

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта. Приложение 1	
Към Рег. №	20060152
Разрешение №	70986 12-11-2025
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БИСОПЛЮС АЛ 5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
BISOPLUS AL 5 mg/12,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Бисоплюс АЛ 5 mg /12,5 mg съдържа като активни вещества 5 mg бисопрололов фумарат (bisoprolol fumarate), еквивалентен на 4,24 mg бисопролол и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бисоплюс АЛ 5 mg /12,5 mg

Розови до червени, кръгли, биконвексни филмирани таблетки. Таблетките имат релефен отпечатък "В-Н" и "5-12" от едната страна и с делителна черта от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

Фиксираната дозова комбинация е показана при пациенти, при които контролът на кръвното налягане не е адекватен при използване на бисопрололов фумарат и хидрохлоротиазид самостоятелно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Фиксираната дозова комбинация (5 mg бисопрололов фумарат /12,5 mg хидрохлоротиазид) може да се прилага при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно при използване самостоятелно на бисопролол (5 mg) и хидрохлоротиазид (12,5 mg).

Ако клинично е по-подходящо, може да се премине от монотерапия към фиксирана комбинация.

Дозировка

Обичайната начална доза е 1 таблетка дневно.

Препоръчва се индивидуално титриране на дозата.

При необходимост, ако антихипертензивния ефект от прием на една таблетка дневно е недостатъчен, дозата може да бъде увеличена до 2 таблетки дневно.

Пациенти в старческа възраст

Нормално не се изисква коригиране на дозата. Препоръчва се то да стартира с възможно най-ниската доза.



Бъбречна и чернодробна недостатъчност

При пациенти с лека до средно тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $> 30 \text{ ml/min}$) и лека до средно тежка чернодробна недостатъчност не се изисква коригиране на дозата. Въпреки това, при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция е необходим лекарски контрол (виж точка 4.4).

Педиатрични пациенти

Липсва опит в педиатрията с комбинацията бисопрололов фумарат/хидрохлоротиазид, поради което използването на тази комбинация при деца не се препоръчва.

Начин на прилагане

Филмираните таблетки трябва да се приемат цели, с малко течност и не трябва да се сдъвкват. По принцип Бисоплюс АЛ трябва да се приема сутрин.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към бисопрололов фумарат, хидрохлоротиазид и други тиазиди, сулфонамиди, или към някое от помощните вещества на този лекарствен продукт, изброени в точка 6.1;
- остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, които изискват интравенозна инотропна терапия;
- кардиогенен шок;
- 2 или 3 степен AV блок;
- синдром на болния синусов възел;
- синоатриален блок;
- симптоматична брадикардия;
- тежки форми на периферна артериална оклузивна болест или тежки форми на синдром на Рейно;
- тежка бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест;
- метаболитна ацидоза;
- рефракторна хипокалиемия;
- тежка хипонатриемия;
- хиперкалциемия;
- тежка бъбречна недостатъчност с олигурия или анурия (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$ и/или серумен креатинин $> 1,8 \text{ mg/100 ml}$);
- остър гломерулонефрит;
- тежка чернодробна недостатъчност, включително чернодробна прекома и кома
- нелекуван феохромоцитом (виж точка 4.4);
- подагра;
- кърмене (виж точка 4.6);
- едновременен прием на флоктафеин и султоприд (виж точка 4.5);

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прекъсването на терапията с бета-блокери (например бисопрололов фумарат) не трябва да става рязко, освен ако няма ясни показания за това. При продължително лечение, особено при наличие на исхемична болест на сърцето, приемът на бисопрололов фумарат/хидрохлоротиазид трябва постепенно да се спира (като дозата се разделя наполовина в продължение на 7-10 дни), тъй като внезапното спиране на терапията може да доведе до остро влошаване на състоянието на пациента.

Бисоплюс АЛ трябва да се прилага внимателно при пациенти със:



- сърдечна недостатъчност (при пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност лечението трябва да започне с биспрололов фумарат като монотерапия с промяна на дозата на определени интервали);
- Захарен диабет с големи отклонения в стойностите на кръвната захар; симптомите на хипогликемия могат да бъдат маскирани
- стриктно гладуване
- AV блок - I степен
- Ангина на Принцментал
- периферна артериална оклузивна болест (влошаване на симптомите е възможно, особено в началото на лечението)
- хиповолемия
- увредена чернодробната функция

Подобно на други бета блокери, биспрололов фумарат може да увеличи чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Същото се отнася и за десенсибилизиращата терапия. Прилагането на епинефрин не винаги може да доведе до очаквания терапевтичен ефект.

Пациенти с псориазис или с анамнестични данни за псориазис трябва да използват бета блокери (напр. биспрололов фумарат) само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

При лечение с бета блокери симптомите на тиреотоксикоза могат да бъдат маскирани.

Пациенти с феохромоцитом биспрололов фумарат може да се приема едва след прекратяване на блокадата на алфа рецепторите.

При пациенти под обща анестезия: бета-блокадата намалява честотата на аритмиите и миокардната исхемия по време на увода в анестезията и интубацията, както и в следоперативния период.

Понастоящем се препоръчва поддържащата бета-блокада да продължи периперативно.

Анестезиологът трябва да бъде уведомен за наличието на бета-блокада поради възможни взаимодействия с други лекарствени продукти, които да доведат до брадиаритмии, отслабване на рефлексната тахикардия и намалена рефлекторна способност за компенсиране на кръвозагубата. При преценка за необходимост от прекратяване на терапията с бета блокер преди операцията, преустановяването се извършва постепенно и следва да завърши приблизително 48 часа преди анестезията.

При бронхиална астма или друг вид хронична обструктивна белодробна болест, която може да доведе до появата на симптоми, се препоръчва съпътстваща терапия с бронходилататори. Понякога при пациенти с астма може да възникне повишено съпротивление от страна на дихателните пътища; тогава се налага увеличаване на дозата на β_2 -стимулантите. Пациенти с бронхоспазм (бронхиална астма, обструкция на дихателните пътища) трябва да бъдат внимателно проследявани.

Ако реакции на фоточувствителност настъпят се препоръчва защита на откритите части на тялото срещу слънчева светлина или изкуствена УВ светлина. При тежките случаи терапията трябва да се прекрати.

Продължителното приемане може да доведе до водно-електролитни смущения и по-специално до хипокалиемия и хипонатриемия, но също и хипомагнезиемия, хипохлоремия, както и до хиперкалциемия.

Хипокалиемията улеснява развитието на тежки аритмии, в частност torsade de pointes, която може да се окаже фатална.



По време на дълготрайно лечение с биспрололов фумарат/хидрохлоротиазид е необходимо редовно да се изследват серумните електролити (по-специално калий, натрий, калций), креатинин и урея, серумните липиди (холестерол и триглицериди), пикочна киселина, както и кръвната захар.

По време на лечение с Бисоплюс АЛ, пациентите трябва да приемат достатъчно течности, както и богата на калий храна (напр. банани, зеленчуци, ядки) за да компенсират евентуалната загуба на калий. Загубата на калий може да се компенсира и чрез едновременно приемане калий-съхраняващи диуретици.

При пациенти с хиперурекемия има повишен риск от чести пристъпи на подагра.

Метаболитна алкалоза може да се влоши поради нарушение на водно-електролитното равновесие. При пациенти с холелитиаза са докладвани случаи на остър холецистит.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкразия, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остра начална фаза на понижена зрителна острота, болка в окото, която се появява в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната закритоъгълна глаукома може да доведе до загуба на зрението. Като първоначална мярка, лечението трябва да бъде преустановено възможно най-бързо. Незабавна лекарска помощ и хирургична намеса може да се наложи, ако повишеното вътреочно налягане не може да бъде контролирано. Като рисков фактор за поява на закритоъгълна глаукома може да се счита анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спрян приемът на БИСОПЛЮС АЛ и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.



Бизопролол

Пациенти с диабет

Захарен диабет с големи колебания в нивата на кръвната захар:

Симптомите на хипогликемия може да бъдат замаскирани. Бета-блокери 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 захар (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Обща информация

Трябва да се има предвид, че поради смущения в серумното съдържание на калий, някои лекарствени продукти могат да бъдат повлияни.

Противопоказани комбинации

Флоктафеин: Бисопролол може да инхибира компенсаторната сърдечно-съдова реакция към флоктафеин-индуцирана хипотония или шок.

Султоприд: едновременното приемане с бисопролол може да доведе до увеличен риск от вентрикуларна аритмия.

Комбинации, които не се препоръчват

Литий: Бисопрололов фумарат/хидрохлоротиазид може да усилва кардиотоксичното и невротоксично действие посредством намаляване на литиевата екскреция.

Калциеви антагонисти от верапамилев тип и в по-малка степен от дилтиаземовата група: отрицателен ефект върху съкратимостта и предсърдно-камерната проводимост. Интравенозното прилагане на верапамил при пациенти, които са на лечение с бета блокери може да доведе до тежка хипотония и атриовентрикуларен блок.

Антихипертензивни лекарствени продукти с централно действие (например резерпин, метилдопа, гуанфацин, клонидин): Едновременното приложение на антихипертензивни лекарствени продукти с централно действие може да доведе до по-голямо забавяне на сърдечната честота и сърдечния обем и до вазодилатация. Рязкото прекратяване на лечението, особено ако предшества преустановяване на лечение с бета-блокери може да увеличи риска от "rebound хипертония".

Моноаминоксидазни инхибитори (освен MAO-B инхибитори): Повлиява хипотензивния ефект на β -блокери, но увеличава риска от хипертензивни кризи.

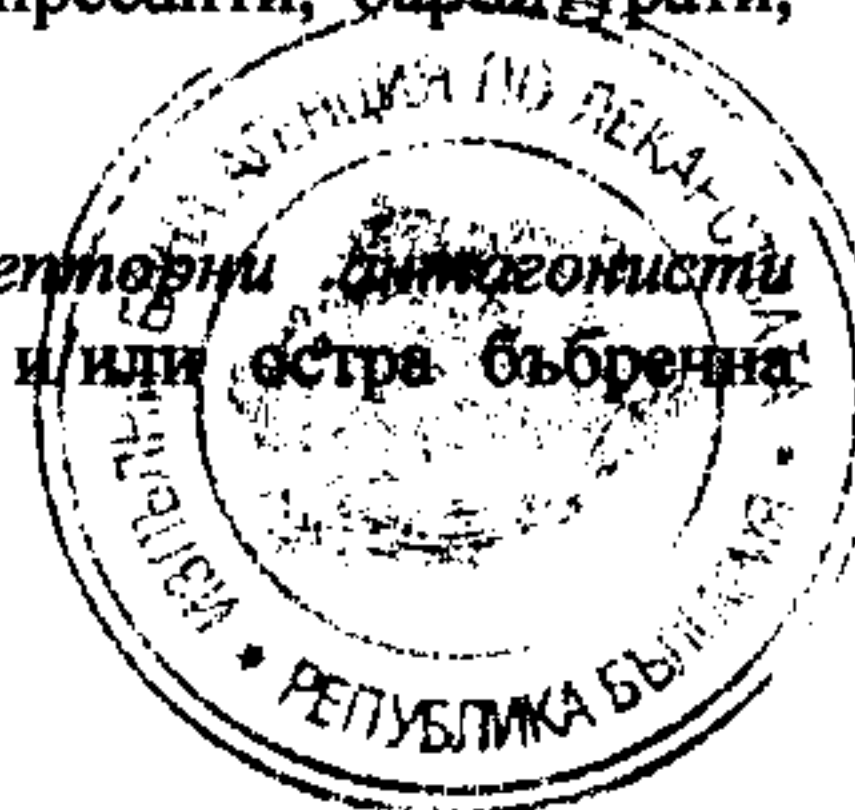
Комбинации, които трябва да се прилагат с внимание:

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (напр. нифедипин):

Едновременното прилагане може да доведе до увеличен риск от хипотония, като не може да се изключи и повишен риск от по-нататъшно влошаване на камерната помпена функция при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Едновременното прилагане с други антихипертензивни средства или лекарствени продукти с понижаващо кръвното налягане действие (например трициклически антидепресанти, барбитурати, фенотиазини) може да увеличи риска от хипотония.

ACE инхибитори (напр. каптоприл, еналаприл), ангиотензин II рецепторни антагонисти (например лосартан): риск от значителен спад на кръвното налягане и/или остра бъбречна



недостатъчност, особено в началото на лечението с АСЕ инхибитор при пациенти с предшестващ натриев дефицит (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия). Ако предшестваща диуретична терапия е довела до намаляване на натрия, спрете диуретика 3 дни преди началото на терапията с АСЕ инхибитора или започнете терапия с АСЕ инхибитор в ниски дози.

Клас-I антиаритмични лекарствени продукти (напр. дизопирамид, хинидин): ефектът върху времето на атрио-вентрикуларната проводимост може да бъде потенциран, а отрицателния инотропен ефект – увеличен.

Клас-III антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон): ефектът върху времето на атрио-вентрикуларната проводимост може да бъде потенциран

Някои антиаритмични лекарствени продукти могат да индуцират torsades de pointes: Клас IA антиаритмични лекарствени продукти (дизопирамид, хинидин), клас III- напр. амиодарон, соталол. Хипокалиемията може да улесни възникването на torsades de pointes.

Неантиаритмични средства, които могат да индуцират torsades de pointes (напр. астемизол приложен интравенозно, еритромицин, халофантрин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин): Хипокалиемията може да улесни възникването на torsades de pointes.

Парасимпатикомиметици (включително такрин): може да се увеличи времето на атрио-вентрикуларната проводимост и риска от брадикардия.

Други бета блокери за локално приложение (вкл. капки за очи): могат да потенцират системните ефекти на бисопрололов фумарат.

Резерпин, алфа-метилдопа, гуанфацин или клонидин могат да доведат до силно спадане на кръвното налягане, сърдечната честота или да забавят сърдечната проводимост.

Инсулин и перорални антидиабетни средства: засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар. Блокирането на бета-адренорецепторите може да замаскира признаците на хипогликемия. Съпътстващата употреба на бета-блокери със сулфонилурейни производни може да повиши риска от тежка хипогликемия (вж. точка 4.4).

Анестетици: отслабване на рефлексната тахикардия и увеличаване риска от хипотония (вижте точка 4.4).

Сърдечни гликозиди: удължаване времето на атрио-вентрикуларната проводимост, намаляване на сърдечната честота. Ако по време на лечението с Бисоплос АЛ възникнат хипокалемия и/или хипомагнезиемия, миокардът може да прояви признаци на нараснала чувствителност към сърдечни гликозиди, водеща до засилен ефект и проява на нежелани реакции от страна на гликозидите.

Лекарствени продукти, инхибиращи простагландиновия синтез: намаляват хипотензивния ефект. Прилагането на салицилати във високи дози може да потенцира техните токсичните ефекти върху централната нервна система.

При пациенти, развиващи хиповолемия едновременно приложение на **нестероидни противовъзпалителни средства** може да провокира остра бъбречна недостатъчност.

Бета-симпатомиметици: Комбинацията с бисопролол може да намали ефекта на двата лекарства



Симпатикомиметици: комбинирането с бисопролол може да намали ефекта и на двата лекарствени продукта. Високи дози на епинефрин може да са необходими за лечение на алергични реакции.

Симпатомиметици, които активират алфа и бета- адренорецепторите:

Комбинирането с бисопролол може да доведе до повишаване на кръвното налягане. Такива взаимодействия са по-вероятни при прилагане на неселективни бета-блокери.

Едновременното прилагане на Бисоплюс АЛ и калий-губещи лекарствени продукти (глюкокортикостероиди, аденокортикотропен хормон (АКТХ), карбеноксолон, амфотерицин В, фуросемид или лаксативи) може да предизвика увеличаване загубата на калий.

Метилдопа: хемолиза, дължаща се на формиране на антитела към хидрохлоротиазид е описана в изолирани случаи.

Ефектът на лекарствени продукти, понижаващи пикочната киселина може да се удължи при едновременното прилагане на бисопрололов фумарат/ хидрохлоротиазид.

Холестирамин, колестипол: намаляват абсорбцията на хидрохлоротиазид от комбинирания лекарствен продукт Бисоплюс АЛ.

Ерготаминови деривати: периферни циркулационни спазми.

Трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини, както и антихипертензивни лекарствени продукти: увеличават ефекта на понижаване на кръвното налягане.

Рифампицин: лека редукция на плазмения полуживот на бисопролол, вероятно поради индукция на чернодробните метаболизиращи ензими. Обикновено не е необходима корекция в дозирането.

Ефектът на миорелаксанти от тип-кураре може да се увеличи или удължи от бисопрололов фумарат/хидрохлоротиазид.

Цитостатици (циклофосфамид, флуороурацил, метотрексат): трябва да се очаква увеличена токсичност върху костния мозък.

Други комбинации, които трябва да се използват с внимание са пероралните антикоагуланти (антитромбоцитният ефект може да се намали чрез използване на тиазиди) и пробенецид (намалява диуретичното действие).

Комбинации, изискващи обсъждане

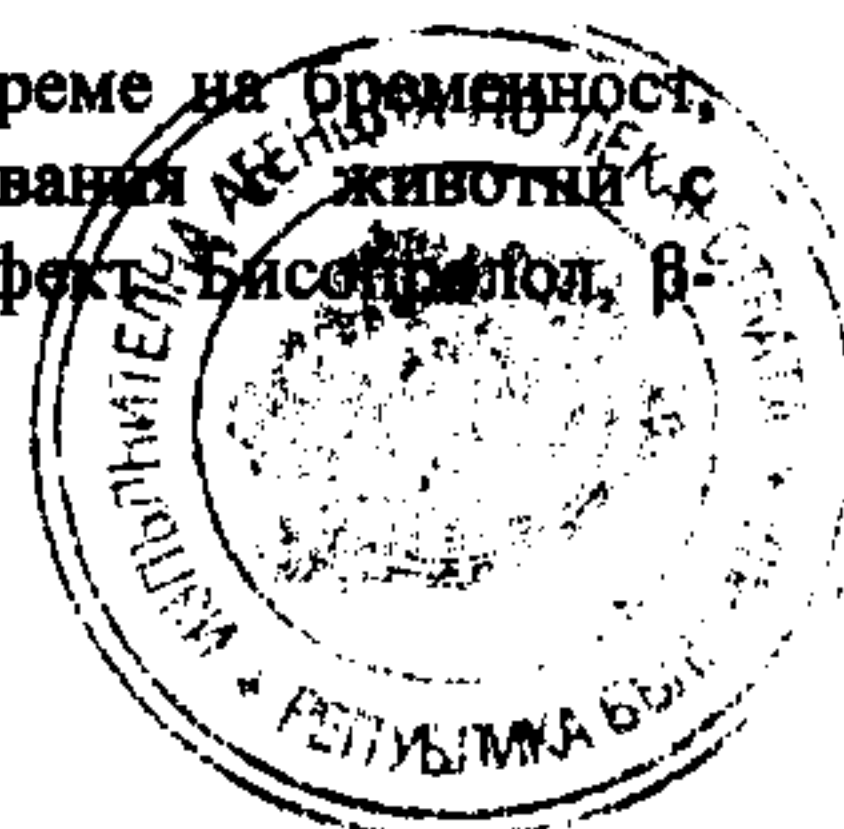
Мефлоксин: увеличен риск от брадикардия.

Кортикостероиди: понижен антихипертензивен ефект

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчен клиничен опит с хидрохлоротиазид или бисопролол по време на бременност, особено през първия триместър. Няма достатъчно предклинични проучвания с животни с хидрохлоротиазид, а проучванията с бисопролол не доказват тератогенен ефект. Бисопролол, β -



адреноцепторен блокер понижава плацентарната перфузия, и поради това може да забави растежа на плода, да предизвика вътрематочна смърт, аборт или преждевременно раждане.

Нежелани реакции (например брадикардия, хипогликемия) може да се наблюдават при фетуса или новороденото.

Ако лечението с β -адреноцепторен блокер се счита за необходимо, трябва да се прилага лекарствен продукт с доказан профил на безопасност. Стриктно трябва да се проследяват утероплацентарния кръвен поток и развитието на плода. Новороденото дете също трябва редовно да бъде прегледано. Симптоми на хипогликемия и брадикардия обикновено се очакват през първите 5 дни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Според фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да предизвика фето-плацентарна перфузия и да причини фетални и неонатални усложнения като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без да има благоприятен ефект върху хода на заболяването. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен по изключение в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Хидрохлоротиазид се отделя в кърмата. Не е известно досега дали бисопролол се екскретира също през майчиното мляко.

Затова този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на кърмене.

Трябва да се избере алтернативно лечение с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородено или преждевременно родено дете. Хидрохлоротиазид може да инхибира продукцията на майчино мляко.

Фертилитет

Няма налични предклинични данни с хидрохлоротиазид и бисопролол. Както други лекарства, използвани при лечението на хипертония, клиничните доклади показват, че хидрохлоротиазид и бисопролол може да причинят импотентност при мъжки индивиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бисопрололов фумарат/ хидрохлоротиазид нямат или имат незначителен ефект върху способността за шофиране и управление на машини.

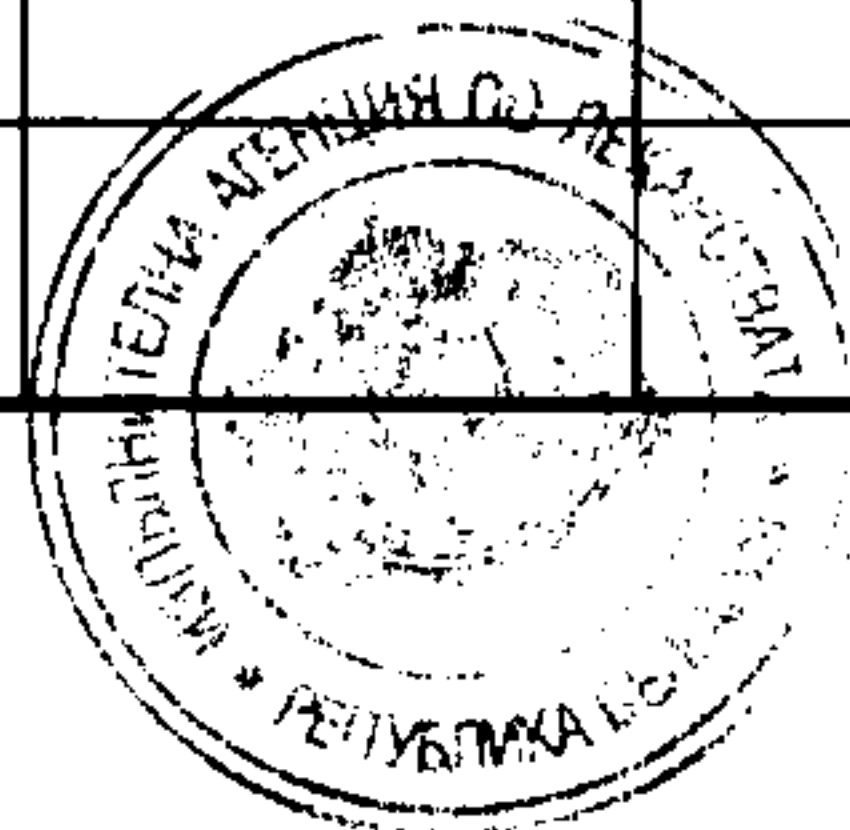
Поради индивидуални отклонения в реакциите към лекарствения продукт, обаче, способността за шофиране и управление на машини може да бъде намалена. Това трябва да се има предвид особено в началото на лечението, при промяна в лечението, както и при комбиниране с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщените нежелани лекарствени реакции на този лекарствен продукт се отнасят главно до неговите фармакологични ефекти.

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	Много редки ($< 1/10\,000$)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			левкопения тромбоцитопения	Агранулоцитоза	

Нарушения на метаболизма и храненето	хипергликемия хиперурикемия смущения във водно-електролитното равновесие (по-специално хипокалиемия и хипонатриемия, но също и хипомагниемия, хипохлоремия, както и хиперкалциемия) метаболическа алкалоза	Загуба на апетит			
Психични нарушения		нарушения в съня депресия	кошмари халюцинации		
Нарушения на нервната система	умора* световъртеж* главоболие*				
Нарушения на очите			намалено слъзоотделяне (да се има предвид при носене на контактни лещи) нарушения в зрението	конюнктивити	хороидален излив
Нарушения на ухото и лабиринта			Нарушения на слуха		
Сърдечни нарушения		брадикардия нарушения в AV-проводимостта влошаване на сърдечната недостатъчност			
Съдови нарушения	Усещане за студени или изтръпнали крайниците	ортостатична хипотония			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		бронхоспазъм при пациенти с бронхиална астма или обструктивно заболяване на дихателните пътища	алергичен ринит	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)	
Стомашно-чревни нарушения	гадене, повръщане, диария	стомашна болка панкреатит			



	запек				
Хепато-билиарни нарушения			хепатит жълтеница		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			реакции на свръхчувствителност (сърбеж, зачервяване, обрив, фотодерматит, пурпура, уртикария)	β-блокери могат да провокират или влошат псориазис или да индуцират псориазис-подобен обрив; алопеция; кожен лупус еритема-тозус	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		мускулна слабост и спазми			
Изследвания	Увеличени нива на триглицеридите и холестерола Глюкозурия	обратимо увеличаване на серумния креатинин и урея повишени нива на амилаза	Повишени нива на чернодробните ензими (ASAT, ALAT)		
Общи нарушения	умора	астения		Болка в гърдите	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция		
Общи нарушения и ефекти	Умора*	астения		Болка в гърдите	
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)					Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

*Тези симптоми се срещат особено в началото на лечението. Те се проявяват в повечето случаи леко и често преминават след 1-2 седмици.

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).



Специална забележка

Клинични симптоми на хипокалиемия: отпадналост, умора, мускулна слабост, парестезии, парези, апатия, адинамия на гладката мускулатура със запек, метеоризъм или сърдечна аритмия, паралитичен илеус, смущения в съзнанието, кома и промени в ЕКГ.

Лечението трябва да се преустанови при:

- рефракторни нарушения в електролитния баланс
- ортостатични нарушения
- реакции на свръхчувствителност
- продължителни гастроинтестинални смущения
- смущения в ЦНС
- панкреатит
- промени в кръвните клетки (анемия, левкопения, тромбоцитопения)
- остър холестази
- наличие на васкулити
- влошаване на съществуваща миопия
- глаукома
- концентрация на серумен креатинин повече от 1,8 mg/100 ml или креатининов клирънс ≤ 30 mg/min.

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

Симптоми на предозиране с бета-блокери включват брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия.

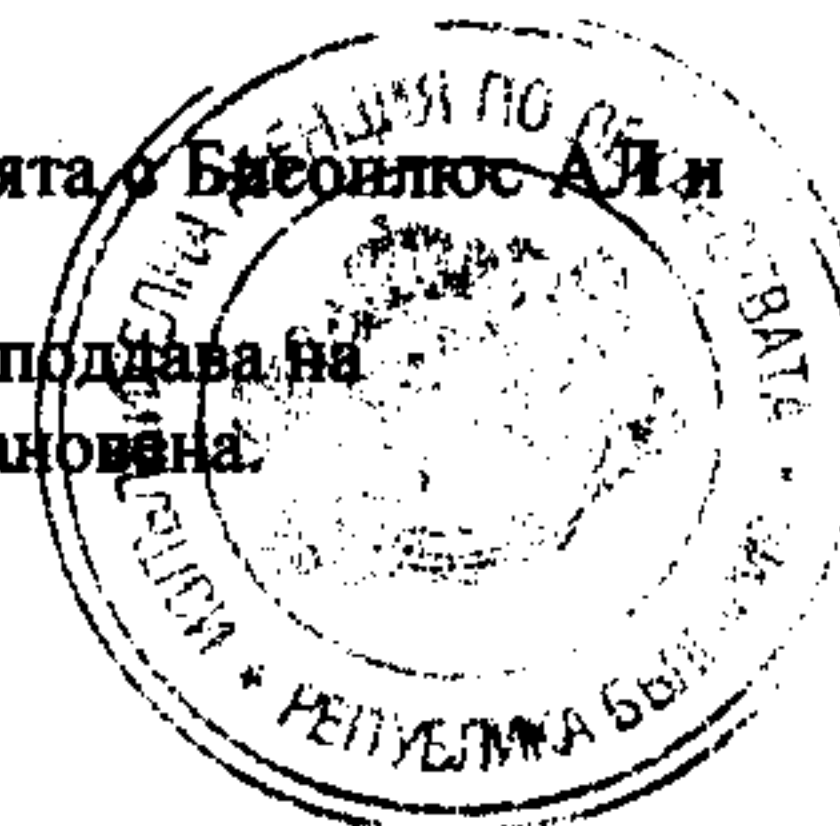
Съществува ограничен опит с предозиране на бисопрололов фумарат. Наблюдавани са брадикардия и/или хипотония. Всички пациенти са се възстановили. Съществува широка интериндивидуална вариация в чувствителността към единична висока доза бисопрололов фумарат и се смята, че по всяка вероятност пациентите със сърдечна недостатъчност са много чувствителни.

Клиничната картина на остро или хронично предозиране с хидрохлоротиазид се определя от степента на загуба на течности и електролити. Най-често срещани симптоми са замаяност, гадене, сънливост, хиповолемия, хипотония, хипокалиемия.

Лечение

По принцип в случай на предозиране, се препоръчва прекратяване на терапията с Бисопролол АЛ и провеждане на поддържащо и симптоматично лечение.

Ограничени данни сочат, че по всяка вероятност бисопрололов фумарат не се поддържа на диализа. Степента на отстраняване на хидрохлоротиазид чрез диализа не е установена.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни бета блокери и тиазиди

АТС код: C07BB07

Механизъм на действие

Бисопролол

Бисопролол представлява бета блокер, който заема междинно място от гледна точка на липофилност/хидрофилност. Бисопролол притежава висока β_1 -селективност ("кардиоселективност") без вътрешно симпатомиметично действие и без клинично значим значим мембраностабилизиращ ефект. Чрез блокиране на сърдечните бета рецептори бисопролол потиска отговора към симпато-адренергичната активност. Това причинява намаляване на сърдечната честота и контрактилност и по този начин намалява консумацията на кислород от сърдечния мускул.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е бензотиадиазинов дериват, който първично увеличава електролитната екскреция и вторично повишава отделянето на урината, чрез осмотично свързване с вода.

Натриевият транспорт от бъбречните тубули до кръвта е инхибирано. Това предотвратява натриевата реабсорбция. Натриуретичният ефект е придружен от увеличение на калиевата и магнезиева екскреция.

Хидрохлоротиазид инхибира предоминантно натриевата абсорбция в дисталния тубул, така че около максимално 15% от натрия, преминаващ гломерулната филтрация може да се екскретира. Количеството отделени хлориди съответства на натриевото излъчване.

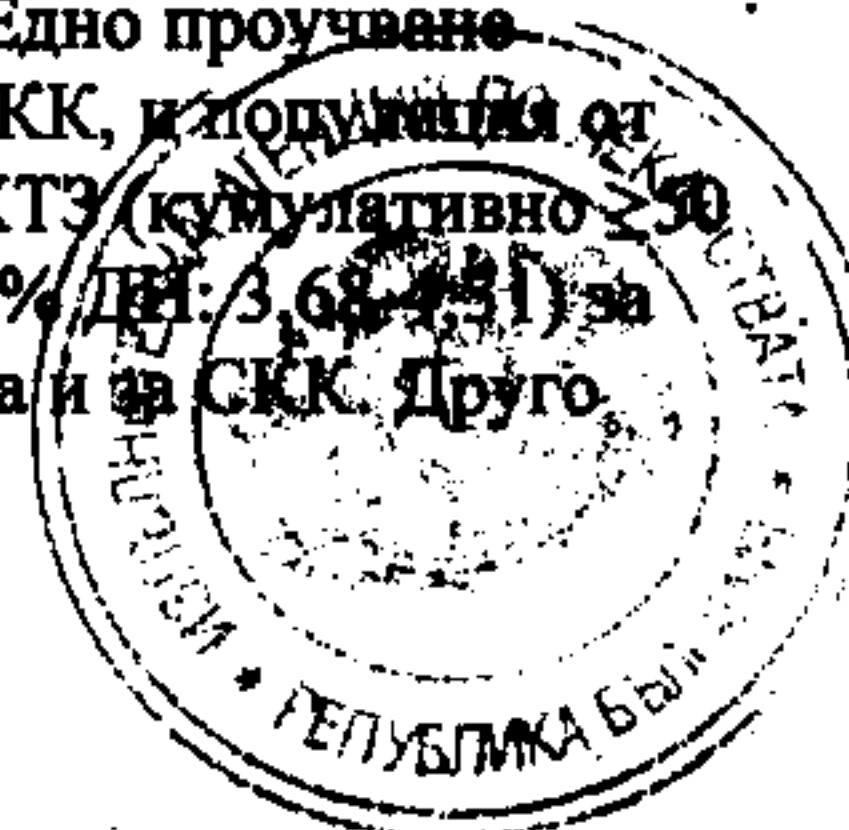
Хидрохлоротиазид причинява също и увеличаване на калиевата екскреция, която зависи основно от калиевата секреция в дисталните и събирателни тубули (увеличена обмяна между натриеви и калиеви йони). Салиуретичният или диуретичният ефект на хидрохлоротиазид не се повлиява от ацидоза или алкалоза.

Скоростта на гломерулна филтрация в началото е намалена до леко удължена. По време на продължително лечение с хидрохлоротиазид калиевата екскреция през бъбреците е намалена, поради което е възможна хиперкалциемия.

Хидрохлоротиазид намалява периферната резистентност чрез отпускане на гладката мускулатура на кръвоносните съдове.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-малко от 30 ml/min и/или серумен креатинин около 1,8 mg/100 ml) хидрохлоротиазид е отчасти неефективен. При пациенти с бъбречна и АДН-чувствителен безвкусен диабет, хидрохлоротиазид има антидиуретичен ефект.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно ≥ 50 000 mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго



проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Бисопролол

Абсорбция

Бионаличността на бисопролол от филмираните таблетки е около 90 %. Бисопролол се абсорбира почти пълно (> 90 %) от стомашно-чревния тракт. Заедно с много слаб first pass ефект в черния дроб (< 10 %) резултира в абсолютна бионаличност от 88 %. Бисопролол може да се приема на празен стомах или по време на закуска, без това да се отрази на абсорбцията или бионаличността.

Разпределение

Свързването на плазмените протеини с бисопролол е около 30 %. Патолофизиологичните промени в плазмените протеини като α_1 гликопротеини, не трябва да има ефект върху фармакокинетиката на бисопролол. Пикът на плазмената концентрация обикновено се достига след около 1-3 часа след приемането. Бисопролол притежава умерена липофилност и по тази причина се свързва слабо с плазмените протеини, неговият обем на разпределение е 226 ± 11 l ($x \pm SEM$).

Биотрансформация

Бисопролол се отстранява от организма чрез два, еквивалентно ефективни клирънсови пътища: половината от него се трансформира до неактивни метаболити в черния дроб и тяхната екскреция е през бъбреците, а другата половина се екскретира като непроменена субстанция през бъбреците.

Екскреция

Плазменият елиминационен полуживот е 10-12 часа. C_{max} и AUC-стойностите на бисопролол в steady state са биоеквивалентни във фиксираната комбинация с хидрохлоротиазид и монопрепарата.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

След перорално приложение около 80% от хидрохлоротиазид се абсорбира от стомашно-чревния тракт. Системната наличност е $71 \pm 15\%$.

Разпределение

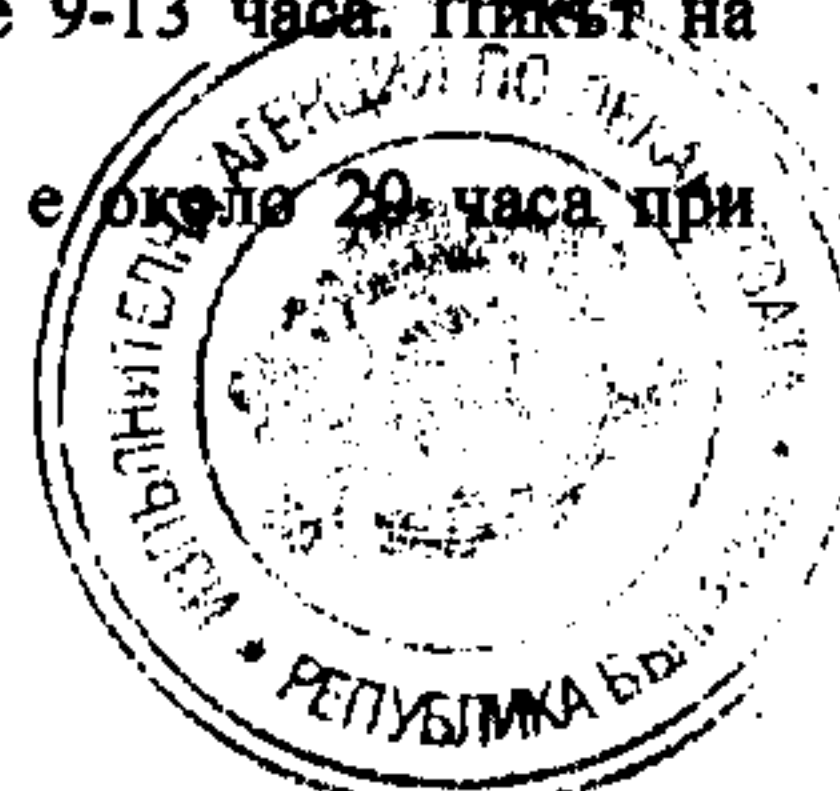
Свързването с плазмените протеини на хидрохлоротиазид е 64%; относителният обем на разпределение е 0.5-1.1 l/kg.

Екскреция

При здрави хора повече от 95% от хидрохлоротиазид се екскретира през бъбреците като непроменена субстанция.

При нормална бъбречна функция елиминационното време на полуживот е 9-13 часа. Пикът на плазмената концентрация обикновено се достига след 2-5 часа.

Този период се увеличава при наличие на намалена бъбречна функция и е около 20 часа при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.



Диуретичният ефект започва в рамките на 1-2 часа и в зависимост от дозата се поддържа за 10-12 часа. Антихипертензивният ефект продължава до 24 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични стандартни тестове (дългосрочна токсичност, мутагенност, генотоксичност и карциногенен тест) показват, че бисопролол или хидрохлоротиазид не са токсични за човек. Както другите бета блокери бисопролол във високи дози, при проучвания върху експериментални животни, показва токсични ефекти върху майката (намалява приема на храна и теглото на тялото) и към ембриона/фетуса (увеличава резорбцията, намалява теглото на поколенията, обратно физическо развитие на тялото до края на лактацията). Бисопролол както и хидрохлоротиазид не са тератогенни. Липсва увеличаване на токсичността, когато двата компонента се приемат едновременно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

микрокристална целулоза
калциев хидрогенфосфат
прежелатинизирано царевично нишесте
силициев диоксид, колоиден безводен
магнезиев стеарат.

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
диметикон 350
макрогол
титаниев диоксид (E 171)
железен оксид червен (E 172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се съхранява под 30 ° C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PVDC/Al блистер.
Оригинални опаковки от 30, 50 и 100 таблетки

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

ALIUD® PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Германия
E-mail: info@aliud.de

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20060157

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

Дата на първо разрешаване: 11.04.2006 г.
Дата на последно подновяване: 15.11.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2025

