

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bibloc HCT, 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu (*Bisoprololi fumaras*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorotiazidum*).

Substancja pomocnicza: 1,8 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, okrągłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Samoistne nadciśnienie tętnicze

Bibloc HCT, będący produktem złożonym o stałych dawkach, jest wskazany u pacjentów, u których nie można uzyskać odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą bisoprololu lub hydrochlorotiazydu stosowanych w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się indywidualne zwiększanie dawki poszczególnych składników produktu. W klinicznie uzasadnionych przypadkach można rozważyć przejście bezpośrednio od monoterapii do leczenia skojarzonego produktem leczniczym o stałych dawkach.

Zwykle stosowana dawka wynosi 5 mg bisoprololu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu jeden raz na dobę (co odpowiada 1 tabletkę powlekanej produktu Bibloc HCT).

Jeśli działanie hipotensyjne jest niewystarczające, dawkę można zwiększyć do 10 mg bisoprololu i 25 mg hydrochlorotiazydu jeden raz na dobę (co odpowiada 2 tabletkom powlekanyh Bibloc HCT).

Niewydolność nerek lub wątroby

W przypadkach zaburzeń czynności nerek lub wątroby zmniejsza się eliminacja hydrochlorotiazydu wchodzącego w skład produktu Bibloc HCT. W razie konieczności preferowanym produktem leczniczym jest Bibloc HCT 5/12,5 mg (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki na ogół nie jest konieczne (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Produktu Bibloc HCT nie należy stosować u dzieci ze względu na brak doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania i czas trwania leczenia

Tabletki powlekane należy przyjmować podczas śniadania. Tabletki należy połykać w całości, bez rozgryzania, popijając niewielką ilością płynu.

Po długotrwałym leczeniu produkt Bibloc HCT należy odstawiać stopniowo (dawkę należy zmniejszyć o połowę w ciągu 7 do 10 dni), zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, gdyż nagłe przerwanie leczenia może prowadzić do gwałtownego pogorszenia stanu klinicznego pacjenta (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Bibloc HCT jest przeciwwskazane w przypadku:

- nadwrażliwości na bisoprolol, hydrochlorotiazyd lub inne leki tiazydowe, na sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ostrej niewydolności serca lub podczas incydentów dekompensacji niewydolności serca wymagających stosowania dożylnych leków inotropowych
- wstrząsu kardiogennego
- bloku przedsionkowo-komorowego II° lub III° (bez rozrusznika serca)
- zespołu chorego węzła zatokowego
- bloku zatokowo-predsionkowego
- bradykardii poniżej 60 uderzeń/minutę przed rozpoczęciem leczenia
- ciężkiej astmy oskrzelowej lub ciężkiej przewlekłej choroby obturacyjnej płuc
- późnego stadium zarostowej choroby tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda
- nieleczzonego guza chromocłonnego (patrz punkt 4.4)
- kwasicy metabolicznej
- ciężkiej niewydolności nerek ze skąpomoczem lub bezmoczem (klirens kreatyniny <30 ml/min i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy >159 mikromola/l)
- ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek
- śpiączki i stanów przedśpiączkowych, ciężkich zaburzeń czynności wątroby
- hipokaliemii odpornej na leczenie
- ciężkiej hiponatremii
- hiperkalcemii
- dny moczanowej
- jednoczesnego przyjmowania floktafeniny lub sultoprydu (patrz punkt 4.5)
- II i III trymestru ciąży (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególnie staranna obserwacja lekarska jest konieczna w przypadku:

- niewydolności serca (u pacjentów ze stabilną, przewlekłą niewydolnością serca leczenie należy rozpoczynać od samego bisoprololu, zgodnie z zalecanym schematem stopniowego zwiększania dawki)
- skurczu oskrzeli (w przebiegu astmy oskrzelowej lub obturacyjnych chorób układu oddechowego)
- jednoczesnego podawania wziewnych leków znieczulających
- cukrzycy z dużymi wahaniami glikemii (możliwość maskowania objawów hipoglikemii)
- ścisłej głodówki
- trwającego leczenia odczulającego
- bloku przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia
- dławicy piersiowej Prinzmetala.
- choroby naczyń obwodowych (możliwość nasilenia dolegliwości, zwłaszcza na początku leczenia)
- hipowolemii
- zaburzeń czynności wątroby

W przypadku astmy oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorób płuc, które mogą przebiegać objawowo, należy podawać jednocześnie leki rozszerzające oskrzela. Sporadycznie u pacjentów z astmą może wystąpić zwiększenie oporów w drogach oddechowych, dlatego może być konieczne zwiększenie dawki beta-2-mimetyków.

Na skutek obecności hydrochlorotiazydu długotrwałe podawanie produktu Bibloc HCT może powodować zaburzenia równowagi elektrolitowej i wodnej, zwłaszcza hipokliemię i hiponatremię, a także hipomagnezemię, hipochloremię i hiperkalcemię.

Hipokaliemia sprzyja rozwojowi ciężkich zaburzeń rytmu serca, m.in. typu *torsade de pointes*, które mogą być śmiertelne.

Możliwe jest zaostrenie zasadowicy metabolicznej na skutek zaburzeń elektrolitowych.

Uzyskanie korzystnego działania tiazydowych leków moczopędnych możliwe jest wyłącznie w przypadku prawidłowej lub niemal prawidłowej czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy u dorosłych mniejsze niż 220 $\mu\text{mol/l}$). Przemijające zaburzenia czynności nerek nie mają znaczenia u pacjentów z prawidłową czynnością tego narządu, ale mogą pogorszyć istniejącą wcześniej niewydolność nerek.

Ścisłe przestrzeganie wszystkich przeciwwskazań jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku. Leczenie pacjentów w podeszłym wieku należy rozpoczynać od małej dawki i starannie monitorować ich stan kliniczny.

U pacjentów z hiperurykemią może się zwiększyć ryzyko napadów dny moczanowej. Dawkowanie należy dostosować do wartości stężenia kwasu moczowego w osoczu.

Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, bisoprolol może zwiększać wrażliwość na alergenry i nasilać przebieg reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje oczekiwany efekt terapeutyczny.

U pacjentów z istniejącą łuszczyką lub łuszczyką w wywiadzie można zastosować leki beta-adrenolityczne (np. bisoprolol) jedynie po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

U pacjentów z guzem chromochłonnym nie wolno stosować beta-adrenolityków (np. bisoprololu) bez uprzedniego zastosowania leku blokującego receptory alfa-adrenergiczne.

Leczenie lekami beta-adrenolitycznymi (np. bisoprololem) może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Leczenia lekami beta-adrenolitycznymi (np. bisoprololem) nie należy przerywać w sposób nagły bez ścisłych wskazań (dalsze informacje, patrz punkt 4.2).

U pacjentów z kamicią żółciową opisywano przypadki ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego.

Sportowców należy uprzedzić, że produkt leczniczy zawiera substancję czynną, która może dawać dodatni wynik testu antydopingowego.

Bisoprolol może zmniejszyć wydzielanie łez, o czym należy uprzedzić pacjentów używających soczewek kontaktowych..

Nadwrażliwość na światło

Rzadko po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych występowały reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja taka wystąpi podczas leczenia, zaleca się odstawienie leku. Jeśli jednak leczenie jest konieczne, należy ochronić ekspozowane części ciała przed słońcem lub sztucznym promieniowaniem UV.

Uwaga

Podczas długotrwałego leczenia produktem Bibloc HCT należy regularnie kontrolować stężenie elektrolitów (zwłaszcza potasu, sodu i wapnia), kreatyniny i mocznika, lipidów (cholesterolu i triglicerydów), kwasu moczowego oraz glukozy we krwi.

Podczas stosowania produktu Bibloc HCT pacjenci powinni wypijać odpowiednie ilości płynów oraz, ze względu na zwiększoną utratę potasu, spożywać pokarmy bogate w potas (np. banany, warzywa, orzechy). Utratę potasu można ograniczyć lub jej zapobiec stosując jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas.

Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego preparatu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Informacje ogólne

Należy pamiętać, że zmniejszone stężenie potasu w surowicy może mieć wpływ na działanie niektórych produktów leczniczych.

Leczenie skojarzone przeciwwskazane:

Floktafenina: leki beta-adrenolityczne mogą osłabiać kompensacyjne reakcje sercowo-naczyniowe związane ze wstrząsem lub niedociśnieniem tętniczym wywołanym przez floktafeninę (patrz punkt 4.3).

Sultopryd: zwiększone ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3).

Leczenie skojarzone nie zalecane:

Antagoniści wapnia typu werapamilu i w mniejszym stopniu typu diltiazemu: ujemny wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego i przewodnictwo przedsionkowo-komorowe. Dożylne podanie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykami może powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze i blok przedsionkowo-komorowy.

Klonidyna: zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego „z odbicia”, nadmiernego zwolnienia czynności serca i opóźnionego przewodnictwa. Leczenie klonidyną wolno przerwać jedynie po upływie kilku dni od odstawienia produktu Bibloc HCT. Po tym czasie należy stopniowo odstawiać klonidynę.

Inhibitory monoaminoooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B): zwiększenie działania przeciwnadciśnieniowego leków beta-adrenolitycznych oraz ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

Lit: produkt Bibloc HCT może nasilić kardi toksyczne i neurotoksyczne działanie litu przez zmniejszenie jego wydalania.

Produkty lecznicze nie zaliczane do przeciwaritmicznych, które mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*: astemizol, dożylna erytromycyna, halofantryna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna i winkamycyna. W przypadkach hipokaliemii należy stosować leku, które nie wywołują zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*.

Leczenie skojarzone wymagające ostrożności

Leki z grupy antagonistów wapnia typu dihydropirydyny (np. nifedypina): zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku leczenia. Jednoczesne stosowanie z lekami beta-adrenolitycznymi może prowadzić do niewydolności serca u pacjentów z utajoną postacią choroby.

Inhibitory ACE (np. kaptopryl, enalapryl): możliwość nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego na początku leczenia

Leki przeciwaritmiczne klasy I (np. dyzopiramid, chinidyna): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększenie ujemnego działania inotropowego.

Leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron): możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Niektóre leki przeciwaritmiczne mogą wywoływać zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*: leki klasy IA (chinidyna, dyzopiramid), amiodaron i sotalol. Należy unikać i, w razie konieczności, wyrównać hipokaliemię. Należy monitorować odstęp QT. W przypadku zaburzeń typu *torsade de pointes* nie należy podawać leków przeciwaritmicznych, lecz zastosować rozrusznik serca.

Leki parasympatykomimetyczne (w tym takryna): możliwość wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Rezerpina, alfa-metylodopa lub guanfacyna mogą spowodować nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego i zwolnienie częstości tętna lub opóźnienie przewodnictwa.

Działanie innych leków beta-adrenolitycznych (również zawartych w kroplach ocznych) może się sumować z układowym działaniem bisoprololu.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe: nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi. Zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych może maskować objawy hipoglikemii.

Leki stosowane do znieczulenia ogólnego: osłabienie odruchowej tachykardii i zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego. Ciągła blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko zaburzeń rytmu serca podczas wprowadzania do znieczulenia i intubacji. Należy poinformować anestezjologa o leczeniu jakimkolwiek beta-adrenolitykiem (np. bisoprololem).

Glikozydy naparstnicy: wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Jeśli podczas stosowania produktu Bibloc HCT wystąpi hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia, mięsień sercowy może być bardziej wrażliwy na glikozydy naparstnicy, co może skutkować zwiększeniem ich działania oraz nasileniem działań niepożądanych.

Inhibitory syntezy prostaglandyn: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Stosowanie salicylanów w dużych dawkach może spowodować nasilenie ich toksycznego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy.

Jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych pacjentom z hipowolemią może spowodować ostrą niewydolność nerek.

Pochodne ergotaminy: nasilenie zaburzeń krążenia obwodowego.

Sympatykomimetyki: skojarzone stosowanie z bisoprololem może osłabiać działanie obydwu leków. W przypadku leczenia reakcji alergicznych może być konieczne podanie większej dawki adrenaliny.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny i leki przeciwnadciśnieniowe: nasilenie działania hipotensyjnego.

Ryfampicyna: niewielkie skrócenie okresu półtrwania bisoprololu, prawdopodobnie na skutek indukcji enzymów biorących udział w metabolizmie wątrobowym. Dostosowanie dawki nie jest zazwyczaj konieczne.

Jednocześnie stosowany produkt Bibloc HCT może osłabiać działanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego.

Jednoczesne stosowanie produktu Bibloc HCT i glukokortykoidów, ACTH, karbenoksolonu, amfoterycyny B, furosemidu lub leków przeczyszczających może prowadzić do zwiększonej utraty potasu.

Działanie leków zwiótczających mięśnie z grupy pochodnych kurary może się zwiększać lub wydłużać pod wpływem jednoczesnego stosowania z produktem Bibloc HCT.

W przypadku stosowania cytostatyków (np. cyklofosfamidu, fluorouracylu, metotreksatu) można spodziewać się nasilonego działania mielotoksycznego.

Kolestyramina, kolestypol: zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu, będącego składnikiem produktu Bibloc HCT.

Metylodopa: opisywano pojedyncze przypadki hemolizy spowodowanej wytwarzaniem przeciwciał przeciwko hydrochlorotiazydowi.

Leczenie skojarzone do rozważenia

Meflochina: zwiększone ryzyko bradykardii.

Działanie produktu Bibloc HCT może się nasilić pod wpływem cymetydyny.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Ten produkt leczniczy zawiera w swoim składzie tiazydowy lek moczopędny. Stosowanie leku złożonego, zawierającego bisoprolol z hydrochlorotiazydem w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane, a w pierwszym trymestrze nie jest zalecane.

Badania bisoprololu przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego.

Wyniki przeprowadzonych dotychczas, dobrze kontrolowanych badań prospektywnych z zastosowaniem niektórych leków beta-adrenolitycznych nie wykazały żadnych wad wrodzonych noworodków. U noworodków, których matki otrzymywały leki beta-adrenolityczne, aktywność beta-adrenolityczna utrzymuje się przez kilka dni po urodzeniu i może spowodować bradykardię, zahamowanie czynności oddechowej i hipoglikemię, w większości przypadków bez następstw klinicznych. Mimo to może wystąpić niewydolność serca, wymagająca leczenia w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy unikać podawania środków zwiększających objętość osocza ze względu na ryzyko ostrego obrzęku płuc.

Leki moczopędne mogą powodować zwiększenie niedokrwienia płodowo-łożyskowego z ryzykiem niedożywienia płodu. Opisywano rzadkie przypadki ciężkiej małopłytkowości u noworodków.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obrzęków związanych z ciążą ani stanu (przed)śpiączkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i zmniejszenia przepływu krwi przez łożysko bez uzyskania korzystnego wpływu na chorobę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bisoprolol przenika do mleka kobiecego. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego, dlatego produktu leczniczego nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Nie oceniało ryzyka związanego z wpływem bisoprololu na hipoglikemię i bradykardię u niemowląt karmionych piersią. Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać lub nawet hamować laktację, wywoływać działania niepożądane (hipokaliemia), hemolizę (niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, G-6PD) i reakcje nadwrażliwości wynikające z właściwości sulfonamidowych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt Bibloc HCT nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

W badaniu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bisoprolol nie upośledzał zdolności prowadzenia pojazdów. Ponieważ jednak osobnicze reakcje na lek mogą się różnić, istnieje możliwość zaburzeń zdolności prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy to uwzględnić zwłaszcza na początku leczenia, podczas zmiany produktu na inny oraz w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane oceniono na podstawie częstości ich występowania:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100 - < 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\,000 - < 1/1000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10000$, z pojedynczymi przypadkami włącznie

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia, małopłytkowość

Bardzo rzadko: agranulocytoza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie stężenia triglicerydów i cholesterolu, hiperglikemia i glukozuria, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowo-wodnej (zwłaszcza hipokaliemia i hiponatremia oraz hipomagnezemia i hipochloremia, a także hiperkalcemia), kwasica metaboliczna

Zaburzenia układu nerwowego

Często: uczucie zmęczenia*, wyczerpanie*, zawroty głowy*, ból głowy*

Niezbyt często: zaburzenia snu, depresja

Rzadko: koszmary senne, omamy

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszone wydzielanie łez (co trzeba wziąć pod uwagę u osób stosujących soczewki kontaktowe), zaburzenia widzenia

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Często: uczucie ziębnienia lub drętwienia kończyn

Niezbyt często: bradykardia, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zaostrzenie niewydolności serca, niedociśnienie ortostatyczne

Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie

Rzadko: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, zaparcie

Niezbyt często: utrata łaknienia, ból brzucha, zwiększenie aktywności amylazy, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), zapalenie wątroby, żółtaczką

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie skóry twarzy, wysypka, nadwrażliwość na światło, plamica, pokrzywka)

Bardzo rzadko: leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać łuszczycę, zaostrzać objawy istniejącej choroby lub powodować wykwity łuszczycopodobne, łysienie lub skórny toczень rumieniowaty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie i kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: odwracalne zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: impotencja

- * Wymienione objawy występują głównie na początku leczenia, są na ogół lekkie i zazwyczaj ustępują w ciągu 1 do 2 tygodni.

Uwaga:

Objawy kliniczne hipokaliemii: uczucie zmęczenia, wyczerpania, osłabienie mięśni, mrowienie, niedowłady, apatia, osłabienie mięśni gładkich z towarzyszącym zaparciem, wzdęcie, zaburzenia rytmu serca, porażenna niedrożność jelit, zaburzenia świadomości, śpiączka i zmiany w zapisie EKG.

Leczenie trzeba przerwać w przypadku:

- opornych na leczenie zaburzeń równowagi elektrolitowej
- zaburzeń regulacji ortostatycznej
- reakcji nadwrażliwości
- nasilonych zaburzeń żołądka i jelit
- zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego
- zapalenia trzustki
- zmian w morfologii krwi (niedokrwistości, leukopenii, małopłytkowości)
- ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego
- zapalenia naczyń
- nasilenia krótkowzroczności
- stężenia kreatyniny większego niż 159 mikromoli/l lub klirensu kreatyniny ≤ 30 ml/min.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Bisoprolol

Obraz kliniczny stanowią głównie objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego i ośrodkowego układu nerwowego, w zależności od stopnia intoksykacji. Przedawkowanie może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego, bradykardii (do zatrzymania serca włącznie), niewydolności serca i wstrząsu kardiogennego. Ponadto mogą występować trudności w oddychaniu, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i sporadycznie uogólnione napady drgawkowe.

Hydrochlorotiazyd

Obraz kliniczny ostrego lub przewlekłego przedawkowania zależy od stopnia utraty płynów i elektrolitów.

W przypadku znacznego ubytku płynów i sodu przedawkowanie może powodować uczucie pragnienia, osłabienie i zawroty głowy, bóle i kurcze mięśni (np. kurcze łydek), bóle głowy, tachykardię, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia regulacji ortostatycznej, a także zagęszczenie krwi, drgawki, senność, ospałość, splątanie, zapaść krążeniową oraz ostrą niewydolność nerek w wyniku odwodnienia i hipowolemii.

Na skutek hipokaliemii może występować uczucie zmęczenia, osłabienie mięśni, parestezje, niedowłady, apatia, wzdęcie, zaparcie lub zaburzenia rytmu serca. Znaczna utrata potasu może prowadzić do niedrożności porażennej jelit lub zaburzeń świadomości aż do wstrząsu hipokaliemicznego włącznie.

Leczenie w przypadku przedawkowania

Jeśli wystąpią objawy przedawkowania albo jeśli nastąpi alarmujące zmniejszenie częstości pracy serca i (lub) ciśnienia tętniczego, leczenie produktem Bibloc HCT należy niezwłocznie przerwać.

Jeśli od przyjęcia leku minęło niewiele czasu, można spróbować zmniejszyć przenikanie substancji czynnych produktu Bibloc HCT do krążenia ogólnego. W tym celu można zastosować metody pierwotnej eliminacji toksyn (wywołanie wymiotów, płukanie żołądka) lub metody zmniejszające wchłanianie (węgiel lekarski).

Oprócz monitorowania parametrów czynności życiowych należy również kontrolować równowagę wodno-elektrolitową, kwasowo-zasadową, glikemię oraz stężenie substancji wydalaných głównie w moczu. Kontrola tych parametrów powinna być prowadzona w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. W razie konieczności należy wyrównywać ewentualne zaburzenia.

Następujące leki mogą być podane jako odtrutka:

atropina: 0,5 do 2,0 mg w szybkim wstrzyknięciu dożylnym

glukagon: początkowo 1 do 10 mg dożylnie, a następnie 2 do 2,5 mg na godzinę w ciągłej infuzji

sympatykomimetyki w zależności od masy ciała i skutku działania

dopomina, dobutamina, orcyprenalina i adrenalina

W przypadku bradykardii opornej na leczenie należy tymczasowo zastosować rozrusznik serca.

W przypadku skurczu oskrzeli należy podać beta-2-sympatykomimetyki w aerozolu (jeśli działanie jest niewystarczające, również dożylnie) lub aminofilinę dożylnie.

W przypadku uogólnionych napadów drgawkowych zalecane jest podawanie diazepam w powolnej infuzji.

W przypadku hipowolemii: uzupełnienie objętości osocza

W przypadku hipokaliemii: uzupełnienie potasu

W przypadku zapaści krążeniowej: pozycja przeciwwstrząsowa, w razie konieczności leczenie przeciwwstrząsowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Lek przeciwnadciśnieniowy

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki β -adrenolityczne selektywne w połączeniach z tiazydami

Kod ATC: C07BB07

Bisoprolol

Bisoprolol jest lekiem beta-adrenolitycznym o właściwościach pośrednich między lipo- i hydrofilnością. Bisoprolol wykazuje znaczną wybiórczość działania wobec receptorów

beta-1-adrenergicznych (kardioselektywność) bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i klinicznie istotnego działania stabilizującego błonę komórkową. W zależności od napięcia układu współczulnego bisoprolol zmniejsza częstość akcji serca i kurczliwość, szybkość przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz aktywność reninową osocza. Ze względu na hamujące działanie na receptory beta-2-adrenergiczne bisoprolol może nieznacznie zwiększać napięcie mięśni gładkich.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest pochodną benzotiadiazyny, której głównym działaniem jest zwiększenie wydalania elektrolitów i wtórne zwiększenie diurezy z powodu przenikania wody na zasadzie osmozy.

Hydrochlorotiazyd hamuje wchłanianie sodu przede wszystkim w kanalikule dalszym. Maksymalne wydalanie może osiągać wartość około 15% ilości sodu filtrowanego w kłębuszkach nerkowych. Wielkość wydalania chlorków w przybliżeniu odpowiada wielkości wydalania sodu.

W wyniku działania hydrochlorotiazylu zwiększa się również wydalanie potasu. Zależy to głównie od wydalania potasu w kanalikule dalszym i zbiorczym (zwiększona wymiana jonów sodowych i potasowych). Występowanie kwasicy lub zasadowicy nie wpływa istotnie na działanie sokopędne lub moczopędne hydrochlorotiazylu.

Początkowo wpływ na przesączanie kłębuszkowe jest niewielki. Podczas długotrwałego leczenia hydrochlorotiazylem zmniejsza się wydalanie wapnia przez nerki, co może prowadzić do hiperkalcemii.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym hydrochlorotiazyl wykazuje działanie hipotensyjne. Mechanizm działania nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Dyskutuje się między innymi znaczenie zmniejszenia przez hydrochlorotiazyl napięcia naczyń, spowodowanego zmniejszeniem stężenia sodu w ścianie naczyniowej i wynikającym stąd osłabieniem reakcji na noradrenalinę.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min i (lub) stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 1,8 mg/100 ml) hydrochlorotiazyl jest w zasadzie nieskuteczny. U pacjentów z moczówką prostą (nerkową i wrażliwą na ADH) hydrochlorotiazyl hamuje diurezę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bisoprolol

Biodostępność:

Biodostępność bisoprololu w postaci tabletek powlekanych wynosi około 90%.

Po przyjęciu tabletki bisoprolol wchłania się prawie całkowicie (>90%). W procesie pierwszego przejścia przez wątrobę maksymalnie 10% dawki podlega inaktywacji na drodze przemian metabolicznych. Ze względu na duży stopień wchłaniania i niewielki efekt pierwszego przejścia, całkowita biodostępność wynosi 88%. Bisoprolol może być przyjmowany zarówno na czczo, jak i podczas śniadania bez żadnych zmian w procesie wchłaniania. Biodostępność bisoprololu jest w obu przypadkach taka sama.

Dystrybucja

Bisoprolol jest w 30% związany z białkami osocza.

Z tego względu nie występują interakcje z innymi lekami polegające na wypieraniu ich z połączeń z białkami osocza. Patofizjologiczne zmiany składu białek osocza (np. zwiększenie stężenia kwaśnych alfa-1-glikoprotein) nie wpływają na farmakokinetykę bisoprololu.

Jako substancja umiarkowanie lipofilna bisoprolol charakteryzuje się średnią objętością dystrybucji przy niewielkim stopniu wiązania z białkami. Dokładne wyniki oznaczeń po podaniu dożylnym wynosiły 226 ± 11 l ($x \pm \text{SEM}$).

Metabolizm i wydalanie

Bisoprolol jest wydany z osocza dwiema drogami o jednakowej wydajności. Lek jest w połowie przekształcany do nieaktywnych metabolitów w wątrobie, a w połowie wydany przez nerki w postaci niezmienionej.

Okres półtrwania w fazie eliminacji

Okres półtrwania bisoprololu w fazie eliminacji z osocza wynosi 10 do 12 godzin.

Maksymalne stężenia w osoczu uzyskiwane są w ciągu 1 do 3 godzin po podaniu.

Hydrochlorotiazyd

Biodostępność:

Po podaniu doustnym hydrochlorotiazyd wchłania się z przewodu pokarmowego w około 80%.

Biodostępność ogólnoustrojowa wynosi $71 \pm 15\%$.

Dystrybucja

Wiązanie hydrochlorotiazynu z białkami osocza wynosi 64%. Względna objętość dystrybucji wynosi 0,5 do 1,1 l/kg.

Metabolizm i wydalanie

U zdrowych osób hydrochlorotiazyd jest wydany w ponad 95% w postaci niezmienionej przez nerki.

Okres półtrwania w fazie eliminacji

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 2,5 godziny w przypadku prawidłowej czynności nerek.

Maksymalne stężenia w osoczu uzyskiwane są najczęściej po upływie 2 do 5 godzin. Czas ten wydłuża się w przypadku zaburzeń czynności nerek i wynosi około 20 godzin u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Działanie moczopędne występuje po upływie 1 do 2 godzin. Czas trwania działania moczopędnego wynosi od 10 do 12 godzin w zależności od dawki. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się do 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W konwencjonalnych nieklinicznych badaniach toksykologicznych (dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, potencjalnego działania mutagennego, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego) nie stwierdzono szczególnego zagrożenia dla ludzi po zastosowaniu bisoprololu i hydrochlorotiazynu. Podobnie jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, duże dawki bisoprololu działały toksycznie na ciężarne samice (zmniejszone przyjmowanie pokarmu i zmniejszenie masy ciała) oraz zarodki lub płody (zwiększone ryzyko późnych poronień, zmniejszenie urodzeniowej masy ciała, opóźnienie rozwoju fizycznego do końca okresu laktacji). Nie było jednak dowodów wskazujących na możliwość działania teratogennego bisoprololu lub hydrochlorotiazynu. Łączne zastosowanie obu substancji czynnych nie zwiększało toksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Krospowidon

Wapnia wodorofosforan bezwodny

Otoczka

Laktoza jednowodna
Makrogl 4000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium
Opakowania zawierają 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 i 100 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**