

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bisogen combi, 2,5 mg+6,25 mg, tabletki powlekane

Bisogen combi, 5 mg+6,25 mg, tabletki powlekane

Bisogen combi, 10 mg+6,25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 2,5 mg+6,25 mg zawiera:

2,5 mg bisoprololu fumaranu

6,25 mg hydrochlorotiazydu

Każda tabletki powlekana 5 mg+6,25 mg zawiera:

5 mg bisoprololu fumaranu

6,25 mg hydrochlorotiazydu

Każda tabletki powlekana 10 mg+6,25 mg zawiera:

10 mg bisoprololu fumaranu

6,25 mg hydrochlorotiazydu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera:

29,3 mg laktozy (bezwodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane. Średnica 7,6 mm.

Bisogen combi, 2,5 mg+6,25 mg, tabletki powlekane

Żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z wytłoczonym 'BH1' po jednej stronie i 'M' po drugiej stronie tabletki.

Bisogen combi, 5 mg+6,25 mg, tabletki powlekane

Jasnoróżowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z wytłoczonym 'BH2' po jednej stronie i 'M' po drugiej stronie tabletki.

Bisogen combi, 10 mg+6,25 mg, tabletki powlekane

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z wytłoczonym 'BH3' po jednej stronie i 'M' po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze łagodne do umiarkowanego.

Bisogen combi jest wskazany do stosowania tylko u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy indywidualnie dla pacjenta ustalić dawkę każdej z substancji czynnych. W przypadku, gdy jest to klinicznie uzasadnione leczenie u pacjenta można zmienić z monoterapii na leczenie produktem złożonym.

W celu indywidualnego dostosowania dawkowania, produkt leczniczy Bisogen combi jest dostępny w następujących mocach::

Bisogen combi 2,5 mg+6,25 mg, tabletki powlekane

Bisogen combi 5 mg+6,25 mg, tabletki powlekane

Bisogen combi 10 mg+6,25 mg, tabletki powlekane

Najmniejsza dawka 2,5 mg+6,25 mg może być stosowana podczas zwiększania dawki, jeżeli w ocenie lekarza w przypadku konkretnego pacjenta jest to niezbędne.

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie, dawkę należy zwiększyć do jednej tabletki 5 mg bisoprololu fumaranu+6,25 mg hydrochlorotiazylu jeden raz na dobę. Jeśli ta dawka jest niewystarczająca, można ją zwiększyć do jednej tabletki 10 mg bisoprololufumaranu+6,25 mg hydrochlorotiazylu jeden raz na dobę.

W razie konieczności przerwania leczenia zalecane jest stopniowe odstawianie bisoprololu. Nagłe przerwanie stosowania bisoprololu może spowodować ciężkie pogorszenie stanu pacjenta, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Szczególne populacje

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek o nasileniu małym do umiarkowanego (klirens kreatyniny > 30 ml/min).

Osoby w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania (patrz punkt 4.4).

Populacja pediatryczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Bisogen combi u dzieci nie zostało dotychczas ustalone. Brak doświadczeń pediatrycznych ze stosowaniem produktu leczniczego Bisogen Combi, dlatego jego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Bisogen combi należy przyjmować rano, można przyjmować go w trakcie posiłku. Tabletki należy połykać popijając pewną ilością płynu, tabletek nie wolno rozgryzać.

Bisogen combi jest stosowany zazwyczaj w leczeniu długotrwałym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub inne tiazydowe leki moczopędne oraz sulfonamidy.

- Ciężka postać astmy oskrzelowej lub ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc;
- Ostra niewydolność serca oraz epizody niewyrównanej niewydolności serca wymagające dożylnego leczenia inotropowego;

- Wstrząs kardiogeny;
- Zespół chorego węzła zatokowego;
- Blok zatokowo-przedsionkowy;
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia;
- Objawowa bradykardia;
- Guz chromochłonny;
- Ciężkie postaci chorób zarostowych tętnic obwodowych kończyn dolnych lub ciężkie postaci zespołu Raynauda;
- Kwasica metaboliczna;
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min);
- Ciężka niewydolność wątroby;
- Hipokaliemia oporna na leczenie;
- Ciężka hiperkalcemia;

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

DOTYCZĄCE BISOPROLOLU

Nie należy nagle przerywać leczenia bisoprololem bez wyraźnych wskazań, ponieważ nagłe przerwanie stosowania bisoprololu może prowadzić do gwałtownego pogorszenia stanu pacjenta, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Dawki należy zmniejszać stopniowo przez kilka dni.

DOTYCZĄCE HYDROCHLOROTIAZYDU

W przypadku chorób wątroby, tiazydowe leki moczopędne i substancje o zbliżonym działaniu mogą wywoływać encefalopatię wątrobową. W takim przypadku należy natychmiast przerwać podawanie leków moczopędnych.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania

Bisogen Combi należy stosować ostrożnie u pacjentów z:

ZWIĄZANE Z BISOPROLOLEM

- Astma oskrzelowa i przewlekłe obturacyjne choroby płuc: Beta-adrenolityki mogą być stosowane wyłącznie w łagodnych postaciach astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc przez wybór selektywnego beta 1- adrenolityka w małej dawce początkowej. Zalecane jest przeprowadzenie czynnościowych badań układu oddechowego przed rozpoczęciem leczenia. U pacjentów z objawami zalecane jest jednoczesne leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela. U niektórych pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc sporadycznie może występować zwiększony opór w drogach oddechowych, z tego powodu może być konieczne zwiększenie dawki leku pobudzającego receptory beta-2.
- Towarzysząca niewydolność serca: U pacjentów z wyrównaną niewydolnością serca i w przypadku istnienia takiej konieczności należy podawać bisoprolol w dawkach zwiększanych bardzo powoli i pod ścisłym nadzorem medycznym.
- Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia: Uwzględniając ujemne działanie dromotropowe beta adrenolityki należy je stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.
- Dławica Prinzmetala: Beta adrenolityki mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów u pacjentów z dławicą Prinzmetala. W postaciach mniej nasilonych możliwe jest stosowanie wybiórczego beta 1-adrenolityka, jednak jednocześnie należy stosować lek rozszerzający naczynia krwionośne.
- Choroby zarostowe tętnic obwodowych: U pacjentów z chorobami zarostowymi tętnic obwodowych (ang. PAOD) lub zespołem Raynauda, beta-adrenolityki mogą spowodować zaostrzenie tych schorzeń. W takich przypadkach należy stosować wybiórczy beta 1-adrenolityk.

- Guz chromochłonny (leczone): U pacjentów z guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy, produktu leczniczego Bisogen combi nie wolno stosować przed zablokowaniem receptora alfa.
Należy ściśle kontrolować ciśnienie krwi.
- Osoby w podeszłym wieku: Zazwyczaj nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Jednak osoby w podeszłym wieku powinny być ściśle monitorowane (patrz punkt dotyczący hydrochlorotiazydu: równowaga wodno-elektrolitowa).
- Cukrzyca wykazujące duże wahania poziomu glukozy we krwi: Należy ostrzec pacjentów o ryzyku hipoglikemii i zalecić pacjentowi zwiększoną samokontrolę stężenia glukozy na początku leczenia. Objawy ostrzegawcze hipoglikemii mogą być maskowane, zwłaszcza częstoskurcz, kołatanie serca i nasilone pocenie.
- Łuszczyca: U pacjentów z łuszczyką lub z łuszczyką w wywiadzie, beta-adrenolityki (np. bisoprolol), należy podawać wyłącznie po dokładnym rozważeniu korzyści w stosunku do ryzyka.
- Reakcje alergiczne: Tak jak w przypadku innych beta-adrenolityków, bisoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Odnosi się to również do terapii odczulającej. Leczenie epinefryną nie zawsze powoduje uzyskanie oczekiwanego działania terapeutycznego.
- Znieczulenie ogólne: U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu, beta-adrenolityki zmniejszają częstość arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie indukcji i intubacji, oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zalecane jest utrzymanie leczenia beta-adrenolitykami w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być poinformowany o stosowaniu beta-adrenolityków z powodu możliwych interakcji z innymi produktami leczniczymi, powodującymi bradyarytmie, osłabienie odruchowego częstoskurczu i zmniejszenie odruchowej reakcji wyrównawczej na utratę krwi. Jeśli przed zabiegiem konieczne jest przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem, produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo tak, aby proces odstawiania zakończył się na około 48 godzin przed znieczuleniem.
- Nadczynność tarczycy: Objawy nadczynności tarczycy mogą być maskowane podczas leczenia bisoprololem.
- Ścisła głódówka: Produkt leczniczy Bisogen combi musi być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów w trakcie ścisłej głódówki.
- Jednoczesne stosowanie z werapamillem, diltiazemem lub beprydylem: Takie leczenie skojarzone może być stosowane wyłącznie pod ścisłą kontrolą kliniczną i EKG, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku oraz na początku leczenia (patrz punkt 4.5).

ZWIĄZANE Z HYDROCHLOROTIAZYDEM

- Równowaga wodno-elektrolitowa: Długotrwałe podawanie hydrochlorotiazydu może wywoływać zaburzenia wodno-elektrolitowe, zwłaszcza hipokaliemię i hiponatremię, jak również hipomagnezemię, hipochloremię i hiperkalcemię. Hypokalemia sprzyja rozwojowi ciężkich zaburzeń rytmu, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą zakończyć się zgonem.
- W trakcie długotrwałego leczenia produktem leczniczym Bisogen combi zalecana jest okresowa kontrola stężenia elektrolitów (zwłaszcza potasu, sodu i wapnia), kreatyniny i mocznika, lipidów (cholesterolu i triglicerydów), kwasu moczowego w surowicy krwi oraz stężenia glukozy.
- Stężenie sodu we krwi: Musi być sprawdzone przed rozpoczęciem leczenia, a następnie oznaczane w regularnych odstępach. Każde leczenie moczopędne może wywoływać hiponatremię, niekiedy z poważnymi następstwami.
Zmniejszenie stężenia sodu we krwi może początkowo być bezobjawowe, z tego powodu istotna jest regularna kontrola, która musi być nawet częstsza w grupach ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku i pacjenci z marskością wątroby.
- Stężenie potasu we krwi: Utrata potasu i hipokaliemia stanowią duże ryzyko stosowania tiazydowych leków moczopędnych i substancji o zbliżonym działaniu.
Należy zapobiegać ryzyku hipokaliemii (< 3,5 mmol/l) w niektórych grupach ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku i (lub) niedożywione i (lub) leczone wieloma lekami, pacjenci z

chorobą wieńcową oraz pacjenci z niewydolnością serca. W tych przypadkach hipokaliemia zwiększa działanie toksyczne glikozydów naparstnicy oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Ryzyko występuje również u pacjentów z wydłużonym odstępem QT, niezależnie od przyczyny wrodzonej lub nabytej. Hipokaliemia (podobnie jak bradykardia) działa wówczas jako czynnik predysponujący do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza zespołu *torsades de pointes* mogącego doprowadzić do zgonu.

We wszystkich przypadkach wymagane jest częstsze oznaczanie stężenia potasu we krwi. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu krwi musi być przeprowadzone w ciągu tygodnia po rozpoczęciu leczenia.

- Stężenie wapnia we krwi: Tiazydowe leki moczopędne i substancje o zbliżonym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i prowadzić do łagodnego i przejściowego zwiększenia stężenia wapnia we krwi. Nasilona hiperkalcemia może być wiązana z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. Należy przerwać leczenie przed zbadaniem czynności przytarczyc.
- Jednoczesne stosowanie z solami litu: Należy unikać jednoczesnego stosowania ze względu na lek moczopędny (patrz punkt 4.5).
- Stężenie glukozy we krwi: Kontrola stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą jest ważna, zwłaszcza w przypadku hipokaliemii.
- Kwas moczowy: U pacjentów z dużym stężeniem kwasu moczowego we krwi może występować zwiększona skłonność do napadów dny moczanowej: dawkę należy dobierać w zależności od stężenia kwasu moczowego w osoczu krwi.
- Czynność nerek i leki moczopędne: Tiazydowe leki moczopędne są w pełni skuteczne wyłącznie wówczas, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub jedynie nieco zmieniona (stężenie kreatyniny we krwi < 25 mg/l, tzn. 220 μmol/l u osoby dorosłej).
- Stężenie kreatyniny we krwi musi być skorygowane w zależności od wieku, masy ciała i płci, zgodnie ze wzorem Cockrofta-Gaulta, na przykład:
* $GFR = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / 0,814 \times \text{stężenie kreatyniny}$

Gdzie:

- Wiek wyrażony w latach,
- Masa ciała w kg,
- Stężenie kreatyniny w μmol/l.

Ten wzór umożliwia obliczenie GRF (klirensu kreatyniny) u mężczyzn i musi być skorygowany dla kobiet o mnożenie wyniku przez współczynnik 0,85.

- Hipowolemia (zmniejszenie objętości krwi krążącej), wtórna do utraty wody i sodu, wywołana przez leki moczopędne na początku leczenia, powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to spowodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi.
- Ta przejściowa czynnościowa niewydolność nerek nie ma znaczenia u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednak może nasilić uprzednio istniejącą niewydolność nerek.
- Skojarzenie z lekiem przeciwnadciśnieniowym: Zalecane jest zmniejszenie dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania innego leku przeciwnadciśnieniowego, przynajmniej na początku leczenia.
- Nadwrażliwość na światło: W rzadkich przypadkach podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych mogą występować nadwrażliwość na światło (patrz punkt 4.8). W ciężkich przypadkach może być konieczne przerwanie leczenia. W razie konieczności wznowienia leczenia, zalecana jest ochrona stref wystawionych na promieniowanie słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie skojarzone niezalecane

- antagoniści kanału wapniowego typu werapamil i typu diltiazem

Ujemny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. U pacjentów leczonych beta-adrenolitykami, dożylne podanie werapamilu może spowodować głęboki spadek ciśnienia oraz blok przedsionkowo-komorowy. Takie leczenie skojarzone należy stosować wyłącznie pod ścisłą kontrolą kliniczną i EKG, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

- Beprydyl

Ryzyko bradykardii oraz ujemny wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Ponadto zwiększone ryzyko arytmii komorowej, zwłaszcza typu *torsades de pointes*.

Takie leczenie skojarzone należy stosować wyłącznie pod ścisłą kontrolą kliniczną i EKG, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

- Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (np. klonidyna, metyldopa, moksonidyna, rylmenidyna)

Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym i bisoprololu może zmniejszyć ośrodkową impulsację współczulną, a przez to spowodować dodatkowe zmniejszenie częstości tętna i pojemności wyrzutowej serca oraz rozszerzenie naczyń/niedociśnienie.

Nagłe przerwanie leczenia, szczególnie przed zaprzestaniem stosowania beta-adrenolityka, może zwiększyć ryzyko wystąpienia "nadciśnienia z odbicia".

Należy unikać jakiegokolwiek nagłego odstawienia leku przeciwnadciśnieniowego o działaniu ośrodkowym.

Leczenie skojarzone wymagające ostrożności

- Jednoczesne stosowanie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, lub z innymi lekami z obniżania ciśnienia tętniczego, takie jak potencjał trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, pochodne fenotiazyny, baklofen, amifostyna

Leczenie skojarzone z tymi produktami leczniczymi, dla których spodziewanym efektem lub jednym z działań niepożądanych jest obniżenie ciśnienia krwi, może zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia.

Leki przeciwarytmiczne klasy I: *propafenon, cybenzolina, flekainid*

Ryzyko wystąpienia bradykardii oraz ujemnego wpływu na kurczliwość mięśnia sercowego i przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Takie leczenie skojarzone musi być stosowane, jeśli jest konieczne pod kontrolą kliniczną i elektrokardiograficzną (EKG).

Lidokaina

Zwiększenie stężenia lidokainy w osoczu, z możliwym zwiększeniem częstości neurologicznych i kardiologicznych działań niepożądanych spowodowanych zmniejszeniem przez beta-adrenolityk wątrobowego przepływu krwi, a przez to zmniejszeniem metabolizmu lidokainy w wątrobie.

Takie leczenie skojarzone musi być stosowane, jeśli jest konieczne pod kontrolą kliniczną i elektrokardiograficzną (EKG). Może być konieczne dostosowanie dawki w zależności od stężenia lidokainy w osoczu.

Leki przeciwarytmiczne klasy III:

Mogą nasilać wpływ na przedsionkowo-komorowy czas przewodzenia.

Leki cholinergiczne:

Jednoczesne stosowanie może wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i zwiększać ryzyko bradykardii.

- Leki przeciwcukrzycowe (insulina, sulfonamidy hipoglikemizujące, glinidy)

Wszystkie beta-adrenolityki mogą maskować niektóre objawy hipoglikemii: zwłaszcza kołatanie serca i tachykardię.

Należy ostrzec pacjentów o możliwym zagrożeniu hipoglikemią i zwiększyć samokontrolę stężenia glukozy, zwłaszcza na początku leczenia.

- Inne produkty lecznicze wywołujące bradykardię (leki przeciwocholinergiczne, glikozydy naparstnicy, meflochina, itp.)

Zwiększone ryzyko bradykardii.

Należy prowadzić regularną kontrolę kliniczną.

- Antagoniści kanału wapniowego typu dihydropirydyny (np. nifedypina, amlodypina)

Jednoczesne stosowanie tych leków i bisoprololu może zwiększać ryzyko nadmiernego obniżenia ciśnienia oraz nie można wykluczyć pogorszenia czynności komór serca u pacjentów z niewydolnością serca.

- Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu w leczeniu jaskry)

Ryzyko nasilenia działania ogólnoustrojowego bisoprololu.

- Leki beta-sympatykomimetyczne

Jednoczesne stosowanie z bisoprololem leków beta-sympatykomimetycznych może zmniejszać działanie obu leków.

- Leki beta-sympatykomimetyczne aktywujące zarówno receptory beta jak i alfa-adrenergiczne

Leczenie skojarzone z bisoprololem może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Uważa się, że takie działanie jest bardziej prawdopodobne przy stosowaniu nieselektywnych beta-blokerów.

ZWIĄZANE Z HYDROCHLOROTIAZYDEM

Leczenie skojarzone niezalecane

- Lit

Bisogen Combi może wzmacniać kardi toksyczne i neurotoksyczne działanie litu wskutek zmniejszonego wydalania litu z moczem. W razie braku możliwości uniknięcia takiego połączenia należy ściśle monitorować stężenie litu we krwi i odpowiednio modyfikować dawkowanie.

Leczenie skojarzone, wymagające ostrożności

- Leki znieczulające

Zmniejszenie efektu tachykardii z odbicia oraz zwiększenie ryzyka niedociśnienia.

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane ogólnoustrojowo), kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych

Ostra niewydolność nerek u pacjentów odwodnionych (niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają przesączanie kłębuszkowe przez hamowanie syntezy prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne).

Pacjent musi zostać nawodniony, a czynność nerek monitorowana na początku leczenia.

- Leki moczopędne oszczędzające potas (w monoterapii lub w skojarzeniu)

Takie potencjalnie przydatne połączenie nie wyklucza wystąpienia hipokaliemii lub hyperkaliemii. Hyperkaliemia jest częstsza w przypadku cukrzycy oraz niewydolności nerek.

W razie potrzeby należy monitorować stężenie potasu we krwi i wykonywać badanie EKG. W stosownych przypadkach ponownie rozważyć leczenie.

- Leki zmniejszające stężenie potasu we krwi (amfoterycyna podawana dożylnie, kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo, tetrakozaktyd, leki przeczyszczające pobudzające perystaltykę)

Zwiększone ryzyko hipokaliemii.

Monitorowanie i korekta stężenia potasu we krwi w razie potrzeby. Jest to szczególnie istotne w przypadku jednoczesnego stosowania z glikozydami naparstnicy. Najlepiej stosować leki przeczyszczające niepobudzające perystaltyki.

- Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II (AIIRA)

Ryzyko znacznego obniżenia ciśnienia krwi i(lub) ostrej niewydolności nerek na początku leczenia inhibitorem enzymu konwertującego w przypadku uprzednio istniejącego odwodnienia i niedoboru sodu (zwłaszcza u osób ze zwężeniem tętnicy nerkowej).

Jeśli uprzednie leczenie moczopędne mogło spowodować utratę sodu, lek moczopędny musi być odstawiony na 3 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE lub AIIRA, należy ponownie zastosować lek moczopędny w razie potrzeby, lub początkowo podawać małe dawki inhibitora ACE lub AIIRA i zwiększać je bardzo powoli.

- Karbamazepina

Ryzyko objawowej hiponatremii.

Należy prowadzić obserwację kliniczną i biologiczną. Można stosować inną grupę leków moczopędnych.

- Jodowane środki kontrastujące

W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po dużych dawkach jodowanych środków kontrastujących.

Pacjenci muszą być nawodnieni przed podaniem środków kontrastujących.

- Żywice jonowymiennie

Zmniejszenie wchłaniania hydrochlorotiazynu.

Należy zachować odstęp co najmniej dwóch godzin między podaniem żywicy a podaniem produktu leczniczego Bisogen combi.

- Leki zmniejszające stężenie kwasu moczowego we krwi

Ich działanie może być zmniejszone przez jednoczesne podawanie hydrochlorotiazynu.

- Sole wapnia

Ryzyko hiperkalcemii spowodowane zmniejszonym wydalaniem wapnia z moczem.

- Cyklosporyna

Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi bez wpływu na stężenia cyklosporyny w krążeniu, nawet w przypadku braku odwodnienia i niedoboru sodu.

- Metyldopa

W pojedynczych przypadkach opisywano hemolizę w skutek tworzenia się przeciwciał przeciwko hydrochlorotiazynowi.

- Cholestyramina, kolestipol

Zmniejszone wchłanianie hydrochlorotiazynu, składnika produktu leczniczego Bisogen Combi

DOTYCZĄCE PRODUKTU ZŁOŻONEGO

Leczenie skojarzone, które należy stosować z ostrożnością

- Leki przeciwartmyczne wywołujące *torsades de pointes* (leki przeciwartmiczne klasy IA: chinidyna, hydrochinidyna, dizopiramid, leki przeciwartmiczne klasy III: amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)

Zwiększone ryzyko arytmii komorowej, zwłaszcza typu *torsades de pointes*, czemu sprzyja bradykardia i(lub) hipokaliemia.

Wymagana jest obserwacja kliniczna i zapisu EKG.

- Leki niedziałające przeciwarytmicznie wywołujące *torsades de pointes* (np. astemizol, bepidryl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna dożylna, halofantryna, lumefantryna, metadon, moksyflokscyna, pentamidyna, sotalol, spiroamycyna dożylna, sparflokscyna, terfenadyna, winkamina, niektóre leki przeciwpsychotyczne takie jak pimozyd, haloperydol i benzamidy)

Zwiększone ryzyko arytmii komorowej, zwłaszcza typu *torsades de pointes*, czemu sprzyja bradykardia i(lub) hipokaliemia.

Wymagana jest obserwacja kliniczna i zapisu EKG.

- Glikozydy naparstnicy

Hydrochlorotiazyd powoduje ryzyko hipokaliemii, która sprzyja toksycznemu działaniu nasercowych glikozydów naparstnicy. Bisoprolol powoduje ryzyko bradykardii i ujemne działanie na przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Wymagane jest regularne monitorowanie kliniczne. Należy monitorować stężenie potasu we krwi, a w razie potrzeby wykonywać badanie EKG. Jeżeli w trakcie terapii produktem leczniczym Bisogen Combi rozwija się hypokaliemia i/lub hypomagnezemia, wówczas mięsień sercowy może wykazywać zwiększoną wrażliwość na działanie glikozydów nasercowych, prowadzącą do zwiększenia efektu działania oraz pojawienia się działań niepożądanych glikozydów nasercowych.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego przez hamowanie syntezy prostaglandyn, rozszerzających naczynia krwionośne (niesteroidowe leki przeciwzapalne z grupy pirazolu powodują również zatrzymanie sodu w organizmie).

- Meflochina

Zwiększenie ryzyka bradykardii.

- Kortykosteroidy, tetrakozaktyd

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego spowodowane zatrzymaniem wody i sodu w organizmie.

Populacja pediatryczna

Badania interakcji leków były prowadzone wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazidu oraz bisoprololu w trakcie ciąży, szczególnie w pierwszym tryestrze. Badania na zwierzętach są niewystarczające dla hydrochlorotiazidu oraz nie wykazują teratogennego działania bisoprololu.

Bisoprolol, lek blokujący receptor beta-adrenergiczny, zmniejsza przepływ krwi przez łożysko, co może wiązać się z zahamowaniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeżeli leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne jest niezbędne, należy rozważyć zastosowanie leków o lepszym profilu bezpieczeństwa. Należy monitorować maciczno-łożyskowy przepływ krwi oraz wzrost płodu. Należy uważnie monitorować niemowlę. Objawów hipoglikemii i bradykardii na ogół można spodziewać się w ciągu pierwszych 5 dni życia.

Hydrochlorotiazyd przekracza barierę łożyskową. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazynu, jego stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży może mieć wpływ na płodoow-łożyskowy przepływ krwi i może powodować u płodu i noworodka działania takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazynu w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia w przebiegu ciąży lub stanu przedrzucawkowego z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska oraz braku korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazynu u kobiet w ciąży z nadciśnieniem pierwotnym, za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Nie należy stosować produktu leczniczego Bisogen Combi u kobiet w ciąży jeżeli nie jest to jednoznacznie niezbędne.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Bisogen Combi nie jest zalecany u kobiet karmiących piersią.

Hydrochlorotiazyd jest wydzielany do mleka ludzkiego w małych ilościach. Tiazydowe leki moczopędne w dużych dawkach powodują intensywną diureza, co może hamować wytwarzanie mleka. Stosowanie hydrochlorotiazynu w okresie karmienia piersią nie jest wskazane. Jeżeli hydrochlorotiazyd jest stosowany w okresie karmienia piersią, należy wówczas stosować go w najmniejszych możliwych dawkach.

Brak danych dotyczących przenikania bisoprololu do mleka ludzkiego. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Bisogen Combi w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. W okresie karmienia piersią zalecane są terapie alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Płodność

Brak danych nieklinicznych dotyczących wpływu hydrochlorotiazynu i bisoprololu.

Tak jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia, raporty kliniczne wskazują, że hydrochlorotiazyd i czasami bisoprolol mogą wywoływać impotencję u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bisogen combi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże w zależności od reakcji pacjenta na leczenie produktem leczniczym Bisogen combi, zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zmniejszona. Trzeba brać to pod uwagę zwłaszcza na początku leczenia oraz w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe definicje dotyczą zastosowanej terminologii częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) w tym pojedyncze przypadki

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia, małopłytkowość

Bardzo rzadko: agranulocytoza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: utrata apetytu, hiperglikemia, hiperurykemia, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (zwłaszcza hipokaliemia i hiponatremia, również hipomagnezemia i hipochloremia oraz hiperkalcemia)

Bardzo rzadko: zasadowica metaboliczna

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, zaburzenia snu

Rzadko: koszmary nocne, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy*, bóle głowy*

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszone wytwarzanie łez (należy wziąć pod uwagę, jeśli pacjent używa soczewek kontaktowych), zaburzenia widzenia

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Niezbyt często: bradykardia, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zaostrzenie uprzednio istniejącej niewydolności serca

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn

Niezbyt często: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Rzadko: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcia

Niezbyt często: bóle brzucha

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczką

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje nadwrażliwości takie jak świąd, nagłe zaczerwienienie, wysypka, uczulenie na światło, plamica, pokrzywka

Bardzo rzadko: łysienie, toczень rumieniowaty skórny. Beta-adrenolityki mogą wywoływać lub zaostrzać łuszczycę oraz wywoływać wysypkę łuszczycopodobną, reakcje anafilaktyczne, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, kurcze mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: impotencja

Zaburzenia ogólne i w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia*
Niezbyt często: astenia
Bardzo rzadko: bóle w klatce piersiowej

Badania laboratoryjne

Niezbyt często: zwiększenie aktywności amylaz, przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów i cholesterolu, cukromocz
Rzadko: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT)

* Te objawy występują głównie na początku leczenia. Są na ogół łagodne i w większości przypadków ustępują w ciągu jednego do dwóch tygodni.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Najczęściej spodziewanymi objawami przedawkowania beta-adrenolityków są: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Obserwowano znaczne różnice międzypersoniczne we wrażliwości na duże pojedyncze dawki bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca są prawdopodobnie bardzo wrażliwi.

Obraz kliniczny w przypadku ostrego lub przewlekłego zatrucia hydrochlorotiazidem charakteryzuje się utratą płynów i elektrolitów.

Najczęstszymi objawami są zawroty głowy, nudności, senność, hipowolemia, obniżone ciśnienie krwi i hipokaliemia.

Leczenie

Generalnie, w przypadku przedawkowania zalecane jest zaprzestanie podawania produktu leczniczego Bisogen combi i zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego czynności życiowe.

Bradykardia: podać dożylnie atropinę. Jeśli reakcja jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych przypadkach może być konieczne wprowadzenie drogą żylną stymulatora serca.

Niedociśnienie: należy podać dożylnie płyny wypełniające łożysko naczyniowe i leki kurczące naczynia.

Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): pacjenci muszą być monitorowani i leczeni wlewem izoprenaliny lub wszczepieniem przezżylnym stymulatora serca.

Ostre nasilenie niewydolności serca: podać dożylnie leki moczopędne, leki działające inotropowo, dożylnie leki rozszerzające naczynia.

Skurcz oskrzeli: podać leki rozszerzające oskrzela, jak np. izoprenalinę, beta₂-sympatykomimetyki i(lub) aminofilinę.

Hipoglikemia: podać dożylnie glukozę.

Ograniczone dane wskazują, że bisoprolol jest słabo usuwany na drodze dializy. Stopień eliminacji hydrochlorotiazidu na drodze hemodializy nie został określony.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenie wybiórczego β_1 beta-adrenolityka i tiazydowego leku moczopędnego
Kod ATC: C07BB07

Mechanizm działania

Bisoprolol jest silnym, selektywnym inhibitorem receptora β_1 -adrenergicznego pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i niemającym żadnego znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe.

Tak jak w przypadku innych antagonistów receptora β_1 , mechanizm działania bisoprololu w nadciśnieniu tętniczym został słabo poznany, jednakże wykazano, że ten produkt silnie obniża stężenie reniny w osoczu krwi i zwalnia rytm serca.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym o działaniu przeciwnadciśnieniowym. Jego działanie moczopędne jest spowodowane hamowaniem czynnego transportu jonów Na^+ z kanalików nerkowych do krwi, uniemożliwiając w ten sposób reabsorpcję Na^+ .

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne takie jak hipokaliemia (hydrochlorotiazyd) i bradykardia, astenia i bóle głowy (bisoprolol) jest zależne od dawki.

Połączenie dwóch substancji leczniczych w dawkach wynoszących $\frac{1}{4}$ lub połowę dawek stosowanych w monoterapii (2,5 mg/6,25 mg) ma na celu zmniejszenie tego działania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Badania kliniczne wykazały addycyjny wpływ właściwości obniżających ciśnienie dwóch substancji leczniczych w połączeniu: wykazano skuteczność mniejszej dawki: 2,5 mg/6,25 mg w leczeniu nadciśnienia tętniczego łagodnego do umiarkowanego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

DOTYCZĄCE BISOPROLOLU

- Wchłanianie: T_{\max} waha się od 1 do 4 godzin.
- Dystrybucja: bisoprolol wiąże się z białkami osocza w 30%, a poziom dystrybucji jest wysoki (około 3 l/kg mc). Dostępność biologiczna jest duża (88 %), przy bardzo małym efekcie pierwszego przejścia przez wątrobę i nie jest modyfikowana przez podawanie pokarmu. Kinetyka jest liniowa w zakresie dawek od 5 do 40 mg.
- Metabolizm: 40% bisoprololu jest metabolizowane w wątrobie. Powstałe metabolity są nieczynne.
- Eliminacja: okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 11 godzin.
- Klirens nerkowy i wątrobowy są w przybliżeniu równoważne, połowa podanej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej, połowa w postaci metabolitów. Całkowity klirens wynosi około 15 l/h.

DOTYCZĄCE HYDROCHLOROTIAZYDU

- Wchłanianie: dostępność biologiczna hydrochlorotiazynu waha się w zależności od osoby badanej od 60 do 80 %. T_{\max} waha się od 1,5 do 5 godzin, średnia wynosi około 4 godzin.
- Dystrybucja: wiązanie z białkami osocza wynosi 40 %.
- Eliminacja: hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany i jest wydalany niemal całkowicie w postaci niezmienionej na drodze przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielenia kanalikowego. Okres półtrwania w fazie eliminacji hydrochlorotiazynu wynosi około 8 godzin.
- W niewydolności nerek i serca klirens nerkowy hydrochlorotiazynu zmniejsza się, a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża. Do tego dotyczy osób w podeszłym wieku, z dodatkowym zwiększeniem maksymalnego stężenia w osoczu (C_{\max}).
- Lek przenika przez łożysko i do mleka.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, w oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące: bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój, nie wykazują szczególnego zagrożenia

dla ludzi. Podobnie jak inne beta-adrenolityki, bisoprolol podawany w dużych dawkach w badaniach na zwierzętach wykazywał działanie szkodliwe u matki (zmniejszenie spożycia pokarmu i przyrostu masy ciała) oraz na zarodki i(lub) płody (zwiększenie liczby późnych poronień, zmniejszenie urodzeniowej masy ciała potomstwa, opóźnienie rozwoju fizycznego do końca okresu laktacji). Jednak ani bisoprolol, ani hydrochlorotiazyd nie wykazywały działania teratogenne. Nie stwierdzono nasilenia działania toksycznego przy jednoczesnym podawaniu obu substancji leczniczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Bisogen combi 2,5 mg+6,25 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna
laktoza bezwodna
skrobia żelowana, kukurydziana
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian
sodu laurylosiarczan
kroskarmeloza sodowa
żelaza tlenek, żółty (E 172)

Otoczka:

tytanu dwutlenek
polidekstroza FCC
hypromeloza 6cP
hypromeloza 3cP
makrogol 400
hypromeloza 50cP
makrogol 8000
żelaza tlenek, żółty (E 172)

Bisogen combi 5 mg+6,25 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna
laktoza bezwodna
skrobia żelowana, kukurydziana
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian
sodu laurylosiarczan
kroskarmeloza sodowa
żelaza tlenek, żółty (E 172)

Otoczka:

tytanu dwutlenek
polidekstroza FCC
hypromeloza 6cP
hypromeloza 3cP
makrogol 400
hypromeloza 50cP
makrogol 8000

żelaza tlenek, żółty (E 172)
żelaza tlenek, czerwony (E 172)

Bisogen combi 10 mg+6,25 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna
laktoza bezwodna
skrobia żelowana , kukurydziana
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian
sodu laurylosiarczan
kroskarmeloza sodowa

Otoczka:

tytanu dwutlenek
polidekstroza FCC
hypromeloza 6cP
hypromeloza 3cP
makrogol 400
hypromeloza 50cP
makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Butelka: Po otwarciu opakowania bezpośredniego zużyć w ciągu 30 dni. Po otwarciu butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

10, 28, 30, 30 x 1, 50, 56, 84, 90, 90 x 1, 98 i 100 tabletek.

Butelka z HDPE z zakrętką z PP w tekturowym pudełku.

100 lub 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd
Station Close
Potters Bar
Hertfordshire EN6 1TL
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20739
20740
20741

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

14/11/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Listopad 2012