

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ризопрол 5 mg филмирани таблетки
Rizoprol 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 5 mg бисопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*).

Помощни вещества с известно действие: хинолиново жълто (E 104) и понсо 4R червено (E 124).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Жълта на цвят, с форма на сърце и делителна черта от двете страни.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония.
Лечение на ангина пекторис.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Дозата трябва да се адаптира индивидуално, в зависимост от честотата на пулса и терапевтичния успех. Препоръчителната начална доза е 5 mg веднъж дневно. Обичайната терапевтична доза е 10 mg веднъж дневно. Максималната препоръчителна доза е 20 mg веднъж дневно.

Продължителност на терапията

Лечението с Ризопрол обикновено е дългосрочно.

Приемът не трябва да се спира изведнъж, тъй като това може да доведе до преходно влошаване на състоянието (виж т. 4.4). Особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, лечението не трябва да се прекратява внезапно. Дозата трябва да се намалява постепенно, наполовина в продължение на седмица.

Специални популации

Бъбречно или чернодробно нарушение

При пациенти с леки до умерени нарушения на бъбречната или чернодробната функция, по принцип не се изисква адаптиране на дозата. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210273
Разрешение №	B6/HMMP-55980
Одобрение №	03.09.2021



(креатининов клирънс $<20 \text{ ml/min}$) и при пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция, се препоръчва да не се надвишава дневната доза от 10 mg бизопрололов фумарат.

Старческа възраст

Обикновено не се налага адаптиране на дозата, но при някои пациенти може да бъде подходяща доза от 5 mg. В случаите на тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност може да се наложи намаляване на дозата.

Педиатрична популация

Липсва опит в педиатричната популация, ето защо употребата на Ризопрол при деца не се препоръчва.

Начин на приложение

Ризопрол се прилага перорално.

Таблетките трябва да се приемат сутрин, цели, с малко вода, със или без храна. Таблетките не трябва да се разтрошават или дъвчат.

4.3 Противопоказания

Бизопролол е противопоказан при:

- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6;
- 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;
- брадикардия (сърдечна честота по-малко от 50 удара/мин. преди започване на терапията);
- хипотония (систолично кръвно налягане под 100 mm Hg);
- тежка бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест;
- тежки форми на периферно-съдова болест и синдром на Reynaud;
- метаболитна ацидоза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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).

Бизопролол трябва да се прилага с внимание при:

- бронхоспазм (бронхиална астма, обструктивно заболяване на дихателните пътища);
- препоръчва се едновременно приложение на бронходилатираща терапия при бронхиална астма или друго хронично обструктивно белодробно заболяване, което може да причини симптоми. Понякога, при пациенти с астма може да се появи повишена резистентност на дихателните пътища, затова може да се наложи увеличаване дозата на β_2 -стимулантите.
- захарен диабет с големи флукуации на нивата на кръвната захар; симптомите на хипогликемия (напр. тахикардия, сърцебиене или изпотяване) могат да бъдат маскирани;
- строга диета;



- десенсибилизираща терапия. Подобно на останалите β -блокери, бизопролол може да повиши както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с епинефрин 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, β -блокадата намалява честотата на аритмиите и миокардната исхемия по време на интубация и в постоперативния период. Понастоящем се препоръчва периперативното поддържане на β -блокадата. Анестезиологът трябва да бъде уведомен за провеждането на β -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 β -блокери преди хирургичната интервенция, то трябва да стане постепенно и да приключи 48 часа преди анестезията.

Както и други β -блокери, бизопролол може да понижи както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с адреналин може не винаги да има очаквания терапевтичен ефект.

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

При пациенти с феохромоцитом бизопролол се прилага само след 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

Непрепоръчителни комбинации

- Калциеви антагонисти от верапамил тип и в по-малка степен от типа на дилтиазем: негативно влияние върху контрактилитета и атриовентрикуларната проводимост. Интравенозното приложение на верапамил при пациенти, лекувани с β -блокери, може да доведе до тежка хипотония и атриовентрикуларен блок.
- Антихипертензивни лекарствени продукти с централно действие (напр. клонидин, метилдопа, моноксидин, рилменидин): едновременната употреба с антихипертензивни лекарствени продукти с централно действие може допълнително да понижи централния симпатиков тонус (намаляване на сърдечната честота и капацитет, вазодилатация). Внезапното спиране на лечението, особено ако се извърши преди преустановяване на лечението с β -блокери, може да увеличи риска от рибанд хипертония.

Комбинации, които трябва да се използват предпазливо

- Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (напр. нифедипин): едновременната употреба може да увеличи риска от хипотония, като не е изключено повишаване на риска от допълнително влошаване на вентрикуларната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.
- Клас I антиаритмични лекарствени продукти (напр. дизопирамид и хинидин): ефектът върху времето на атрио-вентрикуларната проводимост може да бъде потенциран и да се повиши негативния инотропен ефект.



- Клас III антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон): ефектът върху времето на атрио-вентрикуларната проводимост може да е потенциран.
- β -блокери за локално приложение (напр. очни капки за лечение на глаукома) могат да засилят системния ефект на бизопролол.
- Парасимпатикомиметични лекарствени продукти: едновременната употреба може да увеличи времето на атрио-вентрикуларната проводимост, както и риска от брадикардия.
- Инсулин и перорални антидиабетни лекарствени продукти: засилване ефекта на понижаване на кръвната захар. Блокирането на β -адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.
- Анестетици: намаляване на рефлекторната тахикардия и повишаване на риска от хипотония (за повече информация относно общата анестезия вж. т. 4.4).
- Дигиталисови гликозиди: забавяне на сърдечния ритъм, увеличаване на времето на атрио-вентрикуларна проводимост, с което се забавя сърдечния ритъм.
- Нестероидни противовъзпалителни средства (NSAID): могат да намалят хипотензивния ефект на бизопролол.
- Симпатикомиметиците, активиращи както β -така и α -адренорецепторите (напр. норадреналин и адреналин): комбинацията с бизопролол може потенцира α -адренорецепторномедираните 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 β блокери. Може да се наложи използването на по-високи дози адреналин за овладяване на алергичните реакции.
- 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.
- Моксисилит: възможно е да доведе до тежка постурална хипотония.

Комбинации, които трябва да се обмислят

- Мефлокин: повишен риск от брадикардия.
- Моноаминооксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори): засилват хипотензивния ефект на β -блокери, но също така и риска от хипертензивни кризи.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Бизопролол има фармакологични ефекти, които могат да причинят увреждащо влияние върху бременността и/или върху плода/новороденото. По принцип, β -адренорецепторните блокери намаляват плацентната перфузия, което се свързва със забавяне на растежа, вторматочна смърт, аборт или преждевременно раждане. При плода и новороденото могат да се появят нежелани лекарствени реакции (напр. хипогликемия, брадикардия). Ако е необходимо лечение с β -адренорецепторни блокери, β_1 -селективните са за предпочитане.

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

Кърмене

Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в кърмата. Затова по време на приложение на бизопролол кърменето не е препоръчително.



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 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

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 ($< 1/10\,000$)

Сърдечни нарушения

Нечести: нарушения на AV-проводимостта, влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност, брадикардия.

Съдови нарушения

Чести: усещане за студ или изтръпване на крайниците, хипотония.

Нечести: ортостатична хипотония.

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: повишени триглицериди.

Психични нарушения

Нечести: нарушения на съня, депресия.

Редки: кошмари, халюцинации.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяване*, 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.

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: повишение на чернодробните ензими (ALAT, ASAT), хепатит.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

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

Много редки: β -блокери могат да провокират или да влошат псориазис или да предизвикат псориазно-подобен обрив, косопад.

Нарушения на мускуло-скелетна система и съединителната тъкан

Нечести: мускулна слабост, мускулни спазми.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: нарушения на потентността.

Общи нарушения

Чести: умора*.

Нечести: астения.

*Тези симптоми се появяват особено в началото на лечението. Обикновено те са леки и често изчезват до 1-2 седмици.

4.9 Предозиране

Най-честите очаквани симптоми при предозиране с β -блокери са: брадикардия, хипотония, бронхоспазм, остра сърдечна недостатъчност, хипогликемия. До този момент са докладвани само няколко случая на предозиране (максимум: 2000 mg) с бизопролол. Съобщава се за брадикардия и/или хипотония. Всички пациенти са се възстановили. Има обширна интериндивидуална вариабилност в чувствителността към единична висока доза бизопролол.

По принцип, ако настъпи предозиране, лечението с бизопролол трябва да бъде спряно и да се проведе поддържащо и симптоматично лечение. Ограничени данни предполагат, че бизопролол се отстранява трудно чрез диализа. Въз основа на очакваните фармакологични ефекти и препоръките за други β -блокери, когато е клинично обосновано, се препоръчват следните общи мерки:

Брадикардия: приложете 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 въвеждат интравенозно течности и вазопресорни субстанции. Глюкагон интравенозно може да окаже положителен ефект.

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

Остро влошаване на сърдечна недостатъчност: интравенозно да се приложат диуретици и инотропни средства, вазодилататори.



Бронхоспазм: да се приложи бронходилатираща терапия, като изопреналин или β_2 -симпатомиметици и/или аминофилин.

Хипогликемия: интравенозно приложение на глюкоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни β -блокери. АТС код: C07AB07.

Механизъм на действие

Бизопролол е високо β_1 -селективен адренорецепторен блокер, лишен от вътрешна стимулираща симпатикомиметична и съответна мембраностабилизираща активност. Показва нисък афинитет единствено към β_2 -рецепторите на гладките мускули на бронхите и съдовете, както и към β_2 -рецепторите, свързани с метаболитната регулация. Ето защо като цяло не се очаква бизопролол да повлиява резистентността на въздухоносните пътища и β_2 -медираните метаболитни ефекти. Неговата β_1 -селективност надхвърля терапевтичния дозов диапазон.

Както при другите β_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 β_1 -рецепторите намалява сърдечната дейност, което води до понижена кислородна консумация. По този начин бизопролол ефективно елиминира или намалява симптоматиката.

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

Абсорбция и разпределение

Бизопролол се абсорбира и има абсолютна бионаличност от около 90% след перорално приложение. Свързването на бизопролол с плазмените протеини е около 30%. Обемът на разпределение е 3,5 l/kg. Общият клирънс е приблизително 15 l/час. Плазменният полуживот е 10-12 часа, което осигурява 24 часов ефект след еднократно дневно дозиране.

Биотрансформация и елиминиране

Бизопролол се екскретира от организма по два пътя. 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.

Фармакокинетиката при пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност и с увредена чернодробна или бъбречна функция не е проучена.



Линейност/нелинейност

Бизопролол притежава линейна, възрастово независима кинетика.

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 β -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

Таблетно ядро:

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Кросповидон (тип Б)

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 4000

Талк

Понсо 4R червено (E 124)

Хинолиново жълто (E 104)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържане на опаковката

Ризопрол 5 mg филмирани таблетки се опаковат в PVC/PVdC-Alu блистери, поставени в картонена кутия, съдържаща 30 филмирани таблетки и листовка за пациента.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ворлд Медисине Европа ЕООД
бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3
1700 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2021

