POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete
Lodoz 5 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete
Lodoz 10 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg bisoprololijevega fumarata in 6,25 mg hidroklorotiazida.

Lodoz 5 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg bisoprololijevega fumarata in 6,25 mg hidroklorotiazida.

Lodoz 10 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg bisoprololijevega fumarata in 6,25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete
Rumena, okrogla, bikonveksna tableta z vtisnjenim simbolom srca na zgornji in številko 2,5 na spodnji strani.

Lodoz 5 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete
Pastelno rožnata, okrogla, bikonveksna tableta z vtisnjenim simbolom srca na zgornji in številko 5 na spodnji strani.

Lodoz 10 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete
Bela, okrogla, bikonveksna tableta z vtisnjenim simbolom srca na zgornji in številko 10 na spodnji strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Blaga do zmerna esencialna hipertenzija

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni začetni odmerek je ena tableta zdravila Lodoz 2,5 mg/6,25 mg enkrat na dan. Če je antihipertenzivno delovanje tega odmerka nezadostno, odmerek povečajte na eno tableto zdravila Lodoz 5 mg/6,25 mg enkrat na dan in če je odziv še vedno nezadosten na eno tableto zdravila Lodoz 10 mg/6,25 mg enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Lodoz je na splošno dolgotrajno.
Če želite prenehati z zdravljenjem, je priporočljivo postopno zniževanje odmerka bisoprolola, saj lahko nenadna odtegnitev bisoprolola vodi do akutnega poslabšanja zdravstvenega stanja bolnika, še zlasti pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo.

Bolniki z okvarjenim ledvičnim ali jetrnim delovanjem
Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro oz. blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina > 30 ml/min oz. 0,5 ml/s) odmerka zdravila Lodoz ni potrebno prilagajati.

Starejši bolniki
Pri starejših bolnikih odmerka navadno ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija
Izkušnje z zdravilom Lodoz pri pediatričnih bolnikih so omejene, zato uporaba zdravila pri otrocih ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Lodoz je namenjeno za peroralno uporabo.

Zdravilo Lodoz naj bolnik zaužije zjutraj, s hrano ali brez nje. Tableto mora pogoltniti z nekaj tekočine in je ne sme žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Lodoz je kontraindicirano pri bolnikih z naslednjimi stanji:
- preobčutljivost na bisoprolol, hidroklorotiazid, druge tiazide, sulfonamide ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutno srčno popuščanje ali med epizodami poslabšanja srčnega popuščanja, ki zahtevajo intravensko inotropno zdravljenje,
- kardiogeni šok,
- AV blok druge ali tretje stopnje (brez vstavljenega srčnega spodbujevalnika),
- bolezen sinusnega vozla,
- sinuatrialni blok,
- simptomatska bradikardija,

- huda bronhialna astma,
- hude oblike periferne okluzivne arterijske bolezni ali hude oblike Raynaudovega sindroma,
- nezdravljen feokromocitom (glejte poglavje 4.4),
- huda ledvična okvara (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min oz. 0,5 ml/s),
- huda jetrna okvara,
- metabolna acidoza,
- refraktarna hipokaliemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenja z bisoprololom ne smete naglo prekiniti, če to ni jasno indicirano. Po nagli odtegnitvi bisoprolola namreč lahko pride do akutnega poslabšanja bolnikovega zdravstvenega stanja, še posebej pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Lodoz morate uporabljati previdno pri bolnikih:
- s spremljajočim srčnim popuščanjem,
- s sladkorno bolezenijo z močno nihajočimi ravnmi sladkorja v krvi; simptomi hipoglikemije (npr. tahikardija, palpitacije ali potenje) so lahko prikriti. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko dodatno povečajo tveganje za hudo hipoglikemijo, če se uporabljajo sočasno s sulfonilsečninami. Bolnikom s sladkorno boleznijo je treba svetovati, naj skrbno spremljajo ravni glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5),
- med strogim postenjem,
- z AV blokom prve stopnje,
- s Prinzmetalovo angino; Poročali so o primerih koronarnega vazospazma. Kljub visoki beta 1 selektivnosti, ni možno povsem izključiti napade angine pektoris, kadar se bisoprolol daje bolnikom s Prinzmetalovo angino.
- s periferno okluzivno arterijsko boleznijo. Do poslabšanja simptomov lahko pride še posebej pri uvajanju terapije,
- s hipovolemijo,
- z okvarjenim delovanjem jeter.

Kot drugi antagonisti beta adrenergičnih receptorjev, lahko tudi bisoprolol poveča občutljivost za alergene in resnost anafilaktičnih reakcij. To se nanaša tudi na desenzibilizacijsko terapijo. Zdravljenje z adrenalinom ne da vedno pričakovanega terapevtskega učinka.

Bolniki s psoriazo ali s psoriazo v anamnezi naj antagoniste beta adrenergičnih receptorjev (npr. bisoprolol) prejmejo le po natančni presoji koristi in tveganja.

Zdravljenje z bisoprololom lahko prikrije simptome tirotoksikoze.

Pri bolnikih s feokromocitomom smete bisoprolol uporabljati šele po blokadi receptorjev alfa.

Pri bolnikih v splošni anesteziji blokada beta adrenergičnih receptorjev zniža pojavnost aritmij in ishemije miokarda med indukcijo, intubacijo in v pooperativnem obdobju.

Vzdrževanje blokade beta adrenergičnih receptorjev naj se nadaljuje tudi med operacijo. Anesteziolog se mora zavedati, da bolnik prejema antagonist beta adrenergičnih receptorjev, ker interakcije z drugimi zdravili lahko povzročijo bradiaritmijo, poslabšanje refleksne tahikardije in zmanjšano zmožnost refleksne kompenzacije izgube krvi. Če menite, da je pred kirurškim posegom potrebna prekinitev terapije z antagonistom beta adrenergičnih receptorjev, morate odmerek zdravila postopoma zmanjševati in prenehati z dajanjem 48 ur pred začetkom anestezije.

Čeprav imajo selektivni (beta 1) antagonisti adrenergičnih receptorjev beta manj učinka na funkcijo pljuč kot neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, se jim morajo, tako kot vsem antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, bolniki z obstruktivnimi pljučnimi boleznimi izogibati razen, če obstajajo nepremostljivi medicinski razlogi za njihovo uporabo. Če taki razlogi obstajajo, je treba zdravilo Lodoz uporabljati previdno.

Pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi pljuč je treba zdravljenje z bisoprololom **začeti z najmanjšim možnim odmerkom in jih skrbno spremljati, če se pri njih pojavijo novi simptomi (npr. dispneja, nezmožnost telovadbe, kašelj).**

Pri bolnikih z bronhialno astmo ali drugo kronično obstruktivno pljučno boleznijo s simptomi, je priporočljivo sočasno dajanje bronhodilatatorja.
Pri bolnikih z astmo lahko občasno nastopi povečanje rezistence dihalnih poti, zato bo mogoče potrebno zvišati odmerek beta 2 agonista.

Pri jemanju tiazidnih diuretikov se lahko pojavijo fotosenzitivne reakcije. Takrat je priporočljivo izpostavljena mesta zaščititi pred soncem ali umetno UVA svetlobo. V resnih primerih bo morda potrebna prekinitev zdravljenja z zdravilom Lodoz.

Dolgotrajno, kontinuirano jemanje hidroklorotiazida lahko vodi do motenj v ravnovesju tekočin in elektrolitov, še posebej do hipokaliemije in hiponatriemije, tudi do hipomagneziemije in hipokloremije ter hiperkalciemije. Hipokaliemija olajša nastanek resnih aritmij, še posebej “torsade de pointes”, ki so lahko usodne.

Med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Lodoz je priporočljivo pogostejše spremljanje vrednosti serumskih elektrolitov (še posebej kalija, natrija in kalcija), kreatinina in sečnine, serumskih lipidov (holesterola in trigliceridov), sečne kisline kot tudi glukoze v krvi.

Pri bolnikih s hiperurikemijo je lahko tveganje za pojav napadov protina povečano.

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne

spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Hidroklorotiazid je sulfonamid in je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje vidne ostrine ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do enega tedna po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko vodi do trajne izgube vida. Osnovno zdravljenje je čim hitrejše prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane previsok, je treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali na penicilin.

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Lodoz ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije zdravil, ki niso priporočljive

Litij: Zdravilo Lodoz lahko okrepi kardiotoksični in nevrotoksični učinek litija zaradi zmanjšanega izločanja litija.

Kalcijevi antagonisti tipa verapamil in v manjši meri tipa diltiazem: Negativni učinek na kontraktilnost in atrioventrikularno prevodnost. Intravensko dajanje verapamila pri bolnikih, ki prejemajo antagonist beta adrenergičnih receptorjev, lahko vodi do hude hipotenzije in atrioventrikularnega bloka.

Centralno delujoča antihipertenzivna zdravila (npr. klonidin, metildopa, moksonidin, rilmenidin): Sočasna uporaba centralno delujočih antihipertenzivov lahko vodi do nadaljnjega zmanjšanja srčnega ritma in iztisnega volumna srca ter vazodilatacije. Nagla odtegnitev zdravila, še posebej pred prekinitvijo dajanja antagonista beta adrenergičnih receptorjev, lahko poveča tveganje za povratni učinek.

Kombinacije zdravil, kjer je potrebna previdnost

Kalcijevi antagonisti tipa dihidropiridin (npr. nifedipin, amlodipin): Sočasna uporaba z zdravilom Lodoz lahko poveča tveganje za nastanek hipotenzije. Nadaljnjega poslabšanja delovanja ventrikularne črpalke pri bolnikih s srčnim popuščanjem ne moremo izključiti.

Sočasna uporaba zdravila Lodoz in antihipertenzivov ali drugih zdravil za zniževanje krvnega tlaka (npr. triciklični antidepresivi, barbiturati, fenotiazini) lahko poveča tveganje za nastanek hipotenzije.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (npr. kaptopril, enalapril), antagonisti angiotenzina II: Tveganje za velik padec krvnega tlaka in/ali akutno ledvično odpoved med uvajanjem terapije z zaviralcem ACE pri bolnikih z obstoječo izgubo natrija (še posebej pri bolnikih s stenozo ledvične arterije).
Če je predhodna diuretična terapija morda povzročila izgubljanje natrija iz telesa, morate bodisi ustaviti uporabo diuretika 3 dni pred uvedbo terapije z zaviralcem ACE ali uvesti zaviralec ACE v nižjem odmerku.

Antiaritmiki skupine I (npr. kinidin, disopiramid; lidokain, fenitoin; flekainid, propafenon): Vpliv na čas atrioventrikularne prevodnosti se lahko potencira in negativno inotropno delovanje poveča.

Antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron): Vpliv na čas atrioventrikularne prevodnosti se lahko poveča.

Antiaritmiki, ki inducirajo torsade de pointes (antiaritmiki skupine IA npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid in antiaritmiki skupine III npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid): Hipokaliemija lahko vzpodbudi pojav torsades de pointes.

Zdravila, ki niso iz skupine antiaritmikov in lahko inducirajo torsade de pointes (npr. astemizol, i.v. eritromicin, halofantrin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin): Hipokaliemija lahko vzpodbudi pojav torsades de pointes.

Parasimpatomimetiki: Sočasna uporaba zdravila Lodoz lahko podaljša čas atrioventrikularne prevodnosti in poveča tveganje za nastop bradikardije.

Topikalni antagonisti beta adrenergičnih receptorjev (npr. kapljice za oči za zdravljenje glavkoma) lahko prispevajo k sistemskim učinkom bisoprolola.

Inzulin in peroralni antidiabetiki: Povečan hipoglikemični učinek. Zaviranje adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrije znake hipoglikemije. Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta s sulfonilsečninami lahko poveča tveganje za hudo hipoglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Anestetiki: Poslabšanje refleksne tahikardije in povečano tveganje za nastanek hipotenzije (za nadaljnje informacije o splošni anesteziji glejte poglavje 4.4).

Glikozidi digitalisa: Podaljšanje časa atrioventrikularne prevodnosti, znižanje frekvence srčnega utripa. Če se med zdravljenjem z zdravilom Lodoz razvije hipokaliemija in/ali

hipomagneziemija, se lahko občutljivost srčne mišice na kardiotonične glikozide poveča, kar vodi do povečanega učinka glikozidov in večje pogostnosti pojava njihovih neželenih učinkov.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs): Ta zdravila lahko zmanjšajo hipotenzivni učinek.
Če pri bolnikih nastopi hipovolemija, lahko sočasno jemanje NSAIDs sproži nastanek akutne ledvične oodpovedi.

Simpatomimetiki beta (npr. izoprenalin, dobutamin): Kombinacije z bisoprololom lahko zmanjšajo učinek obeh učinkovin.

Simpatomimetiki, ki aktivirajo alfa in beta adrenergične receptorje (npr. noradrenalin, adrenalin): Kombinacije z bisoprololom lahko razkrijejo vazokonstriktorne učinke, ki jih te učinkovine povzročajo z delovanjem na adrenergične receptorje alfa, zato se krvni tlak poviša in poslabša se intermitentna klavdikacija. Take interakcije so bolj verjetne pri uporabi neselektivnih antagonistov beta adrenergičnih receptorjev.

Zdravila, ki povzročajo izgubo kalija (npr. kortikosteroidi, ACTH, karbenoksolon, amfotericin B, furosemid ali laksansi): Sočasna uporaba lahko povzroči povečanje izgube kalija iz telesa.

Metildopa: Pri posameznih primerih so opisali hemolizo zaradi tvorbe protiteles proti hidroklorotiazidu.

Učinek zdravil, ki znižujejo raven sečne kisline, je lahko zmanjšan pri sočasni uporabi zdravila Lodoz.

Holestiramin, holestipol: Znižata absorbcijo hidroklorotiazida, ene od učinkovin zdravila Lodoz.

<u>Kombinacije zdravil, ki jih je potrebno posebej obravnavati</u>

Meflokin: povečano tveganje za nastanek bradikardije.

Kortikosteroidi: Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zastajanje vode in natrija v telesu zaradi uporabe kortikosteroida).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

<u>Nosečnost</u>
Bisoprolol ima farmakološke učinke, ki lahko škodljivo vplivajo na nosečnost in/ali plod/novorojenca. Na splošno antagonisti beta adrenergičnih receptorjev znižajo perfuzijo placente, kar je bilo povezano z zastojem rasti, intrauterino smrtjo, abortusom ali zgodnjim porodom. Pri plodu in novorojencu se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. hipoglikemija in bradikardija). Če je potrebno zdravljenje z antagonisti beta adrenergičnih receptorjev, raje uporabite selektivne antagoniste beta 1 adrenergičnih receptorjev.

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, še zlasti v prvem trimesečju. Študije na živalih so nezadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko placente. Na podlagi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida, lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarno perfuzijo in povzroči posledice pri plodu ali novorojenčku kot so ikterus, motnje v ravnotežju elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati pri gestacijskem edemu, gestacijski hipertenziji ali preeklampsiji zaradi nevarnosti zmanjšanega volumna plazme in placentne hipoperfuzije, brez ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, v katerih drug način zdravljenja ni mogoč.

Uporaba zdravila Lodoz med nosečnostjo ni priporočljiva.

Dojenje
Zdravilo Lodoz se ne priporoča pri doječih materah, ker se bisoprolol lahko izloča v materino mleko in ker se hidroklorotiazid izloča v materino mleko v minimalnih količinah. Hidroklorotiazid lahko zavira nastajanje mleka.

Plodnost
Ni znanih podatkov o vplivu kombinacije bisoprolola in hidroklorotiazida na plodnost človeka. Bisoprolol in hidroklorotiazid v živalskih študijah nista pokazala vpliva na plodnost ali na splošno reprodukcijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V splošnem zdravilo Lodoz nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Z ozirom na odziv posameznega bolnika na zdravljenje pa je sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji lahko zmanjšana. Le-to je treba upoštevati zlasti na začetku zdravljenja, pri zamenjavi zdravila ali pri sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Pogostost pojavljanja je opredeljena kot:

zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1.000 do <1/100); redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000). Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov, so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Neznana pogostnost: Nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Redki: levkopenija, trombocitopenija
Zelo redki: agranulocitoza

Presnovne in prehranske motnje
Občasni: izguba teka, hiperglikemija, hiperurikemija, motnje ravnovesja tekočin in elektrolitov (še posebej hipokaliemija in hiponatriemija, prav tako hipomagneziemija in hipokloremija pa tudi hiperkalciemija)
Zelo redki: metabolna alkaloza

Pshiatrične motnje
Občasni: depresija, motnje spanja
Redki: nočne more, halucinacije

Bolezni živčevja
Pogosti: omotica*, glavobol*

Očesne bolezni
Redki: zmanjšana količina solz (to je treba upoštevati, če bolnik nosi kontaktne leče), motnje vida
Zelo redki: konjunktivitis
Neznana pogostnost: odstop žilnice

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
Redki: motnje sluha

Srčne bolezni
Občasni: bradikardija, motnje AV prevajanja, poslabšanje obstoječega srčnega popuščanja

Žilne bolezni
Pogosti: občutek hladnosti ali odrevenelosti okončin
Občasni: ortostatska hipotenzija
Redki: sinkopa

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Občasni: bronhospazem pri bolnikih z bronhialno astmo ali obstruktivno boleznijo dihal v anamnezi
Redki: alergijski rinitis
Zelo redki: sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)
Neznana pogostnost: intersticijska bolezen pljuč

Bolezni prebavil
Pogosti: prebavne motnje kot so navzea, bruhanje, driska, zaprtje
Občasni: trebušne težave
Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Redki: hepatitis, ikterus

Bolezni kože in podkožja
Redki: preobčutljivostne reakcije, kot so pruritus, rdečica, izpuščaj in angioedem, fotoalergični dermatitis, purpura, urtikarija
Zelo redki: alopecija, kutani lupus eritematozus. Antagonisti beta adrenergičnih receptorjev lahko sprožijo ali poslabšajo psoriazo ali povzročijo psoriaziformni izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Občasni: mišična slabost, mišični krči

Motnje reprodukcije in dojk
Redki: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Pogosti: utrujenost*
Občasni: astenija
Zelo redki: bolečina v prsih

Preiskave:
Občasni: povečanje vrednosti amilaze, reverzibilno povečanje vrednosti serumskega kreatinina in sečnine, povečane vrednosti trigliceridov in holesterola, glukozurija
Redki: povečanje vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT)

*Ti simptomi se pojavijo največkrat na začetku zdravljenja. Običajno so blagi in v večini primerov minejo v 1 do 2 tednih.

Opis izbranih neželenih učinkov
Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Najpogostejši znaki, ki jih lahko pričakujemo pri prevelikem odmerjanju antagonistov beta adrenergičnih receptorjev so: bradikardija, hipotenzija, bronhospazem, akutna insuficienca srca in hipoglikemija. Izkušnje s prevelikim odmerjanjem bisoprolola so omejene. Samo v

nekaj primerih so poročali o prevelikem odmerjanju bisoprolola. Opaženi sta bili bradikardija in/ali hipotenzija. Vsi bolniki so okrevali. Med posamezniki so velike razlike v občutljivosti na visok enkratni odmerek bisoprolola in bolniki s srčnim popuščanjem so verjetno zelo občutljivi.

Klinična slika pri akutnem ali kroničnem prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida se kaže v izdatni izgubi tekočine in elektrolitov. Najpogostejši znaki so: omotica, navzea, somnolenca, hipovolemija, hipotenzija, hipokaliemija.

Ukrepanje pri prevelikem odmerjanju
Na splošno se v primeru, če pride do prevelikega odmerjanja, priporoča prenehanje jemanja zdravila Lodoz in pričetek podpornega in simptomatskega zdravljenja.

Na voljo so omejeni podatki, ki nakazujejo, da bisoprolol z dializo težko odstranimo.

Na podlagi pričakovanega farmakološkega delovanja in priporočil za druge antagoniste beta adrenergičnih receptorjev upoštevajte naslednje splošne ukrepe, glede na klinično stanje bolnika:

Bradikardija: dajte atropin intravensko. Če je odziv nezadosten, lahko previdno dodate še izoprenalin ali drugo zdravilo s pozitivnim kronotropnim delovanjem. V nekaterih primerih je lahko potrebna transvenska vstavitev srčnega spodbujevalnika.

Hipotenzija: dajte intravensko infuzijo tekočine in vazopresorje. Koristen je lahko intravenski glukagon.

AV blok (druge ali tretje stopnje): te bolnike morate skrbno spremljati in jih zdraviti z infuzijo izoprenalina ali s transvensko vstavitvijo srčnega spodbujevalnika.

Akutno poslabšanje srčnega popuščanja: bolniku dajemo i.v. diuretike, inotropna zdravila, vazodilatatorje.

Bronhospazem: dajte bronhodilatatorje, npr.: izoprenalin, beta 2-simpatikomimetike in/ali aminofilin.

Hipoglikemija: dajte i.v. glukozo.

V kakšni meri lahko s hemodializo odstranimo hidrokorotiazid, ni znano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Selektivni antagonisti beta adrenergičnih receptorjev in tiazidi, oznaka ATC: C07BB07

Klinične raziskave so pokazale, da je antihipertenzivno delovanje teh dveh zdravil aditivno, dokazana je bila tudi učinkovitost najmanjšega odmerka 2,5 mg/6,25 mg pri zdravljenju blage do zmerne esencialne hipertenzije.

Farmakodinamični učinki zdravila, vključno s hipokaliemijo (hidroklorotiazid) in bradikardijo, astenijo in glavobolom (bisoprolol), so odvisni od odmerka.
Cilj kombiniranja teh zdravil v četrtinskem/polovičnem odmerku glede na monoterapijo (2,5 mg/6,25 mg) je zmanjšati te učinke.

Bisoprolol je visoko selektiven antagonist beta1 adrenergičnih receptorjev brez intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja in brez bistvenega delovanja na stabilizacijo membran.

Kot pri drugih antagonistih beta1 adrenergičnih receptorjev tudi pri bisoprololu mehanizem antihipertenzivnega delovanja še ni v celoti ugotovljen. Pokazali pa so, da zdravilo povzroči znatno zmanjšanje plazemske koncentracije renina in zmanjšanje srčne frekvence.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik z antihipertenzivnim delovanjem. Njegov diuretični učinek je posledica inhibicije aktivnega transporta Na^+ iz ledvičnih tubulov v kri, kar vpliva na reabsorpcijo Na^+.

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno ≥ 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Bisoprolol

Absorpcija: T_{max} je od 1 do 4 ure.

Biološka uporabnost zdravila je velika (88 %); presnova pri prvem prehodu skozi jetra je zelo majhna in prisotnost hrane ne vpliva na absorpcijo. Kinetika je linearna pri odmerkih od 5 do 40 mg.

Porazdelitev: Vezava na plazemske beljakovine je 30 % in volumen distribucije je velik (približno 3 l/kg).

Biotransformacija: 40 % odmerka bisoprolola se presnovi v jetrih. Presnovki bisoprolola so neaktivni.

Izločanje: Razpolovna doba izločanja zdravila iz plazme je 11 ur.

Ledvični in jetrni očistek zdravila sta skoraj primerljiva. Z urinom se izloči polovica odmerka (nespremenjenega) pa tudi presnovki. Celotni očistek je približno 15 l/h.

Hidroklorotiazid

Absorpcija: Biološka uporabnost hidroklorotiazida kaže variabilnost med posamezniki in je od 60 do 80 %. T_{max} je od 1,5 do 5 ur (srednja vrednost ≈ 4 ure).

Porazdelitev: Vezava na plazemske beljakovine je 40 %.

Izločanje: Hidroklorotiazid se ne presnovi in se izloča skoraj v celoti v nespremenjeni obliki z glomerulno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo. Terminalna $t_{1/2}$ hidroklorotiazida je približno 8 ur.

Ledvični očistek hidroklorotiazida je zmanjšan, razpolovna doba pa podaljšana pri bolnikih z ledvično in/ali srčno insuficienco. Isto velja za starostnike, ki imajo tudi povečanje C_{max}.

Hidroklorotiazid prehaja prek placentne pregrade in se izloča v materino mleko pri človeku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Niso opažali, da bi bila bisoprolol ali hidroklorotiazid škodljiva za človeka na podlagi izsledkov standardnih predkliničnih testiranj toksičnosti (testi dolgoročne toksičnosti, mutagenosti, genotoksičnosti in kancerogenosti).

Kot za druge antagoniste beta adrenergičnih receptorjev so tudi za bisoprolol v velikih odmerkih v raziskavah na živalih ugotavljali, da povzroča toksične učinke za mater (zmanjšano uživanje hrane in izguba telesne mase) in za zarodek/plod (povečana pogostnost poznih resorpcij, zmanjšana porodna teža mladičev, zastoj telesnega razvoja do konca dojenja).

Vendar pa ne bisoprolol ne hidroklorotiazid nista bila teratogena. Pri sočasni uporabi obeh sestavin tudi ni bilo povečanja toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete
magnezijev stearat
krospovidon
koruzni škrob
predgelirani koruzni škrob
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat

Obloga tablete
Polisorbat 80 (E433), rumeni železov oksid (E172), makrogol 400, titanov dioksid (E171), hipromeloza (E464).

Lodoz 5 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza (E460)
koruzni škrob
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat

Obloga tablete
Rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), polisorbat 80 (E433), makrogol 400,titanov dioksid (E171), hipromeloza (E464).

Lodoz 10 mg/6,25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza (E460)
koruzni škrob
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat

Obloga tablete
Polisorbat 80 (E433), makrogol 400, hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz polipropilena in aluminija (pri vseh jakostih zdravila).
Pretisni omoti iz PVC in aluminija (pri vseh jakostih zdravila).

Škatla s 30 filmsko obloženimi tabletami (1 x 30 tablet v pretisnih omotih).

6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck d.o.o.
Letališka cesta 29c
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/00936/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 4. 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 13. 1. 2010

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

3. 12. 2025