

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Tensec® plus, 5 mg/12,5 mg, film tableta

INN: bisoprolol/hidrohlortiazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:

bisoprolol-fumarat	5 mg
hidrohlortiazid	12,5 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Okrugle, ružičaste do crvene bikonveksne film tablete sa utisnutom podeonom linijom na obe strane i utisnutim oznakama “B-H” i “5-12” na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Tensec plus indikovano je u terapiji esencijalne hipertenzije kod odraslih pacijenata čiji se krvni pritisak ne može, na adekvatan način, kontrolisati monoterapijom bisoprolola ili hidrohlortiazida.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Fiksna dozna kombinacija leka Tensec plus se može primeniti kod pacijenata kod kojih se kontrola krvnog pritiska ne može postići primenom samo bisoprolola ili hidrohlortiazida.

Kada je klinički opravdano, može se uzeti u obzir direktni prelazak sa monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Doziranje

Odrasli

Uobičajena doza je 5 mg bisoprolola i 12,5 mg hidrohlortiazida jednom dnevno (1 tableta leka Tensec plus).

Ukoliko snižavanje krvnog pritiska nije adekvatno, doza se može povećati na 10 mg bisoprolola i 25 mg hidrohlortiazida jednom dnevno (2 tablete leka Tensec plus).

Ukoliko je neophodno prilagođavanje doze, može se razmotriti titracija doze sa pojedinačnim komponentama ove kombinacije.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju oštećene funkcije bubrega, eliminacija hidrohlortiazidne komponente leka Tensec plus je smanjena. Ako je neophodna primena leka, poželjno je smanjiti dozu leka (*videti odeljak 4.4*).

Deca i adolescenti

Lek Tensec plus ne treba primenjivati kod dece, s obzirom da nema iskustva o primeni ovog leka u pedijatrijskoj populaciji.

Način i dužina primene leka

Oralna upotreba.

Lek Tensec plus treba uzimati ujutro, pre, tokom ili nakon doručka. Tabletu treba progutati celu sa malo tečnosti. Tableta se ne sme žvakati.

Dužina primene leka nije vremenski ograničena i zavisi od vrste i težine oboljenja.

Preporučuje se postepeno ukidanje bisoprolola, naročito kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca, s obzirom na to da nagli prekid terapije može dovesti do akutnog pogoršanja stanja pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Tensec plus je kontraindikovana kod pacijenata sa:

- akutnom srčanom insuficijencijom ili tokom faze dekompenzacije srčane insuficijencije koja zahteva intravensku primenu inotropne terapije
- kardiogenim šokom
- AV blokom II ili III stepena (bez pejsmejкера)
- sindromom bolesnog sinusnog čvora (*sick-sinus* sindrom)
- SA blokom
- bradikardijom sa srčanom frekvencom <60/min pre započinjanja terapije
- teškim oblikom bronhijalne astme
- teškim oblicima periferne arterijske okluzivne bolesti i teškim oblicima *Raynaud*-ovog sindroma
- nelečenim feohromocitomom (*videti odeljak 4.4*)
- metaboličkom acidozom
- teškom bubrežnom insuficijencijom sa oligurijom ili anurijom (klirens kreatinina <30 mL/min i/ili koncentracija kreatinina u serumu > 1,8 mg/100 mL)
- akutnim glomerulonefritisom
- hepatičkom prekomom i komom
- hipokalemijom rezistentnom na terapiju
- teškom hiponatremijom
- hiperkalcemijom
- gihtom
- poznatom preosetljivošću na bisoprolol, hidrohlortiazid ili druge tiazide, sulfonamide ili na bilo koju drugu pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Terapiju lekom Tensec plus ne treba naglo prekidati, s obzirom na to da može dovesti do akutnog pogoršanja stanja pacijenta. Ovo se posebno odnosi na pacijente sa koronarnim oboljenjem srca (*videti odeljak 4.2*).

U sledećim stanjima je potrebno posebno praćenje zdravstvenog stanja pacijenta:

- srčana insuficijencija (kod pacijenata sa istovremenom stabilnom, hroničnom srčanom insuficijencijom, terapija se mora započeti pojedinačnim lekom bisoprololom i preporučenom fazom titracije) (*videti odeljak 4.3*),
- bronhospazam (bronhijalna astma, opstruktivna bolest disajnih puteva),
- istovremeno lečenje inhalacionim anestetima,
- dijabetes melitus sa velikim kolebanjima vrednosti glukoze u krvi; simptomi hipoglikemije mogu biti maskirani,
- stroga dijeta,
- tekuća terapija desenzibilizacije,
- AV blok I stepena,
- Prinzmetalova angina pectoris. Zapaženi su slučajevi koronarnog spazma. Uprkos njenoj visokoj beta-1 selektivnosti, epizode angine ne mogu se potpuno isključiti kada se bisoprolol primenjuje kod pacijenata sa Prinzmetalovom anginom,
- okluzivna bolest perifernih arterija (pojačani simptomi mogu da se jave naročito na početku terapije),
- hipovolemija,
- disfunkcija jetre (*videti odeljak 4.3*)

Iako kardioselektivni (beta-1) blokatori imaju neznatan efekat na funkciju pluća, kao i sa svim beta blokatorima njihovu primenu treba izbegavati kod pacijenata sa opstruktivnom bolešću disajnih puteva, osim ako postoje opravdani klinički razlozi za njihovu primenu. Kada postoje takvi razlozi bisoprolol/hidrohlortiazid može da se primeni uz oprez. Kod pacijenata sa opstruktivnom bolešću pluća terapiju treba započeti najmanjom mogućom dozom bisoprolola i pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave novih simptoma (dispnea, intolerancija na napor, kašalj).

U slučaju bronhijalne astme ili drugih hroničnih opstruktivnih bolesti pluća, koje mogu dati simptome, potrebno je istovremeno sa bisoprololom/hidrohlortiazidom primeniti i bronhodilatatore. Povremeno, kod pacijenata sa astmom može se povećati otpor u disajnim putevima, zbog čega je potrebno povećati dozu beta2-agonista.

Terapija lekom Tensec plus je kontraindикована kod pacijenata sa teškom bronhijalnom astmom (*videti odeljak 4.3*).

Kao rezultat disbalansa tečnosti i elektrolita može doći do pogoršanja metaboličke acidoze.

Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol može da poveća osetljivost na alergene, kao i težinu anafilaktičkih reakcija. Ovo se takođe mora uzeti u obzir u toku procesa desenzibilizacije. Terapija epinefrinom ne daje uvek očekivane terapijske efekte.

Pacijenti sa psorijazom ili sa anamnestičkim podatkom o ranijoj psorijazi trebalo bi da uzimaju beta-blokatore (npr. bisoprolol) samo nakon pažljive procene koristi i rizika.

Terapija beta-blokatorima (npr. bisoprolol) može maskirati simptome tireotoksikoze.

Kod pacijenata sa feohromocitomom, bisoprolol se ne sme primenjivati dok se ne sprovede blokada α -receptora.

Prijavljeni su slučajevi akutnog holecistitisa kod pacijenata sa holelitijazom.

Opšta anestezija

Kod pacijenata koji se uvode u opštu anesteziju, beta-blokatori smanjuju učestalost aritmija i ishemiju miokarda u toku indukcije anestezije, intubacije, kao i postoperativno. Danas se preporučuje da se primena beta-blokatora održava perioperativno. Anestezilog mora da bude obavešten o terapiji beta-blokatorima, jer postoji mogućnost interakcije sa drugim lekovima, što može dovesti do bradiaritmije, smanjenja refleksne tahikardije i smanjenja refleksne sposobnosti kompenzacije izgubljene krvi. Ako se smatra da je prekid terapije beta-blokatorima pre hirurške intervencije neophodan, dozu treba smanjivati postepeno do potpune obustave otprilike 48 sati pre primene anestezije (*videti odeljak 4.5*).

Horoidni izliv, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla

Sulfonamidi ili derivati sulfonamida kao što je hidrohlortiazid mogu da izazovu idiosinkratsku reakciju, što dovodi do horoidnog izliva sa defektom vidnog polja, akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutno smanjenje oštine vida i bol u oku i obično se javljaju samo nekoliko sati do nekoliko nedelja nakon početka terapije. Nelečen akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Terapija prvog izbora je prekid primene hidrohlortiazida što je pre moguće. Potrebno je razmotriti brzo medicinsko ili hirurško lečenje ukoliko očni pritisak ne može da se stavi pod kontrolu. Faktori rizika za razvoj glaukoma zatvorenog ugla mogu uključivati poznatu alergiju na sulfonamide i peniciline.

Poremećaj elektrolita i tečnosti

Kao posledica prisutne hidrohlortiazidne komponente dugotrajna terapija može dovesti do disbalansa elektrolita i tečnosti, naročito do hipokalemije i hiponatremije, kao i do hipomagnezemije, hipohloremije i hiperkalcemije. Hipokalemija pogoduje razvoju teških aritmija, a u nekim slučajevima i letalanu *torsades de pointes*.

Kao rezultat disbalansa tečnosti i elektrolita može doći do pogoršanja metaboličke alkaloze.

Tokom dugotrajne terapije bisoprololom/hidrohlortiazidom potrebno je redovno pratiti vrednosti elektrolita u serumu (posebno kalijuma, natrijuma i kalcijuma), kreatinina i uree, lipida u serumu (holesterola i triglicerida), mokraćne kiseline i šećera u krvi.

Kod pacijenata sa hiperurikemijom je povećan rizik od dobijanja gihta.

Napomena:

Tokom dugotrajne terapije bisoprololom/hidrohlortiazidom potrebno je da pacijenti vode računa o tome da unose dovoljne količine tečnosti i unose hranu bogatu kalijumom (npr. banane, povrće, orašasti plodovi) zbog povećanog gubitka kalijuma. Gubitak kalijuma može se smanjiti ili sprečiti istovremenom primenom diuretika koji štede kalijum.

Fotosenzitivne reakcije na tiazidne diuretike mogu da se pojave. U slučaju da je terapija neophodna, savetuje se zaštita delova tela koji su izloženi suncu ili veštačkim UV zracima. Ako se tokom terapije jave teške fotosenzitivne reakcije, preporučuje se prekid terapije.

Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (eng. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlortiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlortiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlortiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlortiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidrohlortiazida, prijavljeni su veoma retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS), plućni edem se obično razvija u roku od nekoliko minuta do sati nakon uzimanja hidrohlortiazida. Početni simptomi uključuju dispneju, groznicu-povećanu telesnu temperaturu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ukoliko se sumnja na ARDS, treba obustaviti uzimanje leka Tensec plus i započeti odgovarajuću terapiju. Hidrohlortiazid se ne sme propisivati pacijentima koji su prethodno imali ARDS nakon uzimanja hidrohlortiazida.

Aktivni sportisti moraju da imaju u vidu da ovaj lek sadrži supstancu koja može dati pozitivnu reakciju na doping testu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Opšte informacije:

mora se uzeti u obzir da se dejstvo određenih lekova može promeniti zbog poremećaja koncentracije kalijuma u serumu.

Ne preporučuje se istovremena primena sa:

Kalcijumskim antagonistima tipa verapamila i u manjoj meri tipa diltiazema: negativan efekat na kontraktilnost miokarda i atrioventrikularnu provodljivost. Intravenska primena kalcijumskih antagonista tipa verapamila kod pacijenata na terapiji beta-blokatorima može dovesti do teške hipotenzije i AV bloka.

Antihipertenzivima sa centralnim delovanjem kao što je npr. klonidin i ostali (npr. metildopa, moksonidin, rezerpin): istovremena terapija sa antihipertenzivima sa centralnim dejstvom može dovesti do pogoršanja srčane insuficijencije usled smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (smanjena srčana frekvencija i minutni volumen), vazodilatacija. Nagli prekid terapije, naročito pre prekida terapije beta-blokatorima, povećava rizik od pojave "rebound" povratne hipertenzije.

Litijumom: bisoprolol/hidrohlortiazid može pojačati kardiotoksične i neurotoksične efekte litijuma tako što smanjuje izlučivanje litijuma.

Kombinacije koje treba primenjivati sa oprezom:

Kalcijumski antagonisti tipa dihidropiridina (npr. nifedipin, amlodipin): istovremena terapija može povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni mogućnost pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Kombinovana terapija sa drugim antihipertenzivima ili lekovima koji mogu izazvati efekat smanjenja krvnog pritiska (npr. triciklični antidepressivi, barbiturati, fenotiazini): pojačavanje antihipertenzivnog efekta.

ACE inhibitori (npr. kaptopril, enalapril), antagonisti angiotenzin II receptora: tokom započinjanja terapije ACE inhibitorima (ili antagonistima angiotenzin II receptora), postoji rizik od značajnog pada krvnog pritiska i/ili akutne bubrežne insuficijencije kod pacijenata sa prethodnom deplecijom natrijuma, a posebno kod pacijenata sa stenozom renalne arterije.

Ukoliko je prethodna antihipertenzivna terapija diureticima uzrokovala depleciju natrijuma, potrebno je ukinuti uzimanje diuretika 3 dana pre započinjanja terapije ACE inhibitorima (ili antagonistima angiotenzin II receptora) ili terapiju ACE inhibitorima (ili antagonistima angiotenzin II receptora) započeti manjim dozama.

Antiaritmici I klase (npr. hinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon): može biti produženo vreme AV sprovođenja i pojačani negativni inotropni efekti.

Antiaritmici III klase (npr. amiodaron): mogu biti pojačani efekti na vreme AV sprovođenja.

Antiaritmici koji mogu izazvati torsades de pointes: antiaritmici IA klase (hinidin, dizopiramid) i antiaritmici III klase (amiodaron, sotalol). Hipokalemija može doprineti pojavi *torsades de pointes*. Hipokalemiju treba izbegavati i korigovati ako je potrebno. Treba proveriti QT interval. U slučaju *torsade de pointes* ne smeju se davati antiaritmici (terapija pejsmejkerom).

Lekovi koji nisu antiaritmici, a mogu indukovati torsade de pointes: astemizol, eritromicin i.v., halofantrin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin i vinkamin. Hipokalemija može da podstakne pojavu *torsades de pointes*. U slučaju hipokalemije treba uzimati lekove koji ne mogu da izazovu *torsades de pointes*.

Parasimpatikomimetici: kombinovana terapija može dovesti do produženja vremena AV sprovođenja i rizika od pojave bradikardije.

Lokalna primena beta-blokatora (npr. kapi za oči u terapiji glaukoma) mogu pojačati sistemske efekte bisoprolola.

Insulin i oralni antidijetici: pojačani efekti na smanjenje koncentracije glukoze u krvi. Blokada beta-adrenoreceptora može maskirati znake hipoglikemije.

Anestetici: slabljenje efekta refleksne tahikardije i povećanje rizika od hipotenzija (*videti odeljak 4.4*).

Glikozidi digitalisa: dovode do smanjenja srčane frekvence, produženja vremena atrioventrikularne provodljivosti. Ako se tokom terapije bisoprololom/hidrohlortiazidom jave hipokalemija i/ili hipomagnezija, miokard može biti osetljiviji na kardijske glikozide a kao rezultat toga mogu se intenzivirati njihovi efekti i neželjena dejstva.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL): NSAIL mogu da smanje efikasnost bisoprolola u snižavanju krvnog pritiska. Kod uzimanja salicilata u velikim dozama može da bude pojačano toksično dejstvo salicilata na centralni nervni sistem. Istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova kod pacijenata kod kojih se javi hipovolemija može dovesti do akutne bubrežne insuficijencije.

Beta-simpatomimetici: kombinacija sa bisoprololom može smanjiti efekte oba leka. Kada se leče alergijske reakcije, mogu biti potrebne veće doze adrenalina.

Simpatomimetici, agonisti alfa- i beta-receptora (npr. adrenalin, noradrenalin): U kombinaciji sa bisoprololom, ove supstance mogu demaskirati vazokonstriktorno dejstvo na alfa receptorima uz moguće povećanje krvnog pritiska i pogoršanje intermitentnih kludikacija. Ovakve interakcije su češće kod neselektivnih beta-blokatora.

Lekovi koji povećavaju izlučivanje kalijuma (npr. kortikosteroidi, ACTH, karbenoksolon, amfotericin B, furosemid ili laksativi): istovremena primena može dovesti do povećanog gubitka kalijuma.

Efekat lekova koji smanjuju vrednosti mokraćne kiseline može biti smanjen pri istovremenoj primeni sa bisoprololom/hidrohlortiazidom.

Holestiramin, holestipol: smanjenje resorpcije hidrohlortiazidne komponente u leku Tensec plus.

Metildopa: u izolovanim slučajevima prijavljena je hemoliza kao rezultat stvaranja antitela na hidrohlortiazid.

U slučaju istovremene primene obratiti pažnju:

Kortikosteroidi: smanjenje antihipertenzivnih efekata leka.

Meflokin: povećan rizik od bradikardije.

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori, izuzev MAO-B inhibitora): povećanje hipotenzivnog efekta beta-blokatora, ali i povećan rizik od hipertenzivne krize.

Primena velikih doza salicilata može povećati njihov toksični efekat na centralni nervni sistem.

4.6.Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Farmakološki efekat bisoprolola može imati negativan efekat na trudnoću i/ili fetus/novorođenče. Beta blokatori generalno smanjuju perfuziju placentе. Zbog toga može doći do intrauterinog poremećaja rasta, smrti fetusa, pobačaja ili prevremenog porođaja. Neželjeni efekti (npr. hipoglikemija i bradikardija) mogu da se pojave i kod fetusa i kod novorođenčeta. Kada je terapija beta blokatorima neophodna, preporučuje se upotreba selektivnih beta 1- blokatora.

Postoje ograničena iskustva sa upotrebom hidrohlortiazida u trudnoći, posebno tokom prvog trimestrala. Rezultati na životinjama su ograničeni.

Hidrohlortiazid prolazi kroz placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva, upotreba hidrohlortiazida tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može izazvati poremećaj fetoplacentalne perfuzije, fetalne i neonatalne efekte kao što su ikterus, disbalans elektrolita i trombocitopenija. Zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije bez povoljnog uticaja na tok bolesti, hidrohlortiazid ne treba uzimati tokom trudnoće u slučaju gestacijskih edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije.

Hidrohlortiazid treba propisivati i uzimati za lečenje esencijalne hipertenzije kod trudnica samo u retkim slučajevima gde nije moguća druga alternativna terapija.

Upotreba leka Tensec plus tokom trudnoće se ne preporučuje jer ovaj lek sadrži tiazidni diuretik.

Dojenje

Bisoprolol fumarat se može izlučiti u majčino mleko. Hidrohlorid se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Tiazidni diuretici u velikim dozama pojačavaju diurezu i mogu inhibirati laktaciju.

Upotreba leka Tensec plus se ne preporučuje tokom dojenja.

Plodnost

Nema dovoljno podataka o upotrebi leka Tensec plus i njegovim efektima na plodnost kod ljudi.

Bisoprolol i hidrohlortiazid nisu pokazali uticaj na plodnost u studijama sprovedenim na životinjama.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Tensec plus nema ili ima neznan uticaj na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Usled individualnih razlika u reakciji na lek, sposobnost aktivnog upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama može biti oslabljena. Ovo treba imati na umu naročito na samom započinjanju terapije, prilikom promene leka, kao i prilikom istovremene upotrebe alkohola.

4.8. Neželjena dejstva

Procena neželjenih dejstava je zasnovana na sledećim podacima o učestalosti a prema klasi sistema organa:

Veoma često (>1/10)

Često (>1/100 do <1/10)

Povremeno (>1/1,000 do < 1/100)

Retko (>1/10,000 do <1/1,000)

Veoma retko (<1/10,000),

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

Neoplazme- benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)

Nepoznato: nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Retko: leukopenija, trombocitopenija

Veoma retko: agranulocitoza

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: poremećaji spavanja, depresija

Retko: noćne more, halucinacije

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često: hiperglikemija, hiperurikemija (može kod pacijenata sa predispozicijom dovesti do napada gihta), disbalans tečnosti i elektrolita (naročito hipokalemija i hiponatremija, hipomagnezija i hipohloremija, kao i hiperkalcemija)

Povremeno: gubitak apetita

Veoma retko: metabolička alkalozia

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: poremećaji spavanja, depresija

Retko: noćne more, halucinacije

Poremećaji nervnog sistema

Često: vrtoglavica*, glavobolja*

Poremećaji oka

Retko: smanjeno stvaranje suza (ovo treba uzeti u obzir ukoliko pacijent koristi kontaktna sočiva), poremećaji vida

Veoma retko: konjunktivitis

Nepoznato: akutni glaukom zatvorenog ugla, horoidni izliv

Poremećaji uha i labirinta

Retko: poremećaji-oštećenje sluha

Kardiološki poremećaji

Povremeno: bradikardija, poremećaj u atrioventrikularnoj provodljivosti, pogoršanje postojeće srčane insuficijencije

Vaskularni poremećaji

Često: osećaj hladnoće ili utrnulosti u ekstremitetima

Povremeno: ortostatska hipotenzija

Retko: sinkopa

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: bronhospazam kod pacijenata sa bronhijalnom astmom ili anamnestičkim podatkom o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća

Retko: alergijski rinitis

Veoma retko: akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (*videti odeljak 4.4*)

Nepoznato: intersticijalna bolest pluća

Gastrointestinalni poremećaji

Često: gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija

Povremeno: nelagodnost u stomaku, zapaljenje gušterače -pankreatitis

Hepatobilijarni poremećaji

Retko: hepatitis, žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: hipersenzitivne reakcije (svrab, crvenilo, osip, fotosenzitivnost, purpura, urtikarija, angioedem)

Veoma retko: alopecija-gubitak kose, lupus eritematosus, beta-blokatori mogu indukovati ili pogoršati psorijazu ili indukovati osip sličan psorijazi

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Povremeno: mišićna slabost i grčevi

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Retko: erektilna disfunkcija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: umor*

Povremeno: astenija

Veoma retko: bol u grudima

Laboratorijska ispitivanja

Često: povećanje koncentracije triglicerida i holesterola, glikozurija

Povremeno: povećane vrednosti amilaze, reverzibilno povećanje koncentracije kreatinina i uree u serumu

Retka: povećanje vrednosti enzima jetre (AST, ALT)

*Ovi simptomi se javljaju naročito na početku terapije. Obično su blagi i povlače se tokom 1 do 2 nedelje.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski kancer kože:

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija uočena je povezanost, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC), zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Najčešći znaci predoziranja obuhvataju bradikardiju, hipotenziju, bronhospazam, akutnu srčanu insuficijenciju kao i hipoglikemiju i poremećaje sprovođenja na EKG-u .

Osetljivost na primenu pojedinačne velike doze bisoprolola pokazuje velike interindividualne razlike. Pacijenti sa insuficijencijom srca mogu biti veoma osetljivi.

Kliničku sliku akutnog ili hroničnog predoziranja hidrohlortiazidima karakteriše veoma izražen gubitak tečnosti ili elektrolita. Najčešći znaci predoziranja su vrtoglavica, mučnina, pospanost, hipovolemija, hipotonija, hipokalijemija.

Bradikardija uzrokovana predoziranjem leči se atropinom (u dozi od 1 do 2 mg intravenski), izoprenalinom ili privremenim pejsmejkerom. Pad krvnog pritiska leči se intravenskom primenom tečnosti i ako je potrebno, primenom vazokonstriktornih kateholamina. Bronhospazam se može lečiti teofilinom, derivatima teofilina ili beta-simpatomimetima. Ukoliko je do predoziranja došlo nedavno, pre kratkog vremenskog perioda (0-2 sata), pacijentu se daje aktivni ugalj i treba razmotriti ispiranje želuca. Potrebno je pratiti otkucaje srca, krvni pritisak, ravnotežu elektrolita i šećera u krvi. Eliminacija bisoprolola ne može se značajno povećati hemodijalizom.

Nema dovoljno podataka o efikasnosti hemodijalize za eliminaciju hidrohlortiazida.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: selektivni beta-adrenergički blokatori i tiazidi

ATC šifra: C07BB07

Mehanizam dejstva

Bisoprolol

Bisoprolol je beta adrenergički blokator sa središnjim položajem u odnosu na lipofilnost/hidrofilnost. Bisoprolol ima izraženu beta₁-selektivnost (kardioselektivnost) bez intrinzičke simpatomimetičke aktivnosti i bez klinički značajnog efekta na stabilnost membrane. Bisoprolol smanjuje odgovor na simpatoadrenergičko delovanje blokadom beta receptora srca. Ovo dovodi do smanjenja srčane frekvence i kontraktilnosti srčanog mišića, čime se smanjuje potrošnja kiseonika u miokardu.

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid je tiazidni diuretik, derivat benzotiazidina, koji primarno povećava izlučivanje elektrolita, a sekundarno povećava diurezu usled izlučivanja osmotski vezane vode. Hidrohlortiazid inhibira resorpciju natrijuma pre svega u distalnim tubulima, pri čemu se glomerularnom filtracijom maksimalno izluči oko 15% natrijuma. Step en izlučivanja hlorida u proseku odgovara izlučivanju natrijuma.

U prisustvu hidrohlortiazida, takođe se povećava izlučivanje kalijuma, što uglavnom zavisi od izlučivanja kalijuma u distalnim tubulima i sabirnim tubulima (povećana razmena jona natrijuma i kalijuma). Acidoza ili alkaloz a ne utiču u značajnoj meri na efekte izlučivanja soli ili diuretske efekte hidrohlortiazida.

U početku je mali uticaj na step en glomerularne filtracije. Tokom dugotrajne terapije hidrohlortiazidom, izlučivanje kalcijuma putem bubrega je smanjeno, što može dovesti do hiperkalcemije.

Hidrohlortiazid relaksira glatke mišiće i time smanjuje periferni vaskularni otpor.

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <30 mL/min i/ili koncentracija kreatinina u serumu >1,8 mg/100 mL) hidrohlortiazid je praktično bez efekta. Kod pacijenata sa renalnim i ADH osetljivim insipidnim dijabetesom, hidrohlortiazid ima antidiuretski efekat.

Nemelanomski karcinom kože

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8 629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1 430 833, odnosno 172 462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida (≥50 000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63 067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlortiazida (~25 000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~100 000 mg) (takođe videti odeljak 4.4).

5.2. Farmakokinetički podaci

Bisoprolol

Resorpcija

Bioraspoloživost bisoprolola u formi film tableta je 90%. Nakon unosa, bisoprolol se skoro u potpunosti resorbuje (>90%) iz gastrointestinalnog trakta. Zajedno sa malim efektom prvog prolaska kroz jetru (<10%)

vode do apsolutne bioraspoloživosti od 88%. Bisoprolol se može uzeti natašte, kao i sa doručkom, bez promena u resorpciji ili bioraspoloživosti.

Distribucija

Kao umereno lipofilna supstanca, stepen vezivanja bisoprolola za proteine plazme je 30%. Farmakokinetika bisoprolola nije osetljiva na patofiziološke promene proteina u plazmi, npr. povećanje alfa1-glikoproteina. Maksimalne vrednosti leka u plazmi se postižu obično 1-3 sata nakon primene. Volumen distribucije iznosi 226 ± 11 l ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Biotransformacija

Pedeset procenata (50%) doze bisoprolola se metaboliše do inaktivnih metabolita u jetri.

Eliminacija

Bisoprolol se eliminiše iz organizma na dva načina: 50% se metaboliše do inaktivnih metabolita u jetri, a zatim izlučuje putem bubrega. Preostalih 50% se izlučuje putem bubrega u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije iz plazme je 10-12 sati.

Vrednosti $C_{\max}$ i PIK bisoprolola, pri ravnotežnoj koncentraciji, su bioekvivalentne u fiksnoj kombinaciji sa hidrohlortiazidom u odnosu na monokomponentni preparat.

Hidrohlortiazid

Resorpcija

Nakon oralne primene, približno 80% hidrohlortiazida se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Sistemska bioraspoloživost iznosi $71 \pm 15\%$

Distribucija

Stepen vezivanja hidrohlortiazida za proteine plazme je 64%; relativni volumen distribucije je 0,5-1,1 l/kg.

Biotransformacija

Metabolizam hidrohlortiazida je mali. Skoro sav hidrohlortiazid se izlučuje urinom nepromenjen.

Eliminacija

Kod zdravih osoba više od 95% hidrohlortiazida se putem bubrega izlučuje u neizmenjenom obliku. Poluvreme eliminacije je 2,5 sata kada je funkcija bubrega normalna. Maksimalne vrednosti u plazmi se obično postižu 2-5 sata nakon primene. Ove vrednosti se povećavaju kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega i prosečno iznose 20 sati kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom.

Diuretski efekat se javlja tokom 1-2 sata i traje 10-12 sati, u zavisnosti od doze a antihipertenzivno dejstvo se održava do 24 sata.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U standardnim testiranjima prekliničke toksičnosti (studije hronične toksičnosti, mutageni, genotoksični i karcinogeni potencijal), utvrđeno je da bisoprolol i hidrohlortiazid ne predstavljaju specifični rizik po ljudsku populaciju. Zajedno sa ostalim beta-blokatorima, velike doze bisoprolola takođe uzrokuju toksične efekte kod skotnih životinja (smanjena ishrana i smanjenje telesne mase) i kod embriona/fetusa (povećan broj abortusa, smanjenje telesne mase na rođenju, usporen fizički razvoj do završetka laktacije). Međutim, nema dokaza da bisoprolol ili hidrohlortiazid imaju teratogeni potencijal.

Nije zabeležena povećana toksičnost pri kombinovanoj primeni ove dve komponente.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni
- Celuloza, mikrokristalna
- Magnezijum-stearat
- Skrob, preželatinizovan
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Film (obloga) tablete:

- Hipromeloza
- Dimetikon 350
- Makrogol 400
- Titan-dioksid (E 171)
- Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172).

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC/PE/PVDC blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000457645 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.09.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.