглицериди, хипогликемия, поява на антинуклеарни антитела и рядко срещащи се клинични симптоми, като lupus синдром, които изчезват при прекратяване на лечението.

*Тези симптоми се появяват особено в началото на терапията, като обикновено се смекчават и често изчезват в продължение на 1-2 седмици.

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>
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: <u>www.bda.bg</u>

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.9 Предозиране

Симптоми и лечение на предозирането
Най-честите очаквани симптоми при предозиране с бисопролол са: брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност, смущения в проводимостта и хипогликемия.

В случай на предозиране, терапията с бисопролол трябва да се прекрати и да се проведе спомагателно и симптоматично лечение. Трябва да се предотврати резорбция на бисопролол в гастро-интестиналния тракт; чрез прилагане на стомашна промивка, или 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 изопреналин или $ß_2$-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 интравенозно приложение на глюкоза.
Бисопролол в много малка степен се отстранява чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група
Селективен $ß_1$-блокиращ агент, АТС код: C07 AB07

Механизъм на действие
Бизостад е силен, високо $ß_1$-селективен- адренорецептор блокиращ агент лишен от вътрешна симпатикомиметична активност. Както при другите ß- блокиращи агенти, начина на действие при хипертония е неизяснен. Все пак, е ясно че бисопролол подчертано потиска плазмената активност на ренина.

При пациенти със стенокардия блокирането на ß-рецепторите намалява сърдечната честота и контрактилитет водещо до намаление на миокардната консумация на кислород.
Бизостад притежава подобна на пропранолол локално анестезираща активност.
Бизостад притежава много слаб афинитет към β2- рецепторите на гладката мускулатура на бронхите и съдовете и към β2- рецепторите на метаболитната регулация

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Бизостад се абсорбира почти напълно от гастро-интестиналният тракт. Поради много малкият ефект на first pass през черния дроб, това води до висока бионаличност от приблизително 90%.

Разпределение
Свързването на бисопролол с плазмените протеини е около 30 %. Обемът на разпределение е 3.5 l/kg. Тоталният клирънс е приблизително 15 l/h.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Биотрансформация

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

Елиминиране
Бизостад се екскретира от организма, чрез два пътя, 50% се метаболизират 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.

Линейност/нелинейност
Бизостад притежава линейна, възрастово независима кинетика.

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

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:
Микрокристална целулоза
Калциев хидроген фосфат
Прежелатинизирано царевично нишесте
Кросповидон
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Обвивка:
Хипромелоза
Макрогол 400
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид жълт (E172)
Железен оксид червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

30 и 60 филмирани таблетки в PVC/PE/PVDC/Al блистер, поставен в Al – саше или без Al - саше.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-1861118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060219

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

17.05.2006/18.11.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •