

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bisomyl Combi 2,5 mg/6,25 mg
Bisomyl Combi 5 mg/6,25 mg
Bisomyl Combi 10 mg/6,25 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 2,5 mg/6,25 mg filmom obalená tableta obsahuje:
2,5 mg bizoprolólium-fumarátu
6,25 mg hydrochlórtiazidu

Jedna 5 mg/6,25 mg filmom obalená tableta obsahuje:
5 mg bizoprolólium-fumarátu
6,25 mg hydrochlórtiazidu

Jedna 10 mg/6,25 mg filmom obalená tableta obsahuje:
10 mg bizoprolólium-fumarátu
6,25 mg hydrochlórtiazidu

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 29,3 mg laktózy a 0,7 mg makrogolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta. Priemer: 7,6 mm.

Bisomyl Combi 2,5 mg/6,25 mg

Žltá filmom obalená okrúhla bikonvexná tableta s vytlačeným „BH1“ na jednej strane a „M“ na druhej strane tablety.

Bisomyl Combi 5 mg/6,25 mg

Svetloružová filmom obalená okrúhla bikonvexná tableta s vytlačeným „BH2“ na jednej strane a „M“ na druhej strane tablety.

Bisomyl Combi 10 mg/6,25 mg

Biela filmom obalená okrúhla bikonvexná tableta s vytlačeným „BH3“ na jednej strane a „M“ na druhej strane tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ľahká až stredne ťažká arteriálna hypertenzia.

Bisomyl Combi je indikovaný na liečbu iba u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pre jednotlivých pacientov sa odporúča titrácia dávky každého liečiva. Ak je to klinicky vhodné, liečba pacienta môže byť zmenená z monoterapie na liečbu fixnou kombináciou.

Bisomyl Combi je pre individuálne nastavenie dávkovania dostupný v nasledujúcich silách:

Bisomyl Combi 2,5 mg/6,25 mg

Bisomyl Combi 5 mg/6,25 mg

Bisomyl Combi 10 mg/6,25 mg

Ak je to podľa úsudku lekára pre individuálneho pacienta potrebné, na titráciu dávky môže byť použitá nízka dávka 2,5 mg/6,25 mg.

V prípade nedostatočnej odpovede na liečbu sa môže dávkovanie zvýšiť na jednu tabletu 5 mg bisoprololu/6,25 mg hydrochlórtiazidu raz denne. Ak je táto dávka nedostatočná, dávkovanie sa môže zvýšiť na jednu tabletu 10 mg bisoprololu/6,25 mg hydrochlórtiazidu raz denne.

V prípade potreby prerušenia liečby sa odporúča postupné vysadzovanie liečby bisoprololom, pretože náhle vysadenie bisoprololu môže viesť k závažnému zhoršeniu stavu pacienta, zvlášť u pacientov s ischemickou chorobou srdca.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

V prípade miernej až stredne ťažkej poruchy funkcie pečene alebo miernej až stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min) nie je potrebná zmena dávkovania.

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť použitia Bisomyly Combi u detí doteraz neboli stanovené.

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím Bisomyly Combi v pediatrickej populácii, preto sa neodporúča jeho použitie u detí.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Bisomyl Combi sa má užívať ráno a môže sa užívať s jedlom. Tablety sa musia prehltnúť a zapiť tekutinou a nesmú sa rozhrýzť.

Liečba Bisomylom Combi je zvyčajne dlhodobá.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na tiazidy alebo sulfónamidy.

- ťažká astma;
- akútne srdcové zlyhanie alebo dekompenzácia počas epizód srdcového zlyhania vyžadujúca intravenóznú inotropnú liečbu;
- kardiogénny šok;
- syndróm chorého sínusu;
- sinoatriálny blok;
- atrioventrikulárna blokáda druhého alebo tretieho stupňa;
- symptomatická bradykardia;

- neliečený feochromocytóm;
- závažné formy periférnej okluzívnej choroby tepien alebo závažné formy Raynaudovho syndrómu;
- metabolická acidóza;
- ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min);
- ťažká porucha funkcie pečene;
- rezistentná hypokaliémia;

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Súvisiace s bisoprololom

Liečba bisoprololom sa nesmie náhle ukončiť pokiaľ to nie je jasne indikované, pretože náhle ukončenie liečby bisoprololom môže viesť k akútnemu zhoršeniu pacientovho stavu, osobitne u pacientov s ischemickou chorobou srdca, náhle prerušenie liečby môže spôsobiť vznik závažnej arytmie, infarktu myokardu a náhlejšej smrti. Dávka sa má znižovať postupne počas niekoľkých dní.

Súvisiace s hydrochlórtiazidom

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu.

K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Bisomyl Combi sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Bisomyl Combi sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek. V prípade ochorenia pečene môžu tiazidové diuretiká a im príbuzné látky spustiť hepatálnu encefalopatiu. V takom prípade sa musí podávanie diuretík okamžite ukončiť.

Bisomyl Combi sa neodporúča užívať dojčiacim ženám (pozri časť 4.6).

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (*Danish National Cancer Registry*) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (*basal cell carcinoma*, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (*squamous cell carcinoma*, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (*hydrochlorothiazide*, HCTZ).

Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Opatrenia pri používaní

Bisomyl Combi sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s:

Súvisiace s bisoprololom

Bronchiálna astma a chronická obštrukčná choroba pľúc

Hoci kardioselektívne β_1 betablokátory majú nižší účinok na funkciu pľúc ako neselektívne betablokátory, tak ako všetky betablokátory, sa nemajú podávať pacientom s obštrukčnou chorobou

dýchacích ciest, ak pre ich použitie nie sú závažné klinické dôvody. Ak takéto dôvody existujú, Bisomyl Combi sa má používať s opatrnosťou. U pacientov s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest sa má liečba bisoprololom začínať najnižšou možnou dávkou. Týchto pacientov je potrebné starostlivo sledovať ak sa vyskytnú nové symptómy (napr. dyspnoe, intolerancia fyzickej námahy, kašeľ). Pri astme alebo iných chronických obštrukčných pľúcnych chorobách, ktoré môžu byť symptomatické, je možné podávať bronchodilatačnú liečbu. U pacientov s astmou sa môže vyskytnúť zvýšenie odporu dýchacích ciest, ktoré si vyžaduje zvýšenie dávky β_2 -mimetík.

Srdcové zlyhanie

Pacientom s kompenzovaným srdcovým zlyhávaním, ak je to nevyhnutné, sa má podávať bisoprolol vo veľmi nízkych, postupne sa zvyšujúcich dávkach pod starostlivým lekársym dozorom.

Atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa

Vzhľadom na ich negatívny dromotropný účinok sa betablokátory musia podávať u pacientov s atrioventrikulárnou blokádou prvého stupňa opatrne.

Prinzmetalova angína

Betablokátory môžu u pacientov s Prinzmetalovou angínou zvýšiť frekvenciu alebo predĺžiť trvanie atakov. Boli pozorované prípady koronárnej arteriálnej vazospasmy. Napriek vysokej beta-1 selektivite bisoprolu, nie je možné úplne vylúčiť záchvaty angíny, keď sa podáva pacientom s Prinzmetalovou angínou. β_1 -selektívny blokátor sa môže použiť pri miernych alebo pridružených formách Prinzmetalovej angíny, avšak musí sa súčasne podávať aj vazodilatátor.

Okluzívna choroba periférnych tepien

U pacientov trpiacich okluzívnou chorobou periférnych tepien (*peripheral arterial occlusive disorders*, PAOD) alebo Raynaudovým syndrómom môžu betablokátory zhoršiť prejavy týchto ochorení, najmä na začiatku liečby. V takýchto prípadoch sa má poskytnúť β_1 -selektívny blokátor.

Feochromocytóm

Pacientom s feochromocytómom sa nesmie podať Bisomyl Combi pred liečbou adrenergými blokátormi.

Tlak krvi je potrebné starostlivo sledovať.

Starší ľudia

Úprava dávky sa obvykle nevyžaduje. Avšak, starších pacientov je potrebné starostlivo sledovať (pozri časť súvisiacu s hydrochlórtiazidom: tekutinová a elektrolytová rovnováha).

Diabetici

Pacientov je potrebné upozorniť na riziko hypoglykémie a zabezpečiť posilnenie domáceho monitorovania glykémie v začiatkovej fáze liečby. Varovné prejavy hypoglykémie, najmä tachykardia, palpitácie a potenie, môžu byť maskované. Beta-blokátory môžu pri súbežnom užívaní s derivátmi sulfonylmočoviny ešte viac zvýšiť riziko vzniku závažnej hypoglykémie. Diabetických pacientov treba poučiť, aby si starostlivo sledovali hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.5).

Psoriáza

Pacientom so psoriázou alebo so psoriázou v anamnéze sa majú betablokátory (napr. bisoprolol) podávať len po dôkladnom posúdení prínosov a rizík, pretože boli hlásené prípady zhoršenia tohto ochorenia u pacientov liečených betablokátormi

Alergické reakcie

U pacientov s náchylnosťou na závažnú anafylaktickú reakciu, nezávisle od pôvodu, najmä počas používania jódovaných kontrastných látok (pozri časť 4.5) alebo počas špecifickej imunoterapeutickej liečby (desenzibilizácia), liečba betablokátormi môže spôsobiť zhoršenie anafylaktickej reakcie a rezistenciu na ich liečbu adrenalinom (epinefrinom) v obvyklých dávkach.

Celková anestézia

U pacientov, ktorí podstúpia celkovú anestéziu, znižuje podanie betablokátorov výskyt arytmií a myokardiálnej ischémie počas indukcie a intubácie, a v období po operácii. V súčasnosti sa odporúča pokračovanie v udržiavaní betablokády perioperačne. Anesteziológ musí byť oboznámený s tým, že pacient je liečený betablokátormi, a to z dôvodu možných interakcií s inými liekmi, ktoré môžu viesť ku bradyarytmiám, útľmu reflexnej tachykardie a zníženej reflexnej schopnosti kompenzovať prípadnú stratu krvi. V prípade, kde je ukončenie liečby betablokátorom pred chirurgickým výkonom považované za nevyhnutné, má sa vykonať postupne a má sa ukončiť približne 48 hodín pred anestéziou.

Tyreotoxikóza

Kardiovaskulárne symptómy tyreotoxikózy môžu byť maskované liečbou bisoprololom.

Šport

Športovci majú byť upozornení, že tento liek obsahuje látku, ktorá môže spôsobiť pozitívny výsledok antidopingových testov.

Prísna diéta

Bisomyl Combi sa musí používať opatrne u pacientov s prísnou diétou.

Kombinácia s verapamilom, diltiazemom alebo bepridilom

Tieto kombinácie vyžadujú starostlivé klinické a EKG monitorovanie, zvlášť u starších pacientov a na začiatku liečby (pozri časť 4.5).

Súvisiace s hydrochlórtiazidom

Tekutinná a elektrolytová rovnováha

Dlhodobé nepretržité podávanie hydrochlórtiazidu môže viesť k poruchám tekutín a elektrolytov, osobitne k hypokaliémii a hyponatriémii a tiež k hypomagneziémii a hypochlorémii a k hyperkalciémii.

Počas dlhodobej terapie Bisomylom Combi sa odporúča pravidelné monitorovanie hladín elektrolytov v sére (najmä draslíka, sodíka a vápnika), kreatinínu a urey, sérových lipidov (cholesterolu a triglyceridov), kyseliny močovej ako aj hladiny glukózy v krvi.

Natriémia

Pred začatím liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby je potrebné stanoviť hladinu sodíka v krvi. Každá diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, v niektorých prípadoch s vážnymi následkami.

Vzhľadom na to, že pokles koncentrácie sodíka v krvi môže byť spočiatku asymptomatický, je pravidelná kontrola nevyhnutná a musí byť ešte častejšia v rizikových skupinách, t. j. u starších pacientov a pacientov s cirhózou pečene.

Kaliémia

Strata draslíka vedúca ku hypokaliémii je najväčším rizikom liečby tiazidovými diuretikami a príbuznými liekmi.

Riziku výskytu hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) sa musí predchádzať v určitých vysoko-rizikových skupinách, t. j. u starších a/alebo podvyživených pacientov, a/alebo u pacientov liečených viacerými liekmi, u pacientov s ischemickou chorobou srdca a u pacientov so srdcovým zlyhaním. V týchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu srdcových glykozidov a riziko porúch srdcového rytmu.

Ohrození sú takisto pacienti s predĺženým QT intervalom, bez ohľadu na vrodený alebo iatrogénny pôvod. Hypokaliémia (rovnako ako bradykardia) pôsobí ako predispozičný faktor výskytu závažných porúch rytmu, najmä potenciálne smrteľného *torsades de pointes*.

Vo všetkých prípadoch je potrebné časté sledovanie hladiny draslíka v krvi. Prvé sledovanie hladiny draslíka v plazme sa musí vykonať počas týždňa nasledujúceho po začatí liečby.

Kalciémia

Tiazidové diuretiká a im príbuzné látky môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a viesť k miernemu a prechodnému zvýšeniu vápnika v krvi. Výrazná hyperkalciémia môže súvisieť s nezisteným hyperparatyreoidizmom. Pred vyšetrením funkcie prištítnych teliesok treba liečbu prerušiť.

Kombinácia s lítiom

Kvôli prítomnosti diuretika je nutné vyhnúť sa tejto kombinácii (pozri časť 4.5).

Hladina glukózy v krvi

Je dôležité kontrolovať glukózu v krvi u diabetikov, najmä ak je prítomná hypokaliémia.

Kyselina močová

U pacientov s vysokou hladinou kyseliny močovej v krvi sa môže zvýšiť sklon k záchvatom dny: dávkovanie sa upraví na základe plazmatických koncentrácií kyseliny močovej.

Diuretiká a porucha funkcie obličiek

Tiazidové diuretiká sú úplne účinné len v prípade, ak je činnosť obličiek normálna alebo iba ľahko znížená (sérový kreatinín <25 mg/l, t.j. 220 µmol/l u dospelých).

Hodnotu sérového kreatinínu je potrebné upraviť vzhľadom na vek, telesnú hmotnosť a pohlavie pacienta za použitia Cockroftovho-Gaultovho vzorca, napríklad:

* $Cl_{Cr} = (140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť} / 0,814 \times \text{sérový kreatinín}$.

Kde je vek vyjadrený v rokoch, telesná hmotnosť v kg a sérový kreatinín v µmol/l.

Uvedený vzorec umožňuje vypočítať Cl_{Cr} (klírens kreatinínu) pre mužov a musí sa pre ženy upraviť vynásobením výsledku 0,85.

Hypovolémia zapríčinená diuretikom navodenou stratou vody a sodíka na začiatku liečby znižuje glomerulárnu filtráciu. Môže to viesť k zvýšeniu močoviny a kreatinínu v krvi.

Toto prechodné funkčné renálne zlyhanie nie je významné u pacientov s normálnou funkciou obličiek, ale môže zhoršiť existujúce renálne zlyhanie.

Kombinácia s ďalšími antihypertenznými liekmi

V prípade podávania spolu s ďalším antihypertenzným liekom sa odporúča znížiť dávku, minimálne na začiatku liečby.

Fotosenzitivita

V zriedkavých prípadoch sa môžu vyskytnúť fotosenzitívne reakcie na tiazidové diuretiká (pozri časť 4.8). V závažných prípadoch môže byť nutné liečbu ukončiť. V prípade, ak je ďalšie podávanie liečby považované za nevyhnutné, odporúča sa ochrana častí tela vystavených slnku alebo umelému UVA - žiareniu.

Šport

Športovci majú byť upozornení, že tento liek obsahuje látku, ktorá môže spôsobiť pozitívny výsledok antidopingových testov.

Choroidálny výpotok, akútna krátkozrakosť a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Hydrochlórtiazid a sulfónamid môžu vyvolať idiosynkratické reakcie, ktoré majú za následok vznik choroidálnej efúzie s poruchou zorného poľa, akútnej prechodnej myopie a akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesti oka so zvyčajným výskytom v priebehu niekoľkých hodín alebo dokonca týždňov po začatí liečby. Ak sa nelieči, tak akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základná liečba pozostáva z okamžitého prerušenia podávania hydrochlórtiazidu. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, má sa zvážiť lekárske ošetrovanie alebo naliehavý chirurgický zákrok.

Je potrebné vziať na vedomie alergickú reakciu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze, kvôli rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom.

Bisomyl Combi obsahuje laktózu, sodík a makrogol

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Makrogol môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

SÚVISIACE S BISOPROLOLOM

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Antagonisty vápnika verapamilového a diltiazemového typu

Negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podanie verapamilu pacientom liečeným betablokátormi môže viesť k silnej hypotenzii a atrioventrikulárnej blokáde. Táto kombinácia vyžaduje starostlivé klinické a EKG monitorovanie, najmä u starších pacientov a na začiatku liečby (pozri časť 4.4).

Bepridil

Riziko bradykardie ako aj negatívny vplyv na kontraktilitu myokardu a predsieňovo-komorové vedenie. Navyše je zvýšené riziko ventrikulárnej arytmie, najmä *torsades de pointes*.

Táto kombinácia vyžaduje starostlivé klinické a EKG monitorovanie, najmä u starších pacientov a na začiatku liečby (pozri časť 4.4).

Centrálne pôsobiace antihypertenzíva (napr. klonidín, metyldopa, moxonidín, rilmenidín)

Súbežné používanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív s bisoprololom môže ďalej centrálne znižovať tonus sympatika a tak viesť k dodatočnému zníženiu srdcovej frekvencie a srdcového výdaja a tiež ku vazodilatácii/hypotenzii.

Náhle vysadenie, zvlášť pred prerušením liečby betablokátorom, môže zvyšovať riziko výskytu „rebound hypertenzie“.

Má sa vyhnúť náhlemu prerušeniu podávania centrálne pôsobiaceho antihypertenzíva.

Kombinácie, ktoré sa majú používať s opatrnosťou

Súbežné používanie s inými antihypertenzívami alebo s liekmi potenciálne znižujúcimi krvný tlak, ako sú tricyklické antidepresíva, fenotiazíny, baklofén, amifostín.

Kombinácia s týmito liekmi, ktorých očakávaný účinok alebo ktorých jeden z nežiaducich účinkov je zníženie krvného tlaku, môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Antiarytmiká skupiny I: propafenón, cibenzolín, flekainid

Riziko bradykardie ako aj negatívny vplyv na kontraktilitu myokardu a atrioventrikulárne vedenie. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, vyžaduje sa klinické a EKG monitorovanie.

Lidokaín

Vzostup plazmatických hladín lidokaínu s možným nárastom nežiaducich neurologických a kardiálnych účinkov kvôli zníženému prietoku krvi pečňou spôsobeného betablokátorom a následnému zníženému pečňovému metabolizmu lidokaínu.

Pri tejto kombinácii sa vyžaduje klinické a EKG monitorovanie, môže byť potrebná úprava hladiny lidokaínu v plazme.

Antiarytmiká skupiny III

Účinok na AV vedenie sa môže zosilniť.

Parasympatomimetiká

Súbežné použitie môže predĺžiť čas atrioventrikulárneho vedenia a zvýšiť riziko bradykardie.

Antidiabetiká (napr. inzulín, perorálne hypoglykemické sulfónamidy, glinidy)

Zvýšenie hypoglykemického účinku. Všetky betablokátory môžu maskovať niektoré príznaky hypoglykémie: najmä palpitácie a tachykardiu. Súbežné užívanie beta-blokátorov s derivátmi sulfonylmočoviny môže zvýšiť riziko vzniku závažnej hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Iné lieky vyvolávajúce bradykardiu (napr. anticholinergné látky, srdcové glykozidy, meflochin)

Zvýšené riziko bradykardie.

Musí sa vykonávať pravidelné klinické sledovanie.

Antagonisty vápnika dihydropyridínového typu (napr. nifedipín, amlodipín)

Súbežné užívanie týchto látok s bisoprololom môže zvyšovať riziko hypotenzie a nedá sa vylúčiť riziko ďalšieho zhoršenia funkcie komorovej pumpy u pacientov so srdcovým zlyhaním.

Lokálne používané betablokátory (napr. očné kvapky na liečbu glaukómu)

Riziko zosilnenia systémových účinkov bisoprololu.

Beta - sympatomimetiká

Kombinácia s bisoprololom môže znížiť účinok oboch liekov.

Sympatomimetiká, ktoré aktivujú beta - aj alfa - adrenoreceptory

Kombinácia s bisoprololom môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku. Takéto interakcie sa považujú za pravdepodobnejšie s neselektívnymi betablokátormi.

SÚVISIACE S HYDROCHLÓRTIAZIDOM

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Lítium

Bisomyl Combi môže zosilniť kardiotoxický a neurotoxický účinok lítia prostredníctvom zníženia vylučovania lítia. Ak sa tejto kombinácii nie je možné vyhnúť, treba starostlivo monitorovať hladiny lítia v krvi a podľa potreby upraviť dávkovanie.

Kombinácie, ktoré sa majú používať s opatrnosťou

Anestetiká

Utlnenie reflexnej tachykardie a zvýšené riziko hypotenzie.

Nesteroidné antiflogistiká NSAID (systémové), kyselina acetylsalicylová s protizápalovým dávkovaním

Akútne renálne zlyhanie u dehydratovaných pacientov (NSAID redukujú glomerulárnu filtráciu inhibíciou vazodilatačných prostaglandínov).

Pacientov treba rehydratovať a na začiatku liečby monitorovať funkciu obličiek.

Draslík šetriace diuretiká (samostatne alebo v kombinácii)

Táto potenciálne prospešná kombinácia nevylučuje výskyt hypokaliémie alebo hyperkaliémie.

Hyperkaliémia sa vyskytuje častejšie v prípade diabetu alebo renálneho zlyhania.

Treba sledovať hladinu draslíka v krvi a v prípade potreby urobiť EKG. Ak je to vhodné, liečbu treba znova prehodnotiť.

Lieky znižujúce hladinu draslíka (napr. intravenózne amfotericín, systémové kortikosteroidy, tetrakozaktid, stimujúce laxatíva)

Zvýšené riziko hypokaliémie.

Má sa sledovať hladina draslíka v krvi sa a ak je to potrebné, upraviť. Je to osobitne dôležité v prípade kombinácie so srdcovými glykozidmi. Používajte radšej nestimulujúce (nekontaktné) laxatíva.

Inhibitory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) a antagonisty receptorov pre angiotenzín II (AIIRA)

Riziko významného poklesu krvného tlaku a/alebo akútneho renálneho zlyhania na začiatku liečby ACE inhibítorom u pacientov s už existujúcou depléciou sodíka (najmä u pacientov trpiacich stenózou renálnej artérie).

U pacientov, u ktorých predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu nátria, je nutné prerušiť diuretickú liečbu 3 dni pred začatím liečby ACE inhibítorom alebo AIIRA a znovu nasadiť diuretikum neskôr, ak je to nutné, alebo podávať nízke začiatkové dávky ACE inhibítora alebo AIIRA a veľmi postupne ich zvyšovať.

Karbamazepín

Riziko symptomatickej hyponatriémie.

Je nutné klinické a biologické monitorovanie. Môže sa použiť iný druh diuretika.

Jódované kontrastné látky

V prípade diuretikom indukovanej dehydratácie existuje zvýšené riziko akútneho renálneho zlyhania, zvlášť pri vysokých dávkach jódovanej kontrastnej látky.

Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

Živice

Redukcia absorpcie hydrochlórtiazidu.

Medzi užitím živice a Bisomyly Combi musí byť dodržaný časový interval najmenej dvoch hodín.

Látky znižujúce hladinu kyseliny močovej

Ich účinok môže byť znížený pri súčasnom podávaní hydrochlórtiazidu.

Soli vápnika

Riziko hyperkalcémie ako následok zníženého vylučovania močom.

Cyklosporín

Riziko zvýšenej hladiny kreatinínu v sére bez zmeny hladín cirkulujúceho cyklosporínu, dokonca aj bez deplécie vody - sodíka.

Metildopa

V ojedinelých prípadoch bola popísaná hemolýza z dôvodu tvorby protilátok na hydrochlórtiazid.

Cholestyramín, kolestipol

Zníženie absorpcie hydrochlórtiazidovej zložky Bisomyly Combi.

SÚVISIACE S KOMBINÁCIOU

Kombinácie vyžadujúce opatrenia pri používaní

Antiarytmiká, ktoré vyvolávajú torsades de pointes (antiarytmiká skupiny I: chinidín, hydrochinidín, dizopyramid a antiarytmiká skupiny III: amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)

Zvýšené riziko komorovej arytmie, najmä *torsades de pointes*, podporované bradykardiou a/alebo hypokaliémiou.

Vyžaduje sa klinické a EKG monitorovanie.

Lieky bez antiarytmického účinku, ktoré vyvolávajú torsades de pointes (napr. astemizol, bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycín, halofantrín, lumefantrín, metadón, moxifloxacin, pentamidín, sotalol, i.v. spiramycín, sparfloxacin, terfenadín, vinkamín, niektoré antipsychotiká ako pimozid, haloperidol, benzamidy)

Zvýšené riziko komorovej arytmie, najmä *torsades de pointes*, podporované bradykardiou a/alebo hypokaliémiou.

Vyžaduje sa klinické a EKG monitorovanie.

Srdcové glykozidy

Hydrochlórtiazid spôsobuje riziko hypokaliémie, ktorá môže zosilňovať toxické účinky srdcových glykozidov. Bisoprolol spôsobuje riziko bradykardie a negatívny účinok na atrioventrikulárne vedenie. Vyžaduje sa pravidelné klinické monitorovanie. Potrebné je sledovať plazmatickú hladinu draslíka a v prípade potreby aj EKG. Ak sa počas liečby Bisomylom Combi vyvinie hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia, môže sa zvýšiť citlivosť srdca na srdcové glykozidy, vedúca k zosilnenému účinku a nežiaducim účinkom glykozidov.

Kombinácie, ktoré treba zvážiť

Nesteroidné protizápalové látky (NSAID)

Znížená antihypertenzná účinnosť inhibíciou vazodilatačných prostaglandínov (pyrazolové NSAID tiež indukujú retenciu sodíka).

U pacientov s rozvojom hypovolémie môže súčasné podávanie NSAID spustiť akútne zlyhanie obličiek.

Meflochín

Zvýšené riziko bradykardie.

Kortikosteroidy, tetrakozaktid

Znížená antihypertenzná účinnosť kvôli účinku na retenciu vody - sodíka.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití hydrochlórtiazidu alebo bisoprololu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú v prípade hydrochlórtiazidu nedostatočné, v prípade bisoprololu nenaznačujú teratogénny účinok.

Bisoprolol má farmakologické vlastnosti, ktoré môžu spôsobiť vznik nežiaducich účinkov na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Bisoprolol, blokátor beta - adrenergných receptorov, znižuje placentárnu perfúziu, čo sa spájalo so spomalením rastu, vnútromaternicovým úmrtím, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu alebo novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je liečba blokátormi beta - adrenergných receptorov nutná, majú sa uprednostniť tie s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom. Odporúča sa monitorovanie uteroplacentárneho prietoku krvi a rastu plodu. Novorodenec musí byť starostlivo sledovaný. Počas prvých 5 dní sa dajú vo všeobecnosti očakávať symptómy hypoglykémie a bradykardie.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra zahŕňať fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako je žltacka, porucha elektrolytovej rovnováhy a trombocytopenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsie z dôvodu rizika zníženia plazmatického objemu a placentárnej hyperfúzie bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien okrem zriedkavých situácií, kedy nemôže byť použitá žiadna iná liečba.

Bisomyl Combi sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Bisomyl Combi sa neodporúča u dojčiacich žien.

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do ľudského mlieka. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujúce intenzívnu diurézu môžu inhibovať tvorbu mlieka. Použitie hydrochlórtiazidu počas dojčenia sa neodporúča. Ak sa hydrochlórtiazid používa počas dojčenia, majú sa používať najnižšie možné dávky.

Doposiaľ nie je známe, či sa bisoprolol vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa užívanie Bisomyly Combi počas dojčenia neodporúča. Počas dojčenia sa má radšej zvoliť iná alternatíva liečby s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom, obzvlášť ak ide o dojčenie novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne predklinické údaje o hydrochlórtiazide a bisoprolole.

Tak ako pri niektorých iných liekoch na liečbu hypertenzie, záznamy z klinickej praxe naznačujú, že hydrochlórtiazid a bisoprolol môžu v niektorých prípadoch vyvolať u mužov impotenciu.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bisomyl Combi nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Avšak v závislosti od individuálnej odpovede pacienta na liečbu Bisomylom Combi môže byť narušená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Toto treba zvážiť najmä na začiatku liečby, pri zmene liečby alebo v súvislosti s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa klasifikácie MedDRA podľa orgánových systémov a frekvencie. Nasledujúce definície platia pre názvoslovie frekvencií použitých nižšie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) vrátane jednotlivých prípadov

Neznáme (z dostupných údajov)

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Neznáme: nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: leukopénia, trombocytopénia

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: nechutenstvo, hyperglykémia, hyperurikémia, poruchy vodnej a elektrolytovej rovnováhy (najmä hypokaliémia a hyponatriémia, tiež hypomagneziémia a hypochlorémia, ako aj hyperkalcémia)

Veľmi zriedkavé: metabolická alkalóza

Psychické poruchy

Menej časté: depresia, poruchy spánku

Zriedkavé: nočné mory, halucinácie

Poruchy nervového systému

Časté: závraty*, bolesť hlavy*

Poruchy oka

Zriedkavé: znížené slzenie (treba zobrať do úvahy u pacientov, ktorí nosia kontaktné šošovky), poruchy zraku

Veľmi zriedkavé: konjunktivitída

Neznáme: choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Poruchy ucha a labyrintu

zriedkavé: poruchy sluchu

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: bradykardia, poruchy AV vedenia, zhoršenie existujúceho srdcového zlyhania

Poruchy ciev

Časté: pocity chladu alebo necitlivosti v končatinách

Menej časté: ortostatická hypotenzia

Zriedkavé: synkopa

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: bronchospazmus u pacientov s bronchiálnou astmou alebo anamnézou obštrukčnej choroby dýchacích ciest

Zriedkavé: alergická rinitída

Veľmi zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)

Neznáme: intersticiálna choroba pľúc

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: gastrointestinálne ťažkosti ako nauzea, vracanie, hnačka, zápcha

Menej časté: abdominálne ťažkosti

Veľmi zriedkavé: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: hepatitída, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: hypersenzitívne reakcie ako svrbenie, sčervenanie, vyrážka a angioedém, fotodermatitída, purpura, urtikária.

Veľmi zriedkavé: alopecia, kožný lupus erythematosus. Betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť psoriázu alebo spôsobiť vyrážky podobné psoriáze; anafylaktické reakcie, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: svalová slabosť, svalové kŕče

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava*

Menej časté: asténia

Veľmi zriedkavé: bolesť na hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: vzostup amyláz, reverzibilný vzostup sérového kreatinínu a močoviny, zvýšené hladiny triglyceridov a cholesterolu, glykozúria

Zriedkavé: vzostup pečňových enzýmov (AST, ALT)

* Tieto symptómy sa vyskytujú najmä na začiatku liečby. Bývajú vo všeobecnosti mierne a väčšinou vymiznú v priebehu 1 – 2 týždňov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože: na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Najčastejšími prejavmi očakávanými pri predávkovaní betablokátormi sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna srdcová nedostatočnosť a hypoglykémia. Medzi jednotlivcami existujú výrazné rozdiely v citlivosti na jednorazovú vysokú dávku bisoprololu, pričom pravdepodobne veľmi citliví sú pacienti so srdcovým zlyhaním.

Klinický obraz akútneho alebo chronického predávkovania hydrochlórtiazidom je charakteristický stratou tekutín a elektrolytov.

Najčastejšími prejavmi sú závrat, nauzea, ospalosť, hypovolémia, hypotenzia a hypokaliémia.

Liečba

Vo všeobecnosti, ak dôjde k predávkovaniu, odporúča sa ukončenie terapie Bisomylom Combi a zabezpečenie podpornej a symptomatickej liečby.

Bradykardia: podajte intravenózne atropín. V prípade nedostatočnej odpovede je možné opatrne podať izoprenalín alebo inú látku s pozitívnym chronotropným účinkom. V niektorých prípadoch je potrebné transvenózne zavedenie kardiostimulátora.

Hypotenzia: je nutné intravenózne podať tekutiny a vazopresorické látky.

AV blokáda (druhého a tretieho stupňa): pacientov je potrebné starostlivo monitorovať a liečiť infúziou izoprenalínu alebo transvenóznym zavedením kardiostimulátora.

Akútne zhoršenie srdcového zlyhania: podajte i.v. diuretiká, látky s inotropným účinkom, vazodilatanciá.

Bronchospazmus: podajte bronchodilatačnú liečbu ako je izoprenalín, beta₂ - sympatomimetiká a/alebo aminofylín.

Hypoglykémia: podajte intravenózne glukózu.

Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že bisoprolol je ťažko dialyzovateľný. Miera odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nebola stanovená.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory, selektívne betablokátory a tiazidy

ATC kód: C07BB07

Mechanizmus účinku

Bisoprolol je silný β_1 -selektívny adrenergny inhibítor, ktorý nemá žiadnu vnútornú sympatomimetickú aktivitu ani žiadne významné membránu-stabilizujúce účinky.

Rovnako ako v prípade ďalších blokátorov β_1 -receptorov, mechanizmus antihypertenzného účinku bisoprololu je málo známy. Ukázalo sa však, že liek spôsobuje výrazné zníženie plazmatickej hladiny renínu a spomaľuje frekvenciu srdca.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum s antihypertenzným účinkom. Jeho diuretický účinok je spôsobený inhibíciou aktívneho transportu Na^+ z renálnych tubulov do krvi, čo zabraňuje reabsorpcii Na^+ .

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky, ako je hypokaliémia (hydrochlórtiazid) a bradykardia, asténia a bolesti hlavy (bisoprolol) sú závislé od dávky.

Cieľom kombinácie týchto dvoch liečiv pri štvrtinových alebo polovičných dávkach používaných v monoterapii (2,5 mg/6,25 mg) je znížiť tieto účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšania ukázali, že antihypertenzný účinok týchto dvoch liečiv je aditívny. Bola dokázaná účinnosť nižšej dávky 2,5 mg/6,25 mg v liečbe miernej až stredne závažnej esenciálnej hypertenzie.

Nemelanómová rakovina kože: na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

SÚVISIACE S BISOPROLOLOM

- Absorpcia: T_{max} sa pohybuje od 1 do 4 hodín.
- Distribúcia: 30 % bisoprololu sa viaže na plazmatické bielkoviny a distribučný objem je vysoký (približne 3 l/kg). Biologická dostupnosť je vysoká (88 %); s veľmi slabým vplyvom prvého prechodu pečeňou; a nie je ovplyvnená podaním potravy. Kinetické správanie je lineárne v rozmedzí dávok od 5 do 40 mg.
- Biotransformácia: 40 % bisoprololu sa metabolizuje v pečeni. Metabolity bisoprololu sú inaktívne.
- Eliminácia: eliminačný polčas je 11 hodín.
- Hodnoty hepatálneho a renálneho klírensu sú približne porovnateľné a polovica podanej dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme, spolu s metabolitmi. Celkový klírens je približne 15 l/h.

SÚVISIACE S HYDROCHLÓRTIAZIDOM

- Absorpcia: biologická dostupnosť hydrochlórtiazidu sa u jednotlivcov líši a pohybuje sa v rozmedzí 60-80 %. T_{max} je v rozmedzí 1,5 až 5 hodín, s priemerom približne 4 hodiny.
- Distribúcia: väzba na plazmatické bielkoviny predstavuje približne 40 %.
- Eliminácia: hydrochlórtiazid sa nemetabolizuje a prakticky všetok sa vylúči v nezmenenej forme glomerulárnou filtráciou a aktívnou tubulárnou sekréciou. Eliminačný polčas hydrochlórtiazidu je približne 8 hodín.
- Pri renálnom a srdcovom zlyhaní je renálny klírens hydrochlórtiazidu znížený a eliminačný polčas zvýšený. To isté platí aj pre starších pacientov, u ktorých navyše stúpa maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}).
- Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu a do materského mlieka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Rovnako ako ostatné betablokátory mal bisoprolol

podávaný vo vysokých dávkach pri skúšaní na zvieratách toxické účinky na matku (zníženie príjmu potravy a pokles hmotnosti) a na embryo a/alebo plod (nárast počtu neskorých abortov, zníženie pôrodnej hmotnosti potomstva, retardácia fyzického vývinu do konca obdobia laktácie). Bisoprolol a rovnako hydrochlórtiazid však neukázali žiadny teratogénny účinok. Nebol pozorovaný vzostup toxicity, keď sa obe liečivá podávali spolu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Bisomyl Combi 2,5 mg/6,25 mg

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E460)
laktóza
predželatínovaný kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý (E551)
stearát horečnatý
laurylsíran sodný
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
žltý oxid železitý (E172)

Filmový obal:

oxid titaničitý (E 171)
polydextróza FCC (E1200)
hypromelóza E(464)
makrogol
žltý oxid železitý (E172)

Bisomyl Combi 5 mg/6,25 mg

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E460)
laktóza
predželatínovaný kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý (E 551)
stearát horečnatý
laurylsíran sodný
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
žltý oxid železitý (E172)

Filmový obal:

oxid titaničitý (E 171)
polydextróza FCC (E1200)
hypromelóza E(464)
makrogol
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Bisomyl Combi 10 mg/6,25 mg

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E460)
laktóza
predželatínovaný kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý (E 551)

stearát horečnatý
laurylsíran sodný
sodná soľ kroskarmelózy (E468)

Filmový obal:

oxid titaničitý (E 171)
polydextróza FCC (E1200)
hypromelóza E(464)
makrogol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Fľaša: použiť počas 30 dní od prvého otvorenia. Po prvom otvorení uchovávať fľašu dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie pozostáva z OPA/AL/PVC fólie na jednej strane a tvrdenej hliníkovej fólie potiahnutej teplom utesneným lakom na druhej strane. Blistre sú zabalené v papierových škatuliach po 10, 28, 30, 30 x 1, 50, 56, 84, 90, 90 x 1, 98 alebo 100 tabliet.

Balenie vo fľašiach pozostáva z bielo sfarbených fliaš z polyetylénu (HDPE) s vysokou hustotou s bielym nepriehľadným polypropylénovým (PP) skrutkovacím uzáverom zabalených v papierových škatuliach po 100 alebo 500 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Bisomyl Combi 2,5 mg/6,25 mg:	58/0804/11-S
Bisomyl Combi 5 mg/6,25 mg:	58/0805/11-S
Bisomyl Combi 10 mg/6,25 mg:	58/0806/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. decembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. januára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026