

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Библок Н 5 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Bibloc H 5 mg/12.5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа:
5 mg бизопрололов хемифумарат (*bisoprolol hemifumarate*)
12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*)
Помощно вещество: 1,8 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Бели, кръгли филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.
Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония

Комбинацията с фиксирани дози Библок Н е показана при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от самостоятелно приложение на бизопролол или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се индивидуално титриране на дозите с всеки отделен компонент. Когато е уместно от клинична гледна точка, може да се обсъди директно преминаване от монотерапия към терапия с фиксирана комбинация.

Обичайната доза е 5 mg бизопролол и 12,5 mg хидрохлоротиазид един път дневно (което е еквивалентно на 1 филмирана таблетка Библок Н).

Ако понижаването на артериалното налягане не е достатъчно, дозата може да се повиши до 10 mg бизопролол и 25 mg хидрохлоротиазид един път дневно (което е еквивалентно на 2 филмирани таблетки Библок Н).

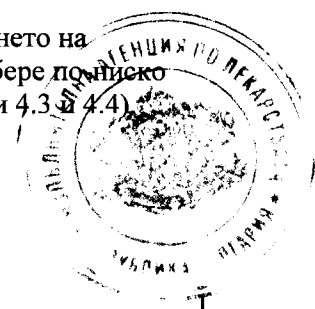
Бъбречна или чернодробна недостатъчност

В случай на нарушение на бъбречната или чернодробната функция, елиминирането на хидрохлоротиазида от Библок Н е забавено. Ако е необходимо, трябва да се избере по-ниско дозиран продукт (Библок Н 5 mg/12.5 mg филмирани таблетки)(виж също точки 4.3 и 4.4).

Пациенти в старческа възраст

Обичайно не е необходимо коригиране на дозата (виж точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20100329
Разрешение № П - 9679 / 20. 05. 2010
Одобрение № /



Деца

Библок Н не трябва да се прилага при деца, тъй като липсва опит с бизопролол в педиатрията.

Начин и продължителност на приложението

Филмираните таблетки трябва да се приемат сутрин. Те трябва да поглъщат цели, с малко течност и без да се сдъвкват.

След продължителна терапия, лечението с Библок Н трябва да се спира постепенно (дозата да се намали наполовина за 7-10 дни) – особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като рязкото преустановяване на лечението може да доведе до остро влошаване на състоянието на пациента (виж точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Библок Н е противопоказан при:

- свръхчувствителност към бизопролол, хидрохлоротиазид или други тиазиди, сулфонамиди или към някое от помощните вещества
- остра сърдечна недостатъчност или при декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща интравенозно инотропно лечение
- кардиогенен шок
- втора или трета степен атриовентрикуларен блок (без пейсмейкър)
- синдром на болния синусов възел
- синоатриален блок
- брадикардия с пулсова честота под 60 удара в минута, преди започване на лечението
- тежка бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест напреднал стадий на периферно съдово заболяване или синдром на Raynaud
- нелекуван феохромоцитом (виж точка 4.4)
- метаболитна ацидоза
- тежка бъбречна недостатъчност с олигурия или анурия (креатининов клирънс под 30 ml/min и/или стойност на серумния креатинин над 159 $\mu\text{mol/l}$)
- остър гломерулонефрит
- кома и хепатална прекома, тежкостепенна чернодробна недостатъчност
- резистентна на лечение хипокалиемия
- тежка хипонатриемия
- хиперкалциемия
- подагра
- едновременно приложение на флоктафенин или султоприд (виж точка 4.5)
- второ или трето тримесечие от бременността (виж точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Особено внимателно медицинско наблюдение е необходимо в следните случаи:

- сърдечна недостатъчност (при пациенти със съпътстваща стабилна хронична сърдечна недостатъчност лечението трябва да бъде започнато със самостоятелно приложение на бизопролол, като се следва препоръчаната фаза на титриране на дозата)
- бронхоспазм (бронхиална астма, обструктивни заболявания на дихателните пътища)
- съпътстващо лечение с инхалационни анестетици
- захарен диабет с големи колебания в стойностите на кръвната захар; симптомите на хипогликемия могат да бъдат маскирани
- строго гладуване
- при терапия за десенбилизиране
- AV блок първа степен
- ангина на Prinzmetal
- заболяване на периферните съдове (възможно е усилване на оплакванията, особено в началото на терапията)
- хиповолемия



- нарушена чернодробна функция

При бронхиална астма или друга хронична обструктивна белодробна болест, която може да причини симптоми, трябва да се приложи съпътстващо бронходилатиращо лечение. Понякога при пациенти с астма може да възникне повишено съпротивление на дихателните пътища, поради което се налага повишаване дозата на β_2 -стимуланти.

Поради наличието на хидрохлоротиазид, продължителното приложение на Библок Н може да доведе до нарушение във водно-електролитното равновесие, в частност хипокалиемия и хипонатриемия, както и хипомагнезиемия, хипохлоремия и хиперкалциемия.

Хипокалиемията е по-вероятно да причини тежки аритмии и в известна степен камерна тахикардия (torsades de pointes) с летален изход.

Метаболитна алкалоза може да се влоши в резултат на нарушения водно-електролитен баланс.

Полза от лечението с тиазидни диуретици може да има, ако бъбречната функция е нормална или почти нормална (нива на серумния креатинин под $220 \mu\text{mol/L}$ при възрастни). Преходно нарушение на бъбречната функция при пациенти с нормална бъбречна функция не е значимо, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

За пациенти в старческа възраст е задължително стриктното спазване на противопоказанията. При пациенти в старческа възраст трябва да се започне лечение с ниска доза и внимателно да бъдат наблюдавани.

При пациенти с хиперурикемия рискът от пристъпи на подагра може да нарасне. Дозата трябва да бъде коригирана спрямо концентрациите на пикочна киселина в плазмата.

Както и при останалите бета-блокери, бизопролол може да повиши чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с адреналин не винаги оказва желан терапевтичен ефект.

На пациенти с псориазис трябва да се предписват бета-блокери самостоятелно (напр. бизопролол) само след внимателна оценка на ползите и рисковете.

При пациенти с феохромоцитом, бета-блокери (напр. бизопролол) могат да се използват едва след алфа-рецепторна блокада.

Лечението с бета-блокери (напр. бизопролол) могат да маскират симптомите на тиреотоксикоза.

Лечението с бета-блокери (напр. бизопролол) не трябва да се спира рязко, освен ако това не е наложително. За допълнителна информация виж точка 4.2.

Съобщавани са случаи на остър холецистит при пациенти с холелитиаза.

Състезаващи се атлети трябва да имат предвид, че този лекарствен продукт съдържа вещество, което може да даде положителен резултат при тестове за допинг.

Бизопролол може да потисне сълзоотделянето. Това трябва да се има предвид от пациенти, които ползват контакти лещи.

Фоточувствителност

В редки случаи са наблюдавани реакции на фоточувствителност към тиазидните диуретици (виж точка 4.8). Ако по време на лечението възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва



прекръпяване на терапията. В случай че лечението е наложително, се препоръчва предпазване на частите от тялото, които се излагат на слънце или изкуствено UV-лъчение.

Забележка

В хода на продължително лечение с Библок Н, през редовни интервали, трябва да се наблюдават серумните електролити (особено калий, натрий и калций), креатинин и урея, липиди (холестерол и триглицериди), пикочна киселина и кръвна захар.

В хода на лечение с Библок Н, пациентите трябва да се погрижат да приемат достатъчно течности и поради увеличената загуба на калий, да приемат храни богати на калий (напр. банани, зеленчуци, ядки). Загубата на калий може да се ограничи или да се избегне чрез едновременно лечение с калий-съхраняващи диуретици.

Пациенти с редки наследствени ензимни дефекти като непоносимост към галактоза, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Обща информация:

Трябва да се има предвид, че някои лекарствени продукти могат да бъдат повлияни, в резултат на променените нива на серумен калий.

Противопоказани комбинации:

Флоктафенин: в случай на индуциран от флоктафенин шок или хипотония, бета-блокери могат да понижат компенсаторната сърдечно-съдова реакция (виж точка 4.3)

Султоприд: увеличен риск от вентрикуларни аритмии, особено torsades de pointes (виж точка 4.3.)

Комбинации, които не се препоръчват:

Блокери на калциевите канали от верапамилев тип и в по-малка степен от дилтиаземев тип: отрицателно влияние върху контрактилността и атрио-вентрикуларното провеждане.

Интравенозно приложение на верапамил при пациенти, които са на лечение с бета-блокери, може да доведе до хипотония и атриовентрикуларен блок.

Клонидин: увеличен риск от "рикошетна хипертония", както и значително забавяне на сърдечния пулс и понижена проводимост. Клонидин трябва да се спре няколко дни след спиране на лечението с Библок Н. Тогава може да започне постепенно прекръпяване на клонидин.

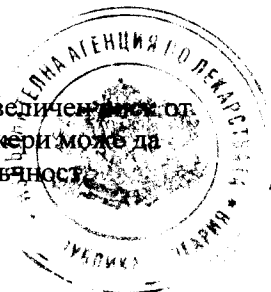
Моноаминооксидазни инхибитори (освен MAO-B инхибитори): повишаване на антихипертоничния ефект на бета-блокери, но също и риска от хипертонични кризи.

Литий: Библок Н може да усилва кардиотоксичния и невротоксичния ефект на лития, тъй като намалява екскрецията на литий.

Неантиаритмични лекарствени продукти, които могат да индуцират torsades de pointes: астемизол, еритромицин i.v., халофантрин, пентамидин, спарфлоксацин терфендадин и винкамин. При хипокалиемия трябва да се използват лекарствени продукти, които не предизвикват torsades de pointes.

Комбинации, които трябва да се използват с повишено внимание:

Блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип (напр. нифедипин): увеличен риск от хипертония, особено в началото на лечението. Съпътстващо лечение с бета-блокери може да доведе до сърдечна недостатъчност при пациенти с латентна сърдечна недостатъчност.



АСЕ инхибитори (напр. каптоприл, еналаприл): прекомерно понижаване на артериалното налягане при започване на лечението.

Клас I антиаритмични лекарствени продукти (напр. дизопирамидин, квинидин): може да се засили ефект върху времето за атриовентрикуларна проводимост и отрицателния инотропен ефект.

Клас III антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон): може да се засили ефект върху времето за атриовентрикуларна проводимост.

Някои антиаритмични лекарствени продукти могат да предизвикат torsades de pointes: клас IA лекарствени продукти (хинидин, дизопирамид), амиодарон и соталол.

Трябва да се избягва хипокалиемията и ако е нужно да се коригира. Трябва да се наблюдава QT интервалът. В случай на torsades de pointes, не назначавайте антиаритмични медикаменти (пейсмейкър терапия)

Парасимпатикомиметици (включително такрин): може да се удължи времето за атриовентрикуларно провеждане.

Резерпин, α -метилдопа или гуанфацин могат да доведат до прекомерно понижаване на артериалното налягане и забавяне на съдечната честота или до забавена проводимост.

Други бета-блокери, включително такива в капки за очи, имат адитивен ефект.

Инсулин или перорални глюкозопонижаващи средства: Засилване на ефекта на понижаване на глюкозата. Блокирането на бета-адренорецептори може да маскира признаците за хипогликемия .

Анестетици: смекчаване на рефлексна тахикардия и повишен риск от хипотония.

Продължителното бета-бликиране намалява риска от аритмия при въвеждане в анестезия и интубиране. Анестезиологът трябва да се информира за всяко лечение с бета-блокери (напр. бизопролол)

Дигиталисови гликозиди: удължаване на времето за атриовентрикуларно провеждане. Ако възникне хипокалиемия и/или хипомагниемия по време на лечението с Библок Н, миокардът може да стане по-чувствителен към сърдечни гликозиди и техните ефекти и нежелани реакции в резултат на това може да се засилят.

Инхибитори на синтеза на простагландини: намален антихипертоничен ефект. Когато се назначава във високи дози, токсичните ефекти на салицилатите върху ЦНС може да се засилят.

Съвместното приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти при пациенти, които развиват хиповолемия може да доведе до остра бъбречна недостатъчност.

Производни на ерготамин: усилва нарушения на периферното кръвообращение.

Симпатикомиметитици: комбинацията с бизопролол може да намали ефекта от двете активни вещества. Когато се лекуват алергични реакции, може да е необходима по-висока доза адреналин.

Трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазин и други антихипертонични медикаменти: засилен антихипертоничен ефект.

Рифампицин: възможно е леко скъсяване на полуживота на бизопролол поради навлизане на метаболитизиращи ензими в черния дроб. Обикновено не се налага регулиране на дозата.



Ефектът от медикаменти понижавачи пикочната киселина може да бъде намален при съпътстващо назначение на Библок Н 5.

Съвместното приложение на Библок Н и глюкокортикоиди , АСТН, карбеноксолон, амфотерицин В, фуросемид или слабители може да доведе до увеличени загуби на калий. Ефектът на кураре подобни мускулните релаксанти може да бъде потенциран или удължен, когато се прилага съвместно с Библок Н.

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

Холестирамин, холестипол: понижават абсорбцията на хидрохлоротиазида, който влиза в състава на Библок Н.

Метилдопа: в изолирани случаи е докладвана хемолиза в резултат на образуването на антитела към хидрохлоротиазида.

Комбинации изискващи обсъждане:

Мефлоквин: увеличен риск от брадикардия.

Ефектът от бизопролола/ хидрохлоротиазида може да се увеличи заради циметидин

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Този лекарствен продукт съдържа тиазиден диуретик, следователно прилагането на тази комбинация през второто и третото тримесечие от бременността е противопоказно. Не се препоръчва и през първото тримесечие. Експерименталните проучвания при животни с бизопролол не са показали никакви тератогенни ефекти.

До този момент, резултатите от добре контролирани проспективни изследвания с някои бета-блокери не са показали никакви вродени дефекти при новородени. При новородени от майки лекувани с бета-блокери, бета-блокирането все още остава за няколко дни след раждането и може да доведе до брадикардия, затруднено дишане и хипогликемия. В повечето случаи това насищане остава без клинични последици. Въпреки това, може да възникне сърдечна недостатъчност, която да се наложи да се лекува в интензивно отделение, като се избягват обемозаместители (риск от остър белодробен едем).

Диуретиците могат да повишат фетоплацентната исхемия с придружаващ риск от ембрионална хипотрофия. Докладвани са редки случаи на тежка неонатална тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при оток от (пре)еклампсия при бременни, поради риск от намален обем на плазма и плацентна хиперфузия без положителен ефект върху заболяването.

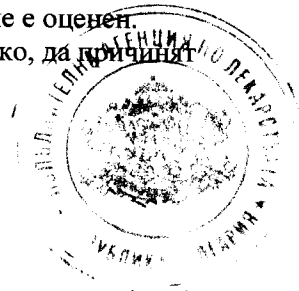
Кърмене

Не е известно дали бизопролол се екскретира в кърмата. Тиазидните диуретици се екскретират в майчиното мляко, следователно този лекарствен продукт не трябва да се приема от кърмещи жени.

Свързания с бизопролол риск от хипогликемия и брадикардия при кърмачета не е оценен.

Тиазидните диуретици могат да намалят и дори да потиснат секрецията на мляко, да причинят нежелани биологични ефекти (хипокалиемия), хемолиза (недостиг на G6PD) и свръхчувствителност заради свойствата на сулфонамида.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Библок Н няма или има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. В изследване на пациенти с коронарни сърдечни заболявания, бизопролол не е показал нарушение на способността за шофиране. Въпреки това поради различните реакции при отделните индивиди към медикамента, способността за шофиране на автомобил или за работа с машина може да бъде нарушена. Това трябва да се взема под внимание особено в началото на лечението и при смяна на медикамента, както и в съчетание с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Основа за оценката на нежеланите реакции са следните честоти:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100 - < 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$

Редки: $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$

Много редки: $< 1/10\ 000$, включително изолирани случаи

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Редки: левкопения, тромбоцитопения

Много редки: агранулоцитоза

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишаване на триглицеридите и холестерола, хиперурикемия и глюкозурия, хиперурикемия, водно-електролитен дисбаланс (особено хипокалиемия, хипонатриемия, а освен това и хипомагнезиемия и хипохлоремия както и хиперкалциемия) метаболитна ацидоза.

Нарушения на нервната система

Чести: Отпадналост*, изтощение*, виене на свят*, главоболие*

Нечести: Нарушения в съня, депресия

Редки: Кошмари, халюцинации

Нарушения на очите

Редки: Намалено образуване на слъзи (да се вземе под внимание при носене на контактни лещи), зрителни нарушения.

Много редки: конюнктивит

Нарушения на ухото и вътрешното ухо

Редки: нарушения на слуха

Сърдечно-съдови нарушения

Чести: Усещане за студ или вкочаненост на крайниците

Нечести: брадикардия, нарушения на атриовентрикуларната проводимост или влошаване на сърдечната недостатъчност, ортостатична хипотония

Много редки: болка в гърдите

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: бронхоспазми при пациенти с бронхиална астма или с хронично обструктивно белодробно заболяване в анамнезата.

Редки: Алергични ринити.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, повръщане, диария, запек

Нечести: Загуба на апетит, болки в корема, увеличение на амилазите, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Редки: увеличени трансаминази (AST, ALT), хепатит, жълтеница



Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: Реакции на свръхчувствителност (сърбеж, зачервяване, обрив, фотосенсибилизация, пурпура, и уртикария)

Много редки: бета-блокери могат да индуцират или да влошат псориазис, подобен на псориазис обрив, алоpecia или кожен лупус еритематозус

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулна слабост и крампи.

Нарушение на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Обратимо увеличение на серумния креатинин и урея.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: импотентност

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

Специална забележка:

Клинични признаци на хипокалиемия: отпадналост, изтощение, мускулна слабост, парестезия, пареза, апатичност, адинамия а гладките мускули с придружаваща констипация, метеоризъм или сърдечна аритмия, паралитичен илеус, нарушение в съзнанието, кома и промени в ECG.

Лечението трябва да бъде преустановено в случай на:

- резистентен на лечение електролитен дисбаланс
- ортостатична дисрегулация
- реакции на свръхчувствителност
- изразени стомашно-чревни оплаквания
- нарушения на централната нервна система
- панкреатит
- нарушения в броя на кръвните клетки (анемия, левкопения, тромбоцитопения)
- остър холецистит
- васкулит
- влошаване на налична миопия
- концентрации на серумния креатинин над $159 \mu\text{mol/l}$ или напр. клирънс на креатинина под 30 ml/min .

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

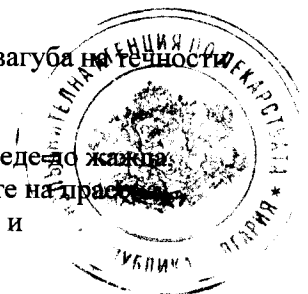
Бизопролол

Клиничната картина се характеризира основно със симптоми от страна на сърдечно-съдовата и централната нервна система, в зависимост от степента на интоксикацията. Предозирането може да доведе до тежка хипотония, брадикардия до спиране на сърдечната дейност, сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок. В допълнение могат да настъпят затруднения в дишането, бронхоспазъм, повръщане, потискане на съзнанието и също така генерализирани припадъци.

Хидрохлоротиазид

Клиничната картина при остро и хронично предозиране зависи от степента на загуба на течности и електролити.

В случай на значими загуби на течности и натрий, предозирането може да доведе до жажда, астения и световъртеж, миалгии и мускулен спазъм (напр. спазъм на мускулите на праска), главоболие, тахикардия, хипотония и ортостатична дисрегулация, а също така и



хемоконцентрация, гърчове, сънливост, летаргия, обърканост, циркулаторен колапс и остра бъбречна недостатъчност в резултат на дехидратация и хиповолемия.

В резултат на хипокалиемията могат да настъпят умора, миастения, парестезия, пареза, апатия, метеоризъм и запек или аритмия. Тежки загуби на калий могат да доведат до паралитичен илеус или до потискане на съзнанието до хипокалиемичен шок.

Лечение в случай на предозиране

В случай, че настъпят симптоми на предозиране или ако сърдечната честота и/или артериалното налягане спаднат до тревожна степен лечението с Библок Н трябва да се преустанови незабавно.

В случай че приемът е станал наскоро може да се опита намаляване на системната резорбция на Библок Н, посредством мерките за елиминиране на първични токсини (провокиране на повръщане, стомашна промивка) или мерките за намаляване на абсорбцията (медицински въглен).

Едновременно с проследяването на жизнените показатели, стойностите на водния и електролитния баланс, киселинно-алкалното равновесие, кръвната захар и веществата, които обичайно се елиминират с урината трябва да се проследяват в условия на интензивно лечение и при необходимост да се коригират отклоненията.

Като антидот може да се прилагат следните мерки:

Атропин: 0,5-2,0 mg интравенозно под формата на болус.

Глюкагон: първоначално 1-10 mg интравенозно, след това 2-2,5 mg за час под формата на продължителна инфузия.

Симпатикомиметици в зависимост от телесното тегло и ефекта:
допамин, добутамин, орципреналин или адреналин.

В случай на резистентна на лечение брадикардия, трябва да се проведе временна терапия с пейсмейкър.

При възникване на бронхоспазъм могат да се приложат β_2 -симпатикомиметици под формата на аерозол (при недостатъчен ефект също така може да се приложи интравенозно) или аминофилин венозно.

Бавно интравенозно приложение на диазепам е препоръчително при генерализирани припадъци.

При хиповолемия:
заместване с течности

При хипокалиемия:
заместване с калий

При циркулаторен колапс:
поставяне на тялото в антишоково положение, при необходимост шокова терапия

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Антихипертензивно средство

Фармакотерапевтична група:

Комбинация от бета-адренергичен блокер и тиазиден диуретик



АТС код: C07B B07

Бизопролол

Бизопролол е бета-адренергичен блокер с интермедиерна позиция по отношение на липофилност/хидрофилност. Бизопролол притежава изразена β_1 -селективност (кардиоселективност) без присъща симпатикомиметична активност (ISA) и без клинично значим мембраностабилизиращ ефект.

В зависимост от степента на симпатиковския тонус веществото понижава сърдечната честота и контрактилност, скоростта на провеждането през AV-възела и плазмената ренинова активност. Поради инхибиране на β_2 -рецепторите бизопролол може да доведе до слабо повишаване на тонауса на гладките мускули.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазида е бензотиадиазинов дериват, който първично повлиява допълнителната екскреция на електролити и вторично увеличава диурезата поради осмотично свързаната вода.

Хидрохлоротиазид инхибира абсорбцията на натрий основно в дисталния тубул с възможен максимум на екскрецията от приблизително 15% от филтрирания в гломерулите натрий. Степента на екскреция на хлора приблизително съответства на екскрецията на натрия.

Благодарение на хидрохлоротиазида екскрецията на калий също така нараства, което основно се определя от секрецията на калий в дисталния тубул и в събирателното каналче (повишен обмен между натриеви и калиеви йони). Салуретичния или диуретичния ефект на хидрохлоротиазид не се повлиява съществено поради ацидоза или алкалоза.

Скоростта на гломерулна филтрация първоначално слабо се повлиява. В хода на дългосрочно лечение с хидрохлоротиазид намалява екскрецията на калций през бъбреците, така че може да настъпи хиперкалциемия.

При пациенти с хипертония хидрохлоротиазид притежава антихипертензивен ефект. До този момент механизмът не е достатъчно изяснен. Една от обсъжданите възможности е тиазидните диуретици да водят до намаляване на съдовия тонус, което се дължи на понижаване концентрацията на натрия в съдовата стена и посредством това намаляване на реактивността спрямо норадреналин.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min и/или серумен креатинин над 159 $\mu\text{mol/l}$) хидрохлоротиазид на практика е неефективен. При пациенти с бъбречен и АДХ-чувствителен безвкусен диабет хидрохлоротиазид притежава антидиуретичен ефект.

5.2 Фармакокинетични свойства

Бизопролол

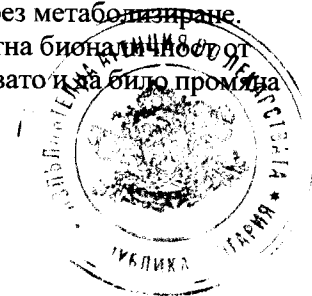
Бионаличност:

Бионаличността на бизопролол след прием на филмирани таблетки е около 90%.

След приема бизопролол се абсорбира почти напълно (над 90%). При първото преминаване през черния дроб (first-pass ефект) максимално 10% от дозата се инактивира чрез метаболизиране. Високата степен на абсорбция и малкият first-pass ефект водят до абсолютна бионаличност от 88%. Бизопролол може да се приема както на гладно така и с храна без каквато и да било промяна в абсорбцията. Бионаличността на бизопролол е еднаква и в двата случая.

Разпределение

Бизопролол се свързва с плазмените протеини в 30%.



Поради това не настъпват взаимодействия с други лекарствени продукти в смисъл на изместване на свързването с плазмените протеини. Фармакокинетиката на бизопролол не е чувствителна на патофизиологично изменение на плазмените протеини, напр. повишени нива на α 1-кисел гликопротеини.

Като вещество с умерено изразени липофилни свойства бизопролол показва среден обем на разпределение при слабо свързване с плазмените протеини. Точното определяне след интравенозно приложение дава данни от 226 ± 11 l ($x \pm SEM$).

Метаболизъм и екскреция

Бизопролол се елиминира от плазмата посредством два еднакво ефективни механизма на очистване – едната половина е метаболизъм до неактивни метаболити в черния дроб, другата половина е бъбречна екскреция като непроменено вещество.

Време на полуживот

Бизопролол се елиминира от плазмата с време на полуживот от 10-12 часа. Максимални плазмени нива се достигат 1-3 часа след приложението.

Хидрохлоротиазид

Бионаличност

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

Разпределение

Свързването на хидрохлоротиазид с плазмените протеини е в 64%; относителният обем на разпределение е 0,5-1,1 l/kg.

Метаболизъм и екскреция

При здрави лица хидрохлоротиазид се екскретира над 95% в непроменена форма през бъбреците.

Време на полуживот

Времето на полуживот е 2,5 часа при нормална бъбречна функция. Максимални плазмени концентрации обичайно се достигат след 2-5 часа. При увредена бъбречна функция нараства и е приблизително 20 часа при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.

Диуретичният ефект се проявява в рамките на 1-2 часа. Продължителността на диуретичния ефект е 10-12 часа в зависимост от дозата, антихипертензивния ефект се задържа до 24 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на конвенционалните изследвания за токсичност (изпитвания за токсичност при многократно прилагане, мутагенен потенциал, генотоксичен и канцерогенен потенциал) бизопролол и хидрохлоротиазид не показват особен риск за хората. Подобно на другите бета-рецепторни блокери високи дози бизопролол причиняват токсични ефекти при бременни животни (намалено хранене и понижаване на телесното тегло) и ембриона/фетуса (повишен риск от аборт в късните срокове на бременността, понижено тегло при раждането, забавяне на физическото развитие до края на периода на лактация). Няма данни, обаче, нито бизопролол нито хидрохлоротиазид да имат тератогенен потенциал. Не се установява усилване на токсичността при приложение на двете активни вещества в комбинация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



калциев хидрогенфосфат
целулоза, микрокристална
кросповидон
хипромелоза
лактоза монохидрат
макрогол 4000
магнезиев стеарат (Ph.Eur.)
силициев диоксид, колоиден безводен
прежелатинизирано нишесте
оцветител титанов диоксид (E 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

6.5 Данни за опаковката

PVC/acIag-алуминиеви блистери
Опаковките съдържат 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 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

Sandoz d.d.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2009

