

Фармацевтичен производител:

ALIUD PHARMA

Bisoplus AL  
Бисоплюс АЛ

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА BISOPLUS AL

SPC

1. Име на лекарствения продукт  
Bisoplus AL 5/12,5  
Бисоплюс АЛ 5/12,5

Bisoplus AL 10/25  
Бисоплюс АЛ 10/25

Лекарствено вещество: Bisoprolol fumarate / Hydrochlorothiazide

2. Количествен и качествен състав

лекарствено вещество:

Bisoplus AL 5/12,5

Всяка таблетка съдържа: 5 mg bisoprolol fumarate (еквивалентен на 4,24 mg bisoprolol)  
12,5 mg hydrochlorothiazide

Bisoplus AL 10/25

Всяка таблетка съдържа: 10 mg bisoprolol fumarate (еквивалентен на 8,49 mg bisoprolol)  
25 mg hydrochlorothiazide

За помощните вещества – виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

филмирани таблетки

Bisoplus AL 5/12,5

Розови до червени, кръгли, биконвексни филмирани таблетки. Релефен отпечатък “В-Н” и “5-12”, с делителна черта от двете страни.

Bisoplus AL 10/25

Червени, кръгли, биконвексни филмирани таблетки. Релефен отпечатък “В-Н” и “10-25”, с делителна черта от двете страни.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Есенциална хипертония

Лекарствената комбинация е показана при пациенти, при които контролът на кръвното налягане не е адекватен при използване на bisoprolol fumarate и hydrochlorothiazide самостоятелно.

4.2. Дозирание и начин на употреба

Фиксираната дозова комбинация (5 mg bisoprolol fumarate/12,5 mg hydrochlorothiazide или 10 mg bisoprolol fumarate/25 mg hydrochlorothiazide) може да се прилага при пациенти, чието

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към И-12804, разрешение за употреба № И-12802/11.04.06.	
693/28.03.06	Мерц



кръвно налягане не се контролира адекватно при използване самостоятелно на bisoprolol (5, респ. 10 mg) и hydrochlorothiazide (12,5, респ. 25 mg.).

Препоръчва се индивидуално дозиране с отделните съставки. Ако клинично е по-подходящо, може да се премине от монотерапия към фиксирана комбинация.

#### Пациенти в напреднала възраст

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

#### Бъбречна и чернодробна недостатъчност

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

При едновременно отклонение на бъбречната и чернодробна функция елиминирането на компонента hydrochlorothiazide от комбинацията bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide е намалено, поради което се предпочита по-ниско дозиране (виж 4.4).

#### Деца под 12 години и юноши

Липсва опит в педиатрията с bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide, поради това използването на тази комбинация не се препоръчва.

#### Начин на прилагане и продължителност на лечението

Филмираните таблетки трябва да се приемат цели, с малко течност на закуска.

След продължително лечение - в частност при наличие на исхемична болест на сърцето - bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide трябва да се спира постепенно (половината от дозата за 7-10 дни), т.к. внезапното спиране може да доведе до остро влошаване на състоянието на пациента.

### **4.3. Противопоказания**

- свръхчувствителност към hydrochlorothiazide и други тиазиди, сулфонамиди, bisoprolol или към някоя от съставките на лекарството
- остра сърдечна недостатъчност или при декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща интравенозно инотропно лечение
- кардиогенен шок
- 2 или 3 степен AV блок (без пейс мейкър)
- Sick sinus - синдром
- синоатриален блок
- брадикардия с по-малко от 60 удара/мин преди лечението
- късен стадий на периферна артериална оклузивна болест и синдром на Raynaud
- тежка бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест
- метаболитна ацидоза
- рефракторна хипокалиемия
- тежка хипонатриемия
- хиперкалциемия
- тежка бъбречна недостатъчност с олигурия или анурия (креатининов клирънс < 30 ml/min и/или серумен креатинин > 1,8 mg/100 ml)
- остър гломерулонефрит



- тежка чернодробна недостатъчност, включително чернодробна прекома и кома
- нелекуван феохромоцитом (виж 4.4)
- подагра
- бременност (виж 4.6)
- кърмене (виж 4.6)
- едновременен прием на floctafenine и sultopride (виж 4.5)

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Внимателно наблюдение се изисква при:

- сърдечна недостатъчност (при пациенти, които едновременно имат и стабилна хронична сърдечна недостатъчност е необходимо лечението да започне като монотерапия с bisoprolol fumarate, прилагайки специална фаза на адаптиране на дозата)
- бронхоспазъм (бронхиална астма, обструктивни заболявания на дихателните пътища)
- едновременно лечение с инхалационни анестетици
- Diabetes mellitus показващ широки отклонения в стойностите на кръвната захар, симптомите на хипогликемия могат да са маскирани
- стриктно постене
- при десенсибилизиране
- AV блок - I степен
- Prinzmetal-ангина
- периферна артериална оклузивна болест (възможно е усилване на оплакванията, особено в началото на лечението)
- хиповолемия
- отклонения в чернодробната функция

При бронхиална астма или друга хронична обструктивна белодробна болест, която може да причини симптоми, трябва едновременно да се прилага и бронходилатиращо лечение. Понякога при астматично болни пациенти е възможна резистентност на дихателните пътища, поради което дозата на  $\beta$ 2-стимуланти може да се увеличи.

Наличието на hydrochlorothiazide при продължително лечение с bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide може да доведе до нарушение на водно-електролитното равновесие и по-специално до хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хипохлоремия, както и до хиперкалциемия.

Хипокалиемията улеснява развитието на тежки аритмии, в частност torsade de points, който може да е фатален.

Метаболитна алкалоза може да се влоши поради нарушение на водно-електролитното равновесие.

Както другите бета блокери, bisoprolol може да увеличи чувствителността към алергени, както и тежестта на анафилактичните реакции да се увеличи. Адреналин не показва винаги очаквания терапевтичен ефект.

Пациенти с псориазис или с анамнеза за псориазис трябва да използват бета блокери (напр. bisoprolol) само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Пациенти с феохромоцитом могат да използват бета блокери (напр. bisoprolol) едва след алфа рецепторна блокада.



При лечение с бета блокери (напр. bisoprolol) симптомите на тиреотоксикоза могат да се маскират.

Лечение с бета блокери (напр. bisoprolol) не трябва внезапно да се спира без ясни индикации. За повече информация виж 4.2.

При пациенти с холелитиаза е съобщено за остри холецистити.

#### *Забележка*

По време на продължително лечение с bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide е необходимо регулярно да се контролират серумните електролити (по-специално калий, натрий, калций) креатинина и уреята, серумните липиди (холестерол и триглицериди), пикочната киселина, както и кръвната захар.

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

## 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

### Обща информация

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

### Противопоказани комбинации

*Floctafenine*: Bisoprolol може да инхибира компенсаторната сърдечно-съдова реакция към floctafenine-индуцирана хипотония или шок.

*Sultopride*: едновременното приемане с bisoprolol може да доведе до увеличен риск от вентрикуларна аритмия.

### Комбинации, които не се препоръчват

*Калциеви антагонисти като верапамил и по-малко дилтиазем*: 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.

*Clonidine*: Увеличен риск от “rebound хипертония”, както и значително намаляване на сърдечната честота и проводимост. Необходимо е clonidine да бъде спряно, ако няколко дни преди това е спряно лечението с bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide. Едва тогава може да започне постепенното изключване на clonidine.

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

*Литий*: Bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide може да усилва кардиотоксичното и невротоксично действие поради намалено излъчване на литий.

*Неантиаритмични лекарствени продукти, които могат да индуцират torsade de pointes*: astemizole, i.v. erythromycin, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine. В



случай на хипокалиемия трябва да се прилагат лекарствени продукти, които не могат да причинят torsade de pointes.

Комбинации, които трябва да се прилагат с внимание:

*Калциеви антагонисти, като дихидропиридинови деривати (напр. нифедипин):* Увеличен риск от хипотония, особено в началото на лечението. При пациенти с латентна сърдечна недостатъчност, едновременното лечение с бета блокери може да доведе до сърдечна недостатъчност.

*АСЕ инхибитори (напр. каптоприл, еналаприл):* риск от силно спадане на кръвното налягане, особено в началото на лечението.

*Клас-I антиаритмични лекарствени продукти (напр. дизопирамид, хинидин):* възможно е усилване на ефекта върху времето на атриалната проводимост и увеличаване на негативния инотропен ефект.

*Клас-III антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон):* възможно е усилване на ефекта върху времето на атриалната проводимост.

*Някои антиаритмични лекарствени продукти могат да предизвикат torsade de pointes:* Клас IA лекарствени продукти (дизопирамид, хинидин), амиодарон, соталол. Трябва да се предотврати хипокалиемия и ако е необходимо да се коригира. QT интервала трябва да се следи. В случай на torsade de pointes не трябва да се дават антиаритмици (електрически пейсинг).

*Парасимпатикомиметици (включително такрин):* може да се увеличи времето на атрио-вентрикуларната проводимост.

*Reserpine, alpha-methyldopa, guanfacine или clonidine* могат да доведат до силно спадане на кръвното налягане, сърдечната честота или да забавят сърдечната проводимост.

*Други бета блокери, вкл. капки за очи,* имат адитивен ефект.

*Инсулин или други противодиабетни лекарствени продукти:* увеличават ефекта на понижаване на кръвната захар. Блокирането на бета адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.

*Анестетици:* отслабване на рефлексната тахикардия и увеличаване на риска от хипотония. Продължаването на бета блокадата намалява риска от аритмия по време на въвеждане на наркоза и интубация. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациента получава бета блокери.

*Дигиталисови гликозиди:* удължаване времето на атрио-вентрикуларната проводимост. При хипокалиемия и/или хипомагнезиемия, развита по време на лечение с bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide, сърдечният мускул може да покаже увеличена чувствителност към сърдечни гликозиди, което да доведе до потенциране на техните ефекти и нежелани лекарствени реакции.

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



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

*Ерготаминови деривати*: периферни циркулационни смущения.

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

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

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

Ефектът на лекарствени продукти, *понижаващи пикочната киселина* може да се удължи при едновременното прилагане на bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide.

Едновременното прилагане на bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide и *глюкокортикоиди, АСТН, carbenoxolone, amphotericin B, furosemide или лаксативи* може да предизвика увеличаване загубата на калий.

Ефектът на *миорелаксанти от тип-кураре* може да се увеличи или удължи от bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide.

*Цитостатици (cyclophosphamide, fluorouracil, methotrexate)*: трябва да се очаква увеличена токсичност върху костния мозък.

*Cholestyramine, colestipol*: намаляват абсорбцията на hydrochlorothiazide от комбинирания лекарствен продукт bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide.

*Methyldopa*: хемолиза, дължаща се на формиране на антитела към hydrochlorothiazide са описани в изолирани случаи.

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

Комбинации, изискващи обсъждане

*Mefloquine*: увеличен риск от брадикардия.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност

Употребата на bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide е противопоказана по време на бременност. Бетаблокери могат да причинят брадикардия, хипогликемия и хипотония при фетуса или новороденото. Hydrochlorothiazide може да причини тромбоза при новороденото.



### Кърмене

Bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide не трябва да се използва по време на кърмене, т.к. hydrochlorothiazide, а вероятно и bisoprolol се екскретират през майчиното мляко. Hydrochlorothiazide може да инхибира продукцията на майчино мляко.

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

Bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide нямат или имат незначителен ефект върху способността за шофиране и управление на машини.

При проучване при пациенти с коронарно сърдечно заболяване bisoprolol не намалява способността за шофиране. Обаче, поради индивидуални отклонения в реакциите към лекарствения продукт, способността за шофиране и управление на машини може да бъде намалена. Това трябва да се има предвид отчасти, особено в началото на лечението, промяна в лечението, както и при комбиниране с алкохол.

### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

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

	Чести (> 1 % и < 10 %)	Нечести (> 0.1 % и < 1 %)	Редки (> 0.01 % и < 0.1 %)	Много редки (< 0.01 %)
Смущения в кръвната и лимфна система			<ul style="list-style-type: none"><li>• левкопения</li><li>• тромбоцитопения</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• агранулоцитоза</li></ul>
Смущения в метаболизма и храненето	<ul style="list-style-type: none"><li>• увеличени триглицериди и холестерол</li><li>• хипергликемия и глюкозурия</li><li>• хиперурикемия</li><li>• нарушения в съдържанието на течности и електролити (особено хипокалиемия и хипонатриемия, водещи до хипомагнезиемия и хипохлоремия, както и хиперкалциемия)</li><li>• метаболитна</li></ul>			



	алкалоза			
Смущения в нервната система	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отпадналост *</li> <li>• умора*</li> <li>• световъртеж*</li> <li>• главоболие*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушения в съня</li> <li>• депресия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кошмари</li> <li>• халюцинации</li> </ul>	
Очни смущения			<ul style="list-style-type: none"> <li>• намалено сълзоотделяне (да се има предвид при носене на контактни лещи)</li> <li>• нарушения в зрението</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• конюнктивити</li> </ul>
Нарушения от страна на ушите и лабиринта			<ul style="list-style-type: none"> <li>• намален слух</li> </ul>	
Сърдечни смущения		<ul style="list-style-type: none"> <li>• брадикардия</li> <li>• нарушения в AV-проводимостта</li> <li>• влошаване на сърдечната недостатъчност</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• гръдна болка</li> </ul>
Васкуларни смущения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• чувство на студ и изтръпналост на крайниците</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ортостатична хипотония</li> </ul>		
Смущения в дихателните пътища, торакс и медиастум		<ul style="list-style-type: none"> <li>• бронхоспазъм при пациенти с бронхиална астма или обструктивна болест на дихателните пътища</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• алергични ринити</li> </ul>	





Смущения в стомашно-чревен тракт	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гадене,</li> <li>• повръщане,</li> <li>• диария</li> <li>• запек</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• загуба на апетит</li> <li>• стомашна болка</li> <li>• увеличени амилази</li> <li>• панкреатит</li> </ul>		
Жлъчно-чернодробни смущения			<ul style="list-style-type: none"> <li>• увеличени чернодробни и ензими (ALAT, ASAT)</li> <li>• хепатит</li> <li>• иктерус</li> </ul>	
Кожни и подкожни смущения			<ul style="list-style-type: none"> <li>• реакции на свръхчувствителност (сърбеж, зачервяване, обрив, фотоалергична екзантема, пурпура, уртикария)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>-блокери могат да провокират или влошат псориазис или да индуцират псориазис-подобен обрив</li> <li>• алоpecia</li> <li>• кожен лупус</li> <li>• еритематози</li> </ul>
Смущения в мускулно-скелетна система, съединителна тъкан и кости		<ul style="list-style-type: none"> <li>• мускулна слабост и спазми</li> </ul>		
Бъбречни и уринарни смущения		<ul style="list-style-type: none"> <li>• обратимо увеличаване на серумния креатинин и урея</li> </ul>		
Репродуктивни смущения и заболявания на гърдите			<ul style="list-style-type: none"> <li>• смущения в потентността</li> </ul>	

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



### *Специална забележка*

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

Лечението трябва да се преустанови при:

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

### **4.9. Предозиране**

Симптоми на предозиране включват брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и смущения в провеждането при ЕКГ.

Брадикардия в следствие на предозиране се лекува с атропин (1 до 2 mg интравенозно), изопреналин или временен пейс-мейкър. Спадането на кръвното налягане се лекува с интравенозни течности и ако е необходимо вазопресори като катехоламини.

Бронхоспазъм може да се лекува с теофилин или теофилинови деривати или бета-миметични лекарствени продукти.

Ако е минало кратко време (0-2 часа) от предозирането, може да се предприеме приемане на активен въглен и промивка на стомаха. Необходимо е да се следят сърдечната честота, кръвно налягане, електролитен и глюкозен баланс. Хемодиализата не увеличава значително елиминирането на бисопролол.

## **5. Фармакологични данни.**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: селективен бета блокер и тиазид

АТС-група C07BB07

#### *Bisoprolol*

Bisoprolol представлява бета блокер, който заема междинно място от гледна точка на липофилност/хидрофилност. Bisoprolol притежава висока  $\beta_1$ -селективност ("кардиоселективност") без вътрешно симпатомиметично действие. и без клинично значим значим мембраностабилизиращ ефект. Чрез блокиране на сърдечните бета рецептори bisoprolol потиска отговора към симпато-адренергичната активност. Това причинява намаляване на сърдечната честота и контрактилност и по този начин намалява консумацията на кислород от сърдечния мускул.

#### *Hydrochlorothiazide*

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



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

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

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

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

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

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

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Bisoprolol*

Бионаличността на bisoprolol от филмираните таблетки е около 90 %. Bisoprolol се абсорбира почти пълно (> 90 %) от стомашно-чревния тракт. Заедно с много слаб first pass ефект в черния дроб (< 10 %) резултира в абсолютна бионаличност от 88 %. Bisoprolol може да се приема на празен стомах или по време на закуска, без това да се отрази на абсорбцията или бионаличността. Свързването на плазмените протеини с bisoprolol е около 30 %. Патологичните промени в плазмените протеини като  $\alpha_1$  гликопротеини, не трябва да има ефект върху фармакокинетиката на bisoprolol. Пикът на плазмената концентрация обикновено се достига след около 1-3 часа след приемането. Bisoprolol притежава умерена липофилност и по тази причина се свързва слабо с плазмените протеини, неговият обем на разпределение е  $226 \pm 11$  l ( $x \pm SEM$ ).

Bisoprolol се отстранява от организма чрез два, еквивалентно ефективни клирънсови пътища: половината от него се трансформира до неактивни метаболити в черния дроб и тяхната екскреция през бъбреците, а другата половина се екскретира като непроменена субстанция през бъбреците. Плазменият елиминационен полуживот е 10-12 часа.  $C_{max}$  и AUC-стойностите на bisoprolol в steady state са биоеквивалентни във фиксираната комбинация с hydrochlorothiazide и монопрепарата.

### *Hydrochlorothiazide*

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

Свързването с плазмените протеини на hydrochlorothiazide е 64%. Относителният обем на разпределение е 0.5-1.1 l/kg.



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

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

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

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

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

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

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Таблетка: microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate, pregelatinised maize starch, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate - микрокристална целулоза, калциев хидроген фосфат, прежелатинизирано царевично нишесте, колоиден силициев анхидрид, магнезиев стеарат.

Филмираща обвивка: hypromellose, dimeticone 350, macrogol, titanium dioxide (E 171), iron oxide red (E 172) - хипромелоза, диметикон 350, макрогол, титаниев диоксид (E 171), червен железен оксид (E 172).

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

До момента не са познати.

### **6.3. Срок на годност**

Срокът на годност е 3 години.

След изтичане на срока на годност, показан на опаковката, лекарството не трябва да се използва повече.

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

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява под 30 ° C.

### **6.5. Данни за опаковката**

Блистер от PVC/PE/PVDC/Al

Оригинални опаковки от 30, 50 и 100 таблетки

### **6.6. Указание за употреба**

Няма специални изисквания



**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

**ALIUD® PHARMA GmbH & Co. KG**

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen

Germany

E-mail: info@aliud.de

**8. Регистрационен №**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба**

**10. Дата на актуализация на текста**

август 2003

