

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

BG/МНМР-45528

13-06-2019

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа:

5 mg бисопрололов хемифумарат (*bisoprolol hemifumarate*)

12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*)

Помощно вещество с известно действие: 1,8 mg лактозаmonoхидрат

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 погълдане, а не за да разделя на равни половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

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 бисопролол 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 бисопролол и 25 mg хидрохлоротиазид един път дневно (което е еквивалентно на 2 филмирани таблетки Библок Н).

##### Специални популации

Бъбречна недостатъчност



В случай на леко до умерено нарушение на бъбречната, елиминирането на хидрохлоротиазид от Библок Н е забавено. Ако е необходимо, трябва да се предпочете по-ниско дозиран продукт (Библок Н 5 mg/12,5 mg филмирани таблетки)(виж също точки 4.3 и 4.4).

#### *Старческа възраст*

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

#### *Деца*

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

#### Начин на приложение

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

#### Продължителност на лечението

След продължителна терапия, лечението с Библок Н филмирани таблетки 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 филмирани таблетки е противопоказан при:

- свръхчувствителност към бисопролол, хидрохлоротиазид или други тиазиди, сульфонамиди 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
- синдром на болния синусов възел
- синоатриален блок
- симптоматична брадикардия
- 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 µmol/l)
- кома и хепатална прекома, тежкостепенна чернодробна недостатъчност
- резистентна на лечение хипокалиемия
- тежка хипонатриемия
- хиперкалциемия
- подагра
- едновременно приложение на флоктрафенин (виж точка 4.5)
- кърмене

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Лечението с бета-блокери (напр. бисопролол) не трябва да се спира внезапно, освен ако не е крайно наложително, тъй като прекъсването на приема на бисопролол може да доведе до интензивно влошаване на състоянието на пациента, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето.

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 бисопролол, като се следва препоръчаната фаза на титриране на дозата)
- бронхоспазъм (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 десенсибилизиране
- AV блок първа степен
- ангина на *Prinzmetal*
- заболяване на периферните съдове (възможно е усилване на оплакванията, особено в началото на терапията)
- обща анестезия

При пациенти, които ще бъдат подложени на анестезия, анестезиологът трябва да бъде уведомен за бета-блокадата. Ако въпреки всичко е необходимо да се прекрати лечението с бета-блокер преди хирургичната интервенция, това трябва да стане постепенно и да завърши около 48 часа преди анестезията.

- 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 повищено съпротивление на дихателните пътища, поради което се налага повишаване дозата на  $\beta_2$ -стимуланти.

Поради наличието на хидрохлоротиазид, продължителното приложение на Библок Н филмирани таблетки може да доведе до нарушение във водно-електролитния баланс, 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.

Метаболитната алкалоза може да се влоши в резултат на нарушения водно-електролитен баланс. Полза от лечението с тиазидни диуретици може да има, ако бъбреchnата функция е нормална или почти нормална (нива на серумния креатинин под 220  $\mu\text{mol/L}$  при възраст). Това преходно нарушение на бъбреchnата функция при пациенти с нормална бъбреchnа функция не е значимо, но може да влоши съществуваща бъбреchnа 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, рисъкът 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, бисопролол може да повиши чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Това се отнася също и за десенсибилизиращо лечение. Лечението с еpinefrin може не винаги окаже желания терапевтичен ефект.

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

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

Лечението с бета-блокери (напр. бисопролол) могат да маскират симптомите на феохромоцитом.



Бисопролол може да намали отделянето на сълзи. Пациентите, които носят контактни лещи трябва да бъдат предупредени.

#### ***Фоточувствителност***

В редки случаи са наблюдавани реакции на фоточувствителност към тиазидните диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва прекратяване на терапията. В случай че лечението е наложително, се препоръчва предпазване на частите от тялото, които се излагат на слънце или изкуствена UV-светлина.

#### ***Забележка***

Дългосрочното, продължително приложение на хидрохлоротиазид може да доведе до нарушение на водно-електролитния баланс, особено до хипокалиемия и хипонатремия, също до хипомагнезиемия, хипохлоремия и хиперкалциемия. Хипокалиемията води до развитие на тежки аритмии, особено *torsade de pointes*, с възможен летален изход.

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

#### **Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома**

Хидрохлоротиазид, който е сулфонамид, е свързан с идиосинкретични реакции, водещи до остра, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно, силно намаляване на зрителната острота, очна болка и обикновено се появява няколко часа до седмици от започването на приема. Нелекуване на острата закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрение.

Първичното лечение е чрез спиране на приема на хидрохлоротиазид, възможно най-бързо. Възможно е да е необходимо бързо медицинско или хирургично лечение, ако не се установи контрол върху вътречното налягане. Рисковите фактори за развитие на закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

#### **Немеланомен рак на кожата**

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдан повишен риск от немеланомен рак на кожата (HMPK) [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 HMPK.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от HMPK и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при появя 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 рисък 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 HMPK (вж. също точка 4.8).

Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **Педиатрична популация**

Библок Н филмирани таблетки не трябва да бъдат използвани при деца, тъй като библок Н съдържа бисопролол в педиатричната популация.



## **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-блокерите 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 верапамилов тип и в по-малка степен от дилтиаземов тип: отрицателно влияние върху контрактилността и атрио-вентрикуларното провеждане.

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

Клонидин: увеличен риск от "rebound хипертония", както и значително забавяне на сърдечния ритъм и понижена проводимост. Клонидин трябва да се спира до няколко дни след спиране на лечението с Библок Н филмирани таблетки. Тогава може да започне постепенно спиране на клонидин.

### **Антихипертензивни лекарствени продукти с централно действие**

Едновременната употреба с антихипертензивни лекарствени продукти с централно действие може да доведе до допълнително понижаване на сърдечния ритъм и на сърдечното изтласкване и до вазодилатация. Внезапното спиране може да повиши риска от "rebound хипертония".

Моноаминооксидазни инхибитори (освен МАО-В инхибитори): повишаване на антихипертензивния ефект на бета-блокерите, също рисък от хипертонични кризи.

Литий: Библок Н филмирани таблетки може да усили кардиотоксичния и невротоксичния ефект на лития чрез понижаване на 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:**

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

Едновременната употреба с други антихипертензивни лекарства или други лекарствени продукти с потенциал да понижават кръвното налягане могат да повишат риска от хипотония.

### **ACE инхибитори, Ангиотензин II рецепторни антагонисти**

Риск от значителен спад в кръвното налягане и/или остра бъбречна недостатъчност при започване на терапия с ACE инхибитори при пациенти с предшестващ натриев дефицит (особено при пациенти с бъбречна артериална стеноза).

Ако предшестваща диуретична терапия е довела до натриев дефицит, или спрете приема на диуретик 3 дни преди започване на терапията с ACE инхибитор или започнете с низки дози ACE инхибитора.

Клас I антиаритмични лекарствени продукти (напр. дизопирамидин, хинидин) може да засили ефекта върху времето за атриовентрикуларна проводимост и отрицателни инотропни ефекти.



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

**Неантиаритмични лекарствени продукти** могат да доведат до *torsades de pointes*.  
Хипокалиемия може да породи появата на *torsades de pointes*.

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

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, повишен рисък от брадикардия.

Резерпин,  $\alpha$ -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 за локално приложение (напр. капки за очи), имат адитивен ефект.

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

**Аnestетици:** смекчаване на рефлексна тахикардия и повишен рисък от хипотония.  
Продължителното бета-блокиране намалява риска от аритмия при въвеждане в анестезия и интубиране. Аnestезиологът трябва да бъде информиран, в случай на лечение с бета-блокер (напр. бисопролол)

**Дигиталисови гликозиди:** удължаване на времето за атриовентрикуларно провеждане. Ако възникне хипокалиемия и/или хипомагнезиемия по време на лечението с бисопролол/хидрохлоротиазид, 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 антихипертензивен ефект. Когато се назначава във високи дози, токсичните ефекти на салицилатите върху ЦНС могат да се засилят.

**Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС)**

НСПВС могат да понижат хипотензивния ефект.

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.

**Бета симпатикомиметици**

Комбинацията с бисопролол може да намали ефекта от двете активни вещества.

**Симпатикомиметици**, които активират едновременно бета- и алфа-адренорецепторите  
Комбинацията с бисопролол може да доведе до увеличване на кръвното налягане. Такива взаимодействия се считат за по-вероятни за неселективните бета блокери.

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

**Рифампицин:** възможно е слабо скъсяване на полуживота на бисопролол поради инхибиране на метаболизиращи ензими в черния дроб. Обикновено не се налага регулиране на дозата.



Ефектът от медикаменти понижаващи пикочната киселина може да бъде намален при съпътстващо назначение на Библок Н филмирани таблетки.

Калий-губещи лекарствени продукти могат да доведат до повишени загуби на калий. Ефектът на лекарствата, понижаващи нивата на пикочна киселина може да бъде отслабен при съвместно приложение с бисопролол/хидрохлоротиазид.

Ефектът на мускулни релаксанти, съдържащи куаре може да бъде засилен или удължен при съвместна употреба с Библок Н филмирани таблетки.

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

Холестирамин, холестипол: понижава абсорбцията на хидрохлоротиазид, който влиза в състава на Библок Н филмирани таблетки.

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

*Комбинации изискващи преценка:*

Мефлоквин: увеличен риск от брадикардия.

Ефектът от бисопролола/ хидрохлоротиазида може да се увеличи заради циметидин.

Холестирамин, колестипол

Понижават абсорбцията на съставката хидрохлоротиазид.

Кортикоステроиди: понижен антихипертензивен ефект.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

###### **Бисопролол**

Бисопролол има фармакологичен ефект, който може да причини увреждане на бременността и/или на плода/новороденото. Като цяло, бета-адренорецепторните блокери понижават плацентарната перфузия, което се свързва със забавяне на растежа, вътрешматочна смърт, аборт или преждевременно раждане. Възможни е появата на нежелани реакции при плода или новороденото (напр. хипогликемия и брадикардия). Ако е необходимо лечение с бета блокери, препоръчително е това да са бета1-селективни адренорецепторни блокери.

###### **Хидрохлоротиазид**

Налични са ограничени данни с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първия триместър. Проучванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му по време на втори и трети триместър може да наруши фето-плацентарната перфузия и може да причини в плода или новороденото иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или преекламсия поради риск от намален плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без положителен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременност, когато в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

##### Кърмене



Библок Н филмирани таблетки не тряба да се използват при кърмещи жени. Хидрохлоротиазид може да потисне образуването на кърма.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Библок Н филмирани таблетки няма или има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

В изследване на пациенти с коронарни сърдечни заболявания, бисопролол 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:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечести:  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$

Редки:  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$

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

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

##### Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота: Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином).

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

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

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.

Нечести: загуба на апетит

##### Психични нарушения

Нечести: депресия, нарушения на съня

Редки: кошмари, халюцинации

##### Нарушения на нервната система

Чести: виене на свят\*, главоболие\*

##### Нарушения на очите

Редки: Намалено образуване на сълзи (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

##### Сърдечни нарушения

Нечести: брадикардия, нарушения на атриовентрикуларната проводимост, влошаване на



сърдечната недостатъчност

#### Съдови нарушения

*Чести:* усещане за студ или вкочаненост на крайниците

*Нечести:* ортостатична хипотония

#### Респираторни, гръден и медиастинални нарушения

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

*Редки:* алергични ринит.

#### Стомашно-чревни нарушения

*Чести:* стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане, диария, запек

*Нечести:* болки в корема, панкреатит

#### Хепатобилиарни нарушения

*Редки:* хепатит, жълтеница

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Редки:* Реакции на свръхчувствителност, като сърбеж, зачервяване, обрив, фотосенсибилизация, пурпура и уртикария

*Много редки:* бета-блокерите могат да индуцират или да влошат подобен на псориазис обрив, алопеция или кожен лупус еритематозус

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

*Нечести:* Мускулна слабост и крампи.

#### Нарушения на възпроизвъдителната система и гърдата

*Редки:* импотенция

#### Общи нарушения и нарушения на мястото на прилагане

*Чести:* умора\*

*Нечести:* астения

*Много редки:* гръден болка

#### Лабораторни находки

*Нечести:* повишени стойности на амилаза, обратимо повишение на серумния креатинин и уреа

*Редки:* повишение на чернодробните ензими (ASAT, ALAT)

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

#### **\*\*Специална забележка:**

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

*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)
- остръ холецистит
- васкулит



- влошаване на налична миопия
- концентрации на серумния креатинин над  $159 \mu\text{mol/l}$  или напр. клирънс на креатинина  $\leq 30 \text{ ml/min}$ .

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изискава да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев”, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

#### *Симптоми на предозиране*

##### Бисопролол

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 прасеца), главоболие, тахикардия, хипотония и ортостатична дисрегулация, а също така и хемоконцентрация, гърчове, сънливост, летаргия, обърканост, циркуляторен 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 филмирани таблетки трябва да се преустанови незабавно.

В случай че приемът е станал наскоро може да се опита намаляване на системната резорбция на Библок Н филмирани таблетки, посредством мерките за елиминиране на първични токсини (provокиране 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  $\beta_2$ -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  
ATC код: C07B B07

#### Бисопролол

Бисопролол е бета-адренергичен блокер с интермедиерна позиция по отношение на липофилност/хидрофилност. Бисопролол притежава изразена  $\beta_1$ -селективност (кардиоселективност) без присъща симпатикомиметична активност (ISA) и без клинично значим мемраностабилизиращ ефект.

В зависимост от степента на симпатикусовия тонус, веществото понижава сърдечната честота и контрактилност, скоростта на провеждането през AV-възела и плазмената ренинова активност. Поради инхибиране на  $\beta_2$ -рецепторите бисопролол може да доведе до слабо повишаване на тонуса на гладките мускули.

#### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазида еベンзотиадиазинов 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). Салуретичният или диуретичният ефект на хидрохлоротиазид не се повлиява съществено поради ацидоза или алкалоза.

Скоростта на гломерулна филтрация първоначално слабо се повлиява. В хода на дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява екскрецията на калций през бъбречните тъкани, може да настъпи хиперкалциемия.



При пациенти с хипертония хидрохлоротиазид притежава антихипертензивен ефект. До този момент механизъмът 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 1.8 mg/100 ml) хидрохлоротиазид на практика е неефективен. При пациенти с бъбречен и АДХ-чувствителен безвкусен диабет хидрохлоротиазид притежава 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 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно  $\geq 50\ 000$  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 случаи 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 ( $\sim 25\ 000$  mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ( $\sim 100\ 000$  mg) (вж. също точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Бисопролол

**Бионаличност:**

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

След приема бисопролол 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%. Бисопролол може да се приема както на гладно така и с храна без каквато и да било промяна в абсорбцията. Бионаличността на бисопролол е еднаква и в двата случая.

### *Разпределение*

Бисопролол 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 бисопролол не е чувствителна на патофизиологично изменение на плазмените протеини, напр. повишени нива на  $\alpha_1$ -кисел гликопротеини.

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

### *Метаболизъм и екскреция*

Бисопролол 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*

Бисопролол 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  $0,5\text{--}1,1 \text{ l/kg}$ .

### *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 бъбречная функция. Максимални плазмени концентрации обичайно се достигат след 2-5 часа. При увредена бъбречная функция нараства и е приблизително 20 часа при пациенти с терминална бъбречная недостатъчност.

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

По време на конвенционалните изследвания за преклинична токсичност (изпитвания за хронична токсичност, мутагенен потенциал, генотоксичен и канцерогенен потенциал) бисопролол и хидрохлоротиазид не показват особен риск за хората. Подобно на другите бета-рецепторни блокери високи дози бисопролол причиняват токсични ефекти при бременни животни (намалено хранене и понижаване на телесното тегло) и ембриона/фетуса (повишен риск от.abort в късните срокове на бременността, понижено тегло при раждането, забавяне на физическото развитие до края на периода на лактация). Няма данни, обаче, нито бисопролол 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  
лактозаmonoхидрат  
макрогол 4000  
магнезиев стеарат (Ph.Eur.)  
силициев диоксид, колоиден безводен  
прежелатинизирано нишесте  
оцветител титанов диоксид (Е 171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**



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

#### **6.5      Данни за опаковката**

PVC/аклар-алуминиеви блистери и алуминий-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**

20100329

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

Дата на първо разрешаване: 20.05.2010

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 30.03.2016

### **10.     ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

10/2018

