

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БизоХЕКСАЛ 5 mg филмирани таблетки
BisoHEXAL 5 mg film-coated tablets

БизоХЕКСАЛ 10 mg филмирани таблетки
BisoHEXAL 10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060698/99
Разрешение №	B6/MMP-5642-11
Одобрение №	21.10.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg или 10 mg бизопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат, натрий, фосфати
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

БизоХЕКСАЛ 5 mg филмирани таблетки: жълтеникави, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта под формата на кръст от едната страна и релефен отпечатък "BIS 5" от другата страна.

БизоХЕКСАЛ 10 mg филмирани таблетки: бледо-оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта под формата на кръст от едната страна и релефен отпечатък "BIS 10" от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на четири равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- есенциална хипертония;
- коронарна болест (ангина пекторис);
- лечение на стабилна, хронична, умерена до тежка сърдечна недостатъчност с понижена систолична камерна функция (фракция на изтласкване $\leq 35\%$, според ехокардиографията) – в допълнение към ACE-инхибитори, и диуретици, и евентуално сърдечни гликозиди (за повече информация вижте точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне с ниски дози, при постепенно и бавно увеличаване. Дозата трябва да се определи индивидуално, особено в зависимост от пулсовата честота и терапевтичния успех.

Есенциална хипертония

Препоръчителната дневна доза е 5 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно.

В случай на лека хипертония (WHO клас I; диастолично налягане под 105 mmHg) е достатъчно лечение с 2,5 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно.



Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена на 10 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно. По-нататъшно повишаване на дозата е допустимо само по изключение. Максималната препоръчителна доза е 20 mg веднъж дневно.

Коронарна болест (ангина пекторис)

Препоръчителната дневна доза е 5 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно.

Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена на 10 mg бизопрололов фумарат веднъж дневно. По-нататъшно увеличаване на дозата е допустимо само по изключение.

Максималната препоръчителна доза е 20 mg веднъж дневно.

Дозировка при чернодробна и/или бъбречна дисфункция

При пациенти с лека или умерена чернодробна и/или бъбречна дисфункция най-общо не е необходимо коригиране на дозата. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 20 ml/min) и при пациенти с тежка чернодробна дисфункция не трябва да се надвишава дневната доза от 10 mg бизопрололов фумарат.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Няма педиатричен опит с бизопролол, затова не може да бъде препоръчвана употребата му при деца.

Стабилна, хронична, умерена до тежка сърдечна недостатъчност

Пациентите показани за лечение трябва да имат стабилна, хронична сърдечна недостатъчност, без остра декомпенсация през последните 6 седмици и непроменена по същество основна терапия през последните 2 седмици.

Пациентите трябва да се лекуват с оптимална доза ACE инхибитор (или друг вазодилатор в случай на непоносимост към ACE инхибитори) и диуретик, и евентуално сърдечни гликозиди, преди лечението с бизопролол. Пациентите трябва да са стабилни (без остра недостатъчност) при започване на лечението с бизопролол.

Препоръка

Лекуващият лекар трябва да има опит в лечението на хронична сърдечна недостатъчност. Възможно е да настъпи преходно влошаване на сърдечната недостатъчност, хипотония или брадикардия по време на периода на титриране и след това.

Важно: фаза на титриране

Лечението на стабилна, хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол трябва да се започне с постепенно титриране на дозата, както е описано по-долу:

Лечението с бизопролол трябва да започне с постепенно титриране на дозата според следната схема:

- **1,25 mg веднъж дневно** в продължение на 1 седмица (за тази дозировка са налични други дозови форми);

Ако тази концентрация се понася добре, увеличете на

- **2,5 mg веднъж дневно** в продължение на 1 седмица;

Ако тази концентрация се понася добре, увеличете на

- **3,75 mg веднъж дневно** в продължение на 1 седмица (за тази дозировка са налични други дозови форми);

Ако тази концентрация се понася добре, увеличете на

- **5 mg веднъж дневно** в продължение на 4 седмици;

Ако тази концентрация се понася добре, увеличете на



- 7,5 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици;

Ако тази концентрация се понася добре, увеличете на

- 10 mg веднъж дневно като поддържаща доза;

След започване на лечението с бизопролол 1,25 mg, пациентите трябва да бъдат наблюдавани в продължение на 4 часа (особено по отношение на кръвно налягане, сърдечна честота, проводни нарушения и признаци на влошаване на сърдечната недостатъчност).

Максималната препоръчителна доза е 10 mg бизопролол веднъж дневно.

Появата на нежелани реакции може да бъде причина за всеки един пациент да не бъде лекуван с максималната препоръчителна доза. Ако е необходимо, достигнатата доза може също да бъде намалена постепенно. Лечението също така може да бъде прекъснато и да започне отново, както е най-подходящо. По време на фазата на титриране, в случай на влошаване на сърдечната недостатъчност или непоносимост, се препоръчва първо да се намали дозата на бизопролол, или да се спре незабавно при необходимост (в случай на тежка хипотония, влошаване на сърдечната недостатъчност с остър белодробен оток, кардиогенен шок, симптоматична брадикардия или AV блок).

Лечението на стабилна, хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол обикновено е дългосрочно лечение.

Лечението с бизопролол не трябва да се спира внезапно, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на сърдечната недостатъчност. Ако преустановяването на лечението е наложително, дозата трябва постепенно да се намали (като се редуцира наполовина всяка седмица).

Бъбречна и чернодробна недостатъчност

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <20 ml/min) и при пациенти с тежко чернодробно увреждане не се препоръчва превишаване на дневната доза от 10 mg бизопролол.

Няма налични данни относно фармакокинетиката при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и чернодробна или бъбречна недостатъчност. Затова повишаването на дозировката при такива пациенти трябва да се извършва с повишено внимание.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Няма педиатричен опит с бизопролол, затова не може да бъде препоръчвана употребата му при деца.

Начин на приложение

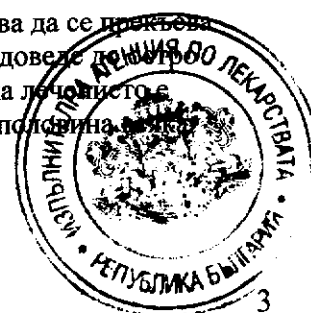
Филмираните таблетки трябва да се приемат без да се сдъвкват, с достатъчно течност (напр. чаша с вода) на празен стомах сутрин или със закуската.

Продължителност на приложение

Продължителността на приложение е неограничена и се определя от вида и тежестта на заболяването.

Особено при пациенти с ангина пекторис лечението с бизопролол не трябва да се прекъсва рязко, а постепенно (напр. за 7-10 дни), тъй като рязкото спиране може да доведе до влошаване на клиничната картина при пациента. Ако преустановяването на лечението е наложително, дозата трябва постепенно да се намали (като се редуцира наполовина всяка седмица).

4.3 Противопоказания



- свръхчувствителност към бизопролол или към някое от помощните вещества, изброени в точка.6;
- остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация, изискващи интравенозна инотропна терапия;
- кардиогенен шок;
- AV-блок, 2 и 3 степен;
- синдром на болния синусов възел (*sick sinus syndrome*);
- синусатриален блок;
- симптоматична брадикардия;
- симптоматична хипотония;
- тежка бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест;
- тежки форми на периферна артериална оклузивна болест или тежки форми на синдрома на Raynaud;
- нелекуван феохромоцитом (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба);
- метаболитна ацидоза;

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението на стабилна, хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол трябва да започва с постепенно титриране на дозата.

Прекратяването на терапията с бизопролол не трябва да се прави внезапно, особено при пациенти с коронарна болест на сърцето, защото това може да доведе до временно влошаване на пациента.

При започване или прекратяване на лечение на стабилна, хронична сърдечна недостатъчност с бизопролол е необходимо редовно наблюдение на пациента.

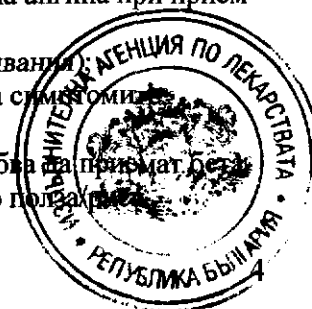
Все още няма терапевтичен опит в лечението с бизопролол на сърдечна недостатъчност при пациенти със следните заболявания или нарушения:

- инсулин-зависим захарен диабет (тип I);
- сериозно нарушена бъбречна функция;
- сериозно нарушена чернодробна функция;
- рестриктивна кардиомиопатия;
- вродени сърдечни заболявания;
- хемодинамично значими заболявания на клапите;
- инфаркт на миокарда през последните 3 месеца;

Бизопролол трябва да се прилага с повишено внимание при:

- захарен диабет, показващ големи флукуации в нивата на глюкозата в кръвта; симптомите на хипогликемия могат да бъдат маскирани;
- строго постене;
- провеждана в момента десенсибилизираща терапия. Както и при другите бета-блокери, бизопролол може да повиши както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичната реакция. Терапевтичното приложение на адреналин не винаги дава очаквания ефект по време на лечението с бизопролол;
- AV блок I-степен;
- ангина на Prinzmetal: наблюдават се случаи на коронарен вазоспазм. Въпреки високата си бета1 селективност, не може напълно да се изключат пристъпи на ангина при прием на бизопролол от пациенти с ангина на Prinzmetal;
- бронхоспазм (бронхиална астма, обструктивни белодробни заболявания);
- периферна артериална оклузивна болест. Възможно е влошаване на симптомите, особено в началото на терапията.

Пациенти с псориазис или с лична или фамилна анамнеза за псориазис трябва да приемат бета-блокери (напр. бизопролол) само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.



Лечението с бизопролол може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

При пациенти с феохромоцитом бизопролол трябва да се прилага само след алфа-рецепторна блокада.

Обща анестезия

При пациенти, подложени на обща анестезия бета-блокери намаляват риска от аритмии и миокардна исхемия по време на въвеждането и интубацията, и постоперативния период. Към настоящия момент се препоръчва поддържането на бета-блокадата да продължава периперативно. Анестезиологът трябва да е информиран за бета-блокадата, поради възможни взаимодействия с други лекарства, водещи до брадиаритмии, отслабване на рефлекторната тахикардия и понижена рефлекторна способност за компенсиране на кръвната загуба. Ако се счете за необходимо да се преустанови бета-блокерната терапия преди хирургичната операция, това трябва да се направи постепенно и да се завърши около 48 часа преди анестезията.

Въпреки че кардиоселективните (бета1) бета блокери могат да имат по-малък ефект върху белодробната функция в сравнение с неселективните бета блокери, както при всички бета блокери, те трябва да се избягват при пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища, освен ако няма убедителни клинични причини за тяхната употреба. Когато съществуват такива причини, бизопролол може да се използва с повишено внимание. При пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища лечението с бизопролол трябва да започне с възможно най-ниската доза и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нови симптоми (напр. задух, непоносимост към упражнения, кашлица). При бронхиална астма или други хронични обструктивни белодробни заболявания, които могат да причинят симптоми, бронходилататиращата терапия трябва да се прилага едновременно. Понякога може да се наблюдава повишаване на резистентността на дихателните пътища при пациенти с астма, поради което дозата на бета2 стимуланти може да се наложи да се увеличи.

Употребата на БизоХЕКСАЛ може да доведе до положителни резултати при допинг тестове. Неправилното приложение на БизоХексал за допинг цели може да застраши здравето.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени състояния като галактозна непоносимост, *Lapp* лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат БизоХЕКСАЛ.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които не се препоръчват

Клас I антиаритмични лекарства при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност

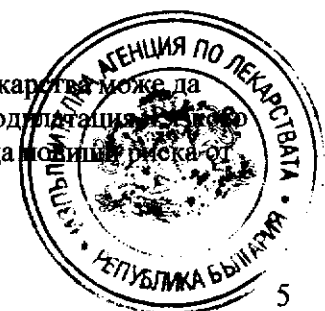
Ефектът върху предсърдно-камерното проводно време може да се потенцира и негативния инотропен ефект да се засили.

Калциеви антагонисти от верапамилев тип и в по-малка степен от дилтиаземев тип:

Негативен ефект върху контрактилитета и предсърдно-камерното провеждане. Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от верапамилев тип при пациенти, лекувани с бета-блокери, може да доведе до мощна хипотония и атрио-вентрикуларен блок.

Централно действащи антихипертензивни лекарства

Едновременната употреба с централно действащи антихипертензивни лекарства може да доведе до понижаване на сърдечната честота и сърдечния дебит и до вазодилатация, която може да доведе до спиране, особено предшествашо прекратяването на бета-блокера, може да повиши риска от "рибаунд-хипертония".



Комбинации, които трябва да се използват с повишено внимание

Клас I антиаритмични лекарства (напр. хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропafenон) при пациенти с есенциална хипертония или коронарна болест
Ефектът върху предсърдно-камерното проводно време може да се потенцира и негативния инотропен ефект да се засили.

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (напр. фелодипин и амлодипин):
Не може да се изключи вероятността едновременната употреба да повиши риска от хипотония и да повиши риска от допълнително влошаване на вентрикуларната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Клас III антиаритмични лекарства (напр. амиодарон):
Може да се потенцира ефектът върху времето на предсърдно-камерно провеждане.

Парасимпатомиметици:
Едновременната употреба може да удължи времето на предсърдно-камерно провеждане и да повиши риска от брадикардия.

Локалните бета-блокери (напр. очни капки за лечение на глаукома) могат да допринесат за засилване на системните ефекти на бизопролол.

Инсулин и перорални антидиабетни лекарства:
Засилване на ефекта на понижаване на глюкозата в кръвта. Блокирането на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.

Анестетици:
Отслабване на рефлекторната тахикардия и повишаване риска от хипотония (за допълнителна информация вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Дигиталисови гликозиди:
Удължаване на времето на предсърдно-камерно провеждане, понижаване на сърдечната честота.

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС):
НСПВС може да намалят антихипертензивния ефект на бизопролол.

Бета-симпатомиметици:
Комбинацията с бизопролол може да намали ефектите и на двете лекарства. За лечението на алергични реакции може да е необходима повишена доза адреналин.

Симпатомиметици, които активират и бета- и алфа-адренорецепторите:
Комбинирането с бизопролол може да демаскира алфа-адренорецептор медираните вазоконстрикторни ефекти на тези лекарства, което да доведе до повишаване на кръвното налягане и екзацербация на *claudicatio intermittens*. Такива взаимодействия се считат за вероятни при неселективните бета-блокери.

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

Комбинации, чието използване трябва да се обмисли

Мефлокин: повишен риск от брадикардия

Моноаминоксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори): Засилен антихипертензивен ефект на бета-блокера, но също риск от хипертензивна криза.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Бизопролол може да окаже вредно фармакологично въздействие върху бременността и/или фетуса/новороденото дете.

Като цяло, бета-адренорецепторната блокада понижава плацентарната перфузия, което се асоциира със забавяне на растежа, интраутеринна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) могат да настъпят при фетуса и новороденото дете. Ако лечението с бета-адренорецепторни блокери е необходимо, предпочитат се бета₁-селективните адренорецепторни блокери.

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

Кърмене

Няма данни за екскреция на бизопролол в кърмата. Поради това не се препоръчва да се кърми по време на лечение с бизопролол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В проучване при пациенти с коронарна болест на сърцето БизоХЕКСАЛ не нарушава способността за шофиране. Поради индивидуални разлики в реакциите спрямо лекарствения продукт, обаче, нарушения в способността за шофиране на моторно превозно средство или за работа с машини не може да се изключат. Това трябва да се има предвид особено при започване на лечението и при смяна на лечението също и при едновременен прием на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции се основава на следната информация за честотата:

Много чести:	(≥ 1/10)
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)
С неизвестна честота:	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Психични нарушения

Нечести: депресия, нарушения на съня

Редки: кошмари, халюцинации

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност*, главоболие*;

Редки: синкоп

Нарушения на очите

Редки: намалено съзвотделяне (това трябва да се има предвид при носене на контактни лещи);

Много редки: конюнктивит

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: нарушен слух



Сърдечни нарушения

- Много често:* брадикардия (при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност);
Често: влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност (при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност);
Нечесто: нарушена AV-проводимост, влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност (при пациенти с хипертония и стенокардия), брадикардия (при пациенти с хипертония и стенокардия)

Съдови нарушения

- Често:* усещане за студени или изтръпнали крайници, хипотония;
Нечесто: ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Нечесто:* бронхоспазъм при пациенти с бронхиална астма или минала обструктивна белодробна болест;
Редки: алергичен ринит

Стомашно-чревни нарушения

- Често:* гастро-интестинални оплаквания като гадене, повръщане, запек, диария

Хепатобилиарни нарушения

- Редки:* хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Редки:* реакции на свръхчувствителност като сърбеж, зачервяване, обрив и ангиоедем;
Много редки: алопеция. Бета-блокери могат да провокират или влошат псориазис или да предизвикат обрив, подобен на псориазис.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

- Нечесто:* мускулна слабост, мускулни крампи

Нарушения на възпроизводителната система

- Редки:* еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Често:* астения (при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност), умора*;
Нечесто: астения (при пациенти с хипертония или стенокардия)

Изследвания

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

* При пациенти с хипертония и коронарна болест тези симптоми възникват предимно в началото на терапията. Те са като цяло леки и обикновено отшумяват за 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация



Съобщени са случаи на предозиране (напр. дневни дози от 15 mg вместо 7,5 mg), при които са наблюдавани предсърдно-камерен блок III степен, брадикардия и замаяност. Като цяло най-честите белези при предозиране на бета-блокери са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия.

Досега са съобщени само няколко случая на предозиране (максимално: 2000 mg) с бизопролол при пациенти, страдащи от хипертония и/или коронарна болест на сърцето, с отчетени брадикардия и/или хипотония. Всички пациенти са се възстановили.

Има широка индивидуална разлика в чувствителността спрямо еднократна висока доза бизопролол и вероятно пациентите със сърдечна недостатъчност са много чувствителни. По тази причина при тези пациенти е задължително лечението да започва с постепенно повишаване на дозата (възходящо титриране) съгласно схемата, описана в точка 4.2.

Лечение на интоксикация

В случай на предозиране лечението с бизопролол трябва да се преустанови и да се осигури поддържащо и симптоматично лечение.

Ограничени данни показват, че бизопролол трудно се диализира.

Въз основа на очакваните фармакологични ефекти и препоръките за други бета-блокери, когато има клинични основания трябва да се имат предвид следните общи мерки:

- **Брадикардия**

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

- **Хипотония**

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

- **AV блок (втора или трета степен)**

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и да бъдат лекувани с инфузия с изопреналин или поставяне на временен пейсмейкър.

- **Остро влошаване на сърдечна недостатъчност**

Приложение на *i.v.* диуретици, позитивни инотропни лекарствени средства, вазодилататори.

- **Бронхоспазъм**

Прилагат се бронходилататори като изопреналин, бета₂-симпатикомиметици и/или аминофилин.

- **Хипогликемия**

Прилага се *i.v.* глюкоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бета-блокери, селективен
АТС Код: C07AB 07

Механизъм на действие

БизоХЕКСАЛ е високо селективен лекарствен продукт, блокиращ β_1 -адренорецепторите, който не притежава интринзич стимулиращи и съответно мембрано-стабилизиращи свойства. Бизопролол има слаб афинитет към β_2 -рецепторите на гладката мускулатура на бронхите и съдовата стена, както и към β_2 -рецепторите свързани с ензимната метаболитна реакция. Затова, по принцип не се очаква бизопролол да повлиява тонуса на дихателните пътища и β_2 -медиацията метаболитен ефект. Неговата β_1 -селективност надхвърля терапевтичните рамки.



Бизопролол няма значим отрицателен инотропен ефект. Максималният ефект на бизопролол се достига 3-4 часа след перорално приложение. Поради плазмения си полуживот от 10-12 h, бизопролол показва активност над 24 h при еднократно дневно приложение. Максималният антихипертензивен ефект на бизопролол се постига обикновено след 2 седмици.

2647 пациенти са били включени в проучването CIBIS II. 83% (n = 2202) от тях са били класифицирани в клас III според NYHA (New York Heart Association) и 17% (n = 445) в клас IV. Всички пациенти са имали сърдечна недостатъчност със стабилна симптоматика (EF ≤ 35%) според ехокардиографската находка). Общата смъртност е била 17,3% в групата на плацебо и 11,8% в групата на бизопролол (относително понижение с 34%).

Наблюдавани са още намаляване на случаите на внезапна смърт (3,6% спрямо 6,3%, относително понижение с 44%) и понижаване броя на случаите на сърдечна недостатъчност, изискващи хоспитализация (12% спрямо 17,6%, относително понижение с 36%). В обобщение, постигнато е значително подобрение във функционалния статус (според класификацията на NYHA).

При започване на лечението и по време на титриране на дозата се отчита процент на постъпилите в болница поради брадикардия (0,53%), хипотония (0,23%) или остра декомпенсация (4,97%), но честотата им не е по-висока отколкото в групата на плацебо (0%, 0,3% или 6,74%). Броят на пациентите с фатален или инвалидизиращ сърдечен удар по време на целия период на проучването е бил 20 за групата на бизопролол и 15 в групата на плацебо.

При интензивно приложение при пациенти с коронарна болест без хронична сърдечна недостатъчност, бизопролол понижава сърдечната честота и големината на инфаркта, а с това и сърдечния дебит и консумацията на кислород. При поддържащо приложение, първоначално повишеното периферно съдово съпротивление намалява. Освен всичко останало, като механизъм на действие за постигане на антихипертензивния ефект на бета-блокери се обсъжда и потискането на активността на ренин в плазмата.

Бизопролол потиска отговора към симпатико-адренергичните сигнали чрез блокада на β_1 -рецепторите на сърцето. В резултат от това се забавя сърдечният ритъм и се понижава контрактилитетът, което води до понижена консумация на кислород от миокарда. Точно това е и желаният ефект при ангина пекторис с подлежаща коронарна болест на сърцето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение бизопролол се абсорбира над 90% в гастро-интестиналния тракт. Степента на абсорбция не зависи от приема на храна. При първо преминаване през черния дроб (*first-pass effect*) максимално 10% от дозата се деактивира чрез метаболизма, което води до приблизително 90% абсолютна бионаличност след перорално приложение.

Разпределение

Около 30% от бизопролол се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение е 3.5 l/kg, общият клирънс е средно 15 l/kg. Плазменият полуживот е 10-12 h (виж т.5.1 Фармакодинамични свойства).

Елиминиране

Бизопролол се елиминира от плазмата чрез два еднакво ефективни пътя на клирънс – 50% се метаболизират до неактивни метаболити в черния дроб и се елиминират през бъбреците; другите 50% се отделят като непроменена субстанция чрез бъбреците. Поради това не се налага промяна в дозата на бизопролол при пациенти с лека или умерена периферна сърдечна дисфункция (виж т.4.2 Дозировка и начин на приложение).

Не са провеждани проучвания относно фармакокинетиката при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и увредена чернодробна или бъбречна функции.



Линейност

Фармакокинетиката на бизопролол е линейна и не зависи от възрастта. При пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност (стадий III по NYHA), плазмените нива на бизопролол са по-високи и полуживотът е удължен в сравнение със здрави доброволци. В условията на стабилната фаза, максималната плазмена концентрация при прилагане на 10 mg бизопролол веднъж дневно е 64 ± 21 ng/ml, а полуживотът е 17 ± 5 часа.

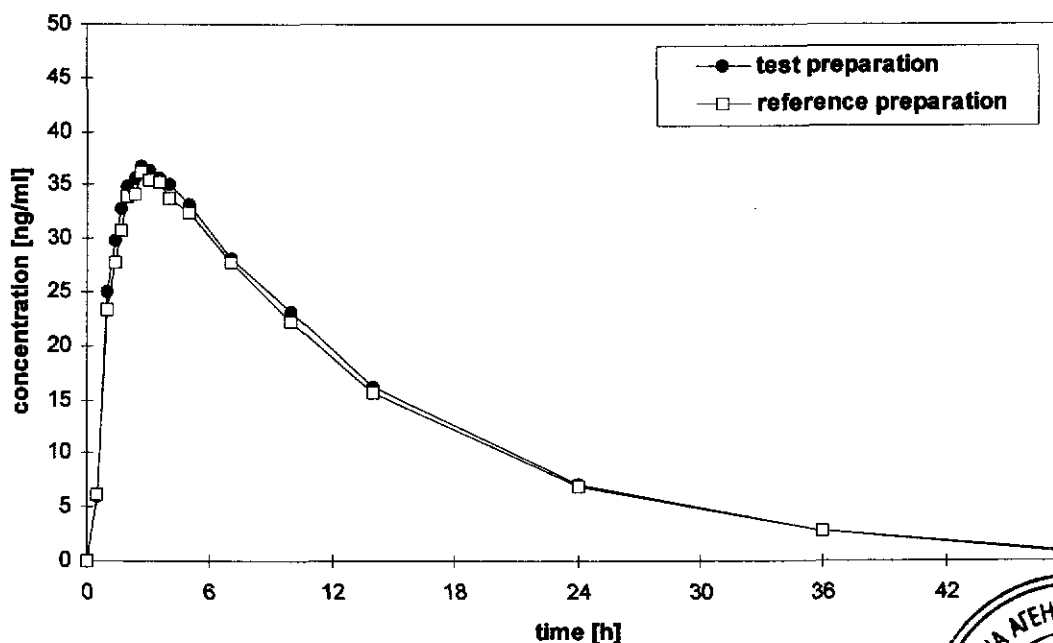
Бионаличност

Проучване през 1995 год. за бионаличност, проведено при 24 мъже доброволци, е показало следните резултати за БизоХЕКСАЛ от 10 mg в сравнение с референтния продукт:

	Тест продукт	Референтен продукт
C_{\max} [ng/ml] максимална плазмена концентрация	$38,23 \pm 4,93$	$37,65 \pm 5,17$
t_{\max} [h] време за достигане на максимална плазмена концентрация	$2,74 \pm 0,58$	$2,81 \pm 0,82$
AUC_{0-t} [ng*h/ml] площ под кривата концентрация/време	$558,48 \pm 100,50$	$537,59 \pm 100,31$
$AUC_{0-\infty}$ [ng*h/ml] площ под кривата концентрация/време	$580,07 \pm 101,50$	$563,71 \pm 99,75$

Резултатите са представени като средни стойности и стандартно отклонение.

Средната плазмена концентрация на бизопролол в сравнение с референтния продукт е показана на кривата концентрация/време:



5.3 Предклинични данни за безопасност



Преклинични данни не показват особен риск за хора на база на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, мутагенност и карциногенен потенциал. В проучвания за репродуктивна токсичност, бизопролол не оказва въздействие върху фертилността или репродуктивните възможности. Както и останалите бета-блокери, във високи дози бизопролол предизвиква някои ефекти при майката (понижен прием на храна и редуциране на телото), както и ембрио-фетотоксични ефекти (повишена честота на резорбция, редуцирано телло при раждане, забавено физическо развитие), но не е тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Калциев хидрогенфосфат, безводен
Целулоза микрокристална
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Макрогол 4000
Магнезиев стеарат
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Силициев диоксид, колоиден безводен
Железен оксид, жълт (E 172)
Титанов диоксид (E 171)

БизоХЕКСАЛ 10 mg филмирани таблетки: Железен оксид, червен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Оригинална опаковка, съдържаща 30, 50 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG
Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Германия



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: БизоХЕКСАЛ 5 mg - 20060698
Reg. №: БизоХЕКСАЛ 10 mg - 20060699

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06.12.2006
Дата на последно подновяване: 03.02.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2021

