

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg
Lodoz 5 mg/6,25 mg
Lodoz 10 mg/6,25 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg bizoprolólium-fumarátu a 6,25 mg hydrochlórtiazidu.

Lodoz 5 mg/6,25 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg bizoprolólium-fumarátu a 6,25 mg hydrochlórtiazidu.

Lodoz 10 mg/6,25 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg bizoprolólium-fumarátu a 6,25 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Žlté okrúhle bikonvexné tablety, so srdcom v reliéfe na jednej strane a s číslom 2,5 v reliéfe na druhej strane.

Lodoz 5 mg/6,25 mg

Pastelovo-ružové okrúhle bikonvexné tablety, so srdcom v reliéfe na jednej strane a s číslom 5 v reliéfe na druhej strane.

Lodoz 10 mg/6,25 mg

Biele okrúhle bikonvexné tablety, so srdcom v reliéfe na jednej strane a s číslom 10 v reliéfe na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ľahká až stredne ťažká hypertenzia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Obvyklá počiatočná dávka je jedna tableta 2,5 mg bizoprololu/6,25 mg hydrochlórtiazidu raz denne.

Ak antihypertenzný účinok pri tomto dávkovaní nie je primeraný, dávka sa môže zvýšiť na 5 mg bizoprololu/6,25 mg hydrochlórtiazidu raz denne a ak odpoveď na liečbu stále nie je primeraná, dávka sa môže zvýšiť na 10 mg bizoprololu/6,25 mg hydrochlórtiazidu raz denne.

Dĺžka liečby

Liečba Lodozom je zvyčajne dlhodobá.

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

Spôsob podávania

Lodoz sa užíva ráno s jedlom alebo nalačno. Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé s malým množstvom tekutiny a nesmú sa rozhrýzť.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo obličiek (klírens kreatinínu >30 ml/min) nie je potrebná úprava dávky.

Starší pacienti

Za normálnych okolností sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Skúsenosť s užívaním Lodozu u detí a dospievajúcich je limitovaná, preto sa jeho použitie neodporúča.

4.3 Kontraindikácie

Lodoz je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na bizoprolol, hydrochlórtiazid, iné tiazidy, sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1),
- s akútnym srdcovým zlyhaním alebo počas epizód dekompenzácie srdcového zlyhania, ktoré si vyžadujú i.v. inotropnú terapiu,
- s kardiogénnym šokom,
- s AV blokádou druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátora),
- so syndrómom chorého sínusu,
- so sinoatriálnou blokádou,
- so symptomatickou bradykardiou,
- s ťažkou bronchiálnou astmou,
- s ťažkou formou periférneho artériového ochorenia alebo s ťažkou formou Raynaudovho syndrómu,
- s neliečeným feochromocytómom,
- s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min),
- s ťažkou poruchou funkcie pečene,
- s metabolickou acidózou,
- s refraktérnou hypokaliémiou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Predovšetkým u pacientov s ischemickou chorobou srdca nesmie byť liečba náhle prerušená, pokiaľ to nie je jasne indikované, pretože náhle prerušenie liečby môže viesť k akútnemu zhoršeniu stavu (pozri časť 4.2).

Lodoz sa musí opatrne užívať u pacientov:

- so srdcovým zlyhaním,
- s diabetom mellitus so závažne kolísajúcimi hladinami cukru v krvi: príznaky hypoglykémie môžu byť zamaskované. Betablokátory môžu pri súbežnom užívaní s derivátmi sulfonfylmočoviny ešte viac zvýšiť riziko vzniku závažnej hypoglykémie. Diabetických pacientov treba poučiť, aby si starostlivo sledovali hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.5);
- s prísnyim hladovaním,
- s AV blokádou prvého stupňa,

- s Prinzmetalovou angínou: Boli pozorované prípady koronárneho vazospazmu. Napriek vysokej beta-1 selektivite, nie je možné úplne vylúčiť záchvaty angíny, keď sa bizoprolol podáva pacientom s Prinzmetalovou angínou.
- s okluzívnym ochorením periférnych artérií, najmä na začiatku liečby môže dôjsť k zvýrazneniu ťažkostí,
- s hypovolémiou,
- s poruchou funkcie pečene.

Podobne ako iné betablokátory, bizoprolol môže zvyšovať citlivosť na alergény a závažnosť výskytu anafylaktických reakcií. To sa taktiež týka desenzibilizačnej liečby. Liečba adrenalinom nemusí mať vždy očakávaný terapeutický účinok.

Pacientom so psoriázou alebo so psoriázou v anamnéze sa môžu betablokátory (bizoprolol) podávať iba po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika liečby.

Symptómy tyreotoxikózy môžu byť maskované počas liečby bizoprololom.

Pacientom s feochromocytómom sa nesmie podať bizoprolol skôr, než po blokade alfa receptorov.

U pacientov, ktorí sa chystajú podstúpiť zákrok v celkovej anestézii, anesteziológ si musí uvedomiť riziko betablokády. Ak je potrebné pred operáciou betablokačnú liečbu prerušiť, táto liečba sa má postupne znižovať a skončiť minimálne 48 hodín pred anestéziou.

Hoci kardioselektívne (β_1) β - blokátory môžu mať nižší účinok na pľúcne funkcie ako neselektívne β - blokátory, tak ako všetky β - blokátory, nemajú sa podávať pacientom s obštrukčnou chorobou dýchacích ciest, ak pre ich použitie nie sú závažné klinické dôvody. Ak existujú dôvody na použitie, Lodoz sa má použiť s opatrnosťou.

Pri bronchiálnej astme, alebo inej chronickej obštrukčnej chorobe pľúc, ktoré môžu spôsobovať symptómy, je potrebné podávať súbežne bronchodilatačnú liečbu. U pacientov s astmou sa môže príležitostne vyskytnúť zvýšenie odporu dýchacích ciest, preto môže byť nutné zvýšenie dávky β_2 - mimetik.

Ak sa vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa ochrana častí tela vystavených slnku alebo umelému UV svetlu. V závažných prípadoch môže byť nutné liečbu ukončiť.

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 (hydrochlórtiazide, 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).

Dlhodobá, kontinuálna liečba hydrochlórtiazidom môže viesť k poruchám rovnováhy tekutín a elektrolytov, najmä ku hypokaliémii a hyponatriémii, taktiež ku hypomagneziémii, hypochloriémii a hyperkalciémii.

Hypokaliémia spôsobuje vznik závažných porúch srdcového rytmu, najmä *torsades de pointes*, ktoré môžu byť fatálne.

Počas dlhodobej liečby Lodozom sa odporúča sledovať hladiny elektrolytov v sére (predovšetkým draslíka, sodíka, kalcia) kreatinínu a urey, hladiny lipidov v sére (cholesterol a triglyceridy), kyseliny močovej a taktiež glukózy.

U pacientov s hyperurikémiou môže dôjsť zvýšeniu rizika záchvatu dny.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfonamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy, ktoré sa zvyčajne vyskytnú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby, zahŕňajú akútne zhoršenie zrakovej ostrosti alebo bolesť oka. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárna liečba je zastaviť užívanie lieku tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, bude potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Medzi rizikové faktory rozvoja glaukómu s uzatvoreným uhlom môže patriť alergia na sulfónamid alebo penicilín v anamnéze.

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, Lodoz sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Lítium:

Lodoz môže zosilniť kardiotoxický a neurotoxický účinok lítia, prostredníctvom zníženia vylučovania lítia.

Antagonisty vápnika typu verapamilu a v menšej miere typu diltiazemu:

Negatívne ovplyvnenie kontrakility a atrioventrikulárneho vedenia.

Intravenózne podanie verapamilu u pacientov liečených betablokátorom môže viesť k ťažkej hypotenzii a atrioventrikulárnemu bloku.

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

Súbežné užívanie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže viesť k zníženiu srdcovej frekvencie a srdcového výdaja a k vazodilatácii. Náhle prerušenie, zvlášť pred vysadením betablokátorov, môže spôsobiť zvýšenie rizika „rebound“ hypertenzie.

Kombinácie, pri ktorých je nutná zvýšená opatrnosť

Anestetiká:

Potlačenie reflexnej tachykardie a zvýšenie rizika hypotenzie (pozri časť 4.4).

Antiarytmiká I. triedy (napr. chinidín, dizopyramid, lidokaín, fenytoín, flekainid, propafenón):

Môže dôjsť k zosilneniu účinku na dobu atrioventrikulárneho vedenia a k zvýšeniu negatívneho inotropného účinku.

Antiarytmiká III. triedy (napr. amiodarón):

Môže dôjsť k zosilneniu účinku na dobu atrioventrikulárneho vedenia.

Antagonisty vápnika dihydropyridínového typu (napr. nifedipín, amlodipín):

Súbežným podávaním môže dôjsť k zvýšeniu rizika hypotenzie a nie je možné vylúčiť zvýšené riziko ďalšieho zhoršovania funkcie ventrikulárnej pumpy u pacientov so zlyhaním srdca.

Inzulín a perorálne antidiabetiká:

Zvýšený hypoglykemický účinok. Blokovanie beta-adrenoreceptorov môže zamaskovať prejavy hypoglykémie. Súbežné užívanie betablokátorov s derivátmi sulfonylmočoviny môže zvýšiť riziko vzniku závažnej hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Parasympatikomimetiká:

Súbežné užívanie môže spôsobiť predĺženie času atrioventrikulárneho vedenia a k zvýšeniu rizika bradykardie.

Lokálne betablokátory (napr. očné kvapky určené na liečbu glaukómu) môžu zvýšiť systémové účinky bizoprololu.

β-sympatomimetiká (napr. izoprenalín, dobutamín):

Kombinácia s bizoprololom môže vzájomne znížiť účinky oboch liekov.

Sympatomimetiká, ktoré aktivujú β- aj α-adrenoreceptory (napr. adrenalín, noradrenalín):

Kombinácia s bizoprololom môže odmaskovať vazokonstrikčné účinky týchto látok cez α- adrenoreceptory, čo vedie k zvýšeniu krvného tlaku a k exacerbácii intermitentnej klaudikácie.

Takéto interakcie sú pravdepodobnejšie v prípade neselektívnych β-blokátorov.

Srdcové glykozidy:

Predĺženie doby atrioventrikulárneho prevodu a zníženie srdcovej frekvencie. Ak sa vyskytne hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia, počas liečby Lodozom, môže byť zvýšená citlivosť myokardu na srdcové glykozidy, čo spôsobuje zosilnenie účinku a nežiaducich účinkov glykozidov.

Látky bez antiarytmického potenciálu, ktoré môžu indukovať torsade de pointes (napr. astemizol, i.v. erytromycín, halofantrín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín):

Hypokaliémia môže podporiť výskyt *torsade de pointes*.

Lieky vyvolávajúce stratu draslíka (napr. kortikosteroidy, ACTH, karbenoxolón, amfotericín B, furosemid alebo laxatíva):

Súbežné užívanie môže spôsobiť zvýšenú stratu draslíka.

ACE inhibítory (napr. kaptopril, enalapril), *antagonisty angiotenzínu II:*

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

Ak došlo pred liečbou diuretikom k deplícii sodíka, liečba diuretikom musí byť 3 dni pred začatím liečby ACE inhibítorom prerušená alebo sa má liečba začať s nižšou dávkou.

Antiarytmiká, ktoré indukujú torsade de pointes (trieda IA napr. chinín, hydrochinín, dizopyramidín, a trieda III napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid):

Hypokaliémia môže podporiť vznik *torsade de pointes*.

Účinok látok znižujúcich hladinu kyseliny močovej môže byť znížený pri súbežnom podávaní Lodozu.

Metyldopa:

V ojedinelých prípadoch bola opísaná hemolýza.

Cholestyramín, cholestipol:

Znižujú vstrebávanie hydrochlórtiazidu.

Súbežné užívanie iných antihypertenzív, ako aj iných liekov, ktoré môžu spôsobiť zníženie krvného tlaku (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny), môže zvýšiť riziko hypotenzie.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID):

NSAID môžu znížiť hypotenzívny účinok bizoprololu.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie hypokaliémia, môže súbežné užívanie nesteroidných protizápalových liekov vyvolať akútne renálne zlyhanie.

Kombinácie, ktoré treba brať do úvahy

Meflochín:

Zvýšené riziko bradykardie.

Kortikosteroidy:

Zníženie antihypertenzného účinku (retencia vody a sodíka indukovaná kortikosteroidmi.)

Rifampicín: môže nastať mierne zníženie polčasu bizoprololu v dôsledku indukcie pečenevých enzýmov metabolizujúcich lieky. Zvyčajne nie je potrebná úprava dávky.

Ergotamínové deriváty: zvýšenie výskytu porúch periférneho krvného obehu.

Pri podávaní vysokých dávok salicylátu sa môže zvýšiť toxický účinok salicylátov na centrálny nervový systém.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bizoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu spôsobiť škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca. Betablokátory vo všeobecnosti znižujú perfúziu placenty, čo býva spojené s retardáciou rastu, intrauterínnou smrťou, potratom alebo predčasným pôrodom. U plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia). Ak je potrebná liečba betablokátormi, uprednostňujú sa β_1 -selektívne blokátory adrenoreceptorov. Diuretiká môžu spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu prinášajúcu riziko hypotrofie plodu. Boli hlásené zriedkavé prípady závažnej trombocytopénie u novorodencov. Predpokladá sa, že hydrochlórtiazid vyvoláva u novorodencov trombocytopéniu.

Lodoz sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Lodoz sa neodporúča užívať u žien počas dojčenia, pretože bizoprolol sa môže vylučovať a hydrochlórtiazid sa vylučuje do materského mlieka v minimálnom množstve. Hydrochlórtiazid môže znižovať tvorbu mlieka.

Fertilita

Pre túto kombináciu liečiv nie sú známe žiadne údaje o vplyve na fertilitu u ľudí. V skúšaniach vykonaných na zvieratách, bizoprolol alebo hydrochlórtiazid, nemali žiadny vplyv na fertilitu alebo všeobecne na rozmnožovanie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lodoz nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak, nakoľko sú prítomné individuálne rozdiely v odpovedi na liečbu, môže sa vyskytnúť zhoršenie schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Toto je potrebné zvážiť najmä na začiatku liečby a pri zmene liečby, ako aj pri súčasnom požití alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), vrátane izolovaných prípadov.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: leukopénia, trombocytopénia.

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza.

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: nechutenstvo, hyperglykémia, hyperurikémia, poruchy vodného a minerálneho metabolizmu (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 brať do úvahy u pacientov, ktorí nosia kontaktné šošovky), poruchy zraku.

Veľmi zriedkavé: konjunktivitída.

Neznáme: choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom.

Poruchy ucha a labyrintu

Zriedkavé: poruchy sluchu.

Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti

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

Poruchy ciev

Časté: pocity chladu alebo necitlivosti končatín.

Menej časté: ortostatická hypotenzia.

Zriedkavé: synkopa.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: bronchospazmus u pacientov s bronchiálnou astmou alebo obštrukčnou chorobou v anamnéze.

Zriedkavé: alergická rinitída.

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

Neznáme (z dostupných údajov): intersticiálne ochorenie pľúc.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: gastrointestinálne ťažkosti ako nauzea, vracanie, hnačka, obštipácia.

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, vyrážky a angioedém, fotodermatitída, purpura, urtikária.

Veľmi zriedkavé: alopecia, kožný lupus erythematosus. Betablokátory môžu provokovať alebo zhoršiť psoriázu alebo spôsobiť vyrážky podobné psoriáze.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: svalová slabosť, svalové kŕče.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy

Časté: slabosť*.

Menej časté: asténia.

Veľmi zriedkavé: bolesť na hrudníku.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšené hladiny amyláz, reverzibilné zvýšenie sérového kreatinínu a urey, zvýšené hladiny triacylglycerolov a cholesterolu, glykozúria.

Zriedkavé: zvýšené hladiny hepatálnych enzýmov (AST, ALT).

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

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

Frekvencia „neznáme“: nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm).

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

Príznaky

Najčastejšími príznakmi predávkovania betablokátormi sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútne srdcové zlyhanie a hypoglykémia. Medzi jednotlivcami existujú výrazné rozdiely v citlivosti na jednorazovú vysokú dávku bizoprololu, pričom pravdepodobne veľmi citliví sú pacienti so srdcovým zlyhaním.

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

Najčastejšími prejavmi sú závrat, nauzea, somnolencia, hypovolémia, hypotenzia, hypokaliémia.

Liečba

V prípade predávkovania vo všeobecnosti je potrebné liečbu prerušiť a poskytnúť podpornú a symptomatickú liečbu.

Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že bizoprolol je ťažko dialyzovateľný. Množstvo hydrochlórtiazidu, ktoré je možné odstrániť hemodialýzou nebolo stanovené.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne β -blokátory a tiazidy

ATC kód: C07BB07

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

Farmakodynamické účinky zahŕňajúce hypokaliémiu (hydrochlórtiazid), bradykardiu, asténiu a bolesť hlavy (bizoprolol) sú dávkovo závislé.

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

Bizoprolol je vysoko β_1 -selektívny adrenergný blokátor, ktorý nemá žiadnu vnútornú sympatomimetickú aktivitu ani signifikantné membránu-stabilizujúce účinky.

Rovnako ako v prípade ďalších blokátorov β_1 -receptorov, mechanizmus antihypertenzívneho účinku bizoprololu nie je celkom jasný. Ukázalo sa však, že 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 ovplyvňuje reabsorpciu Na^+ .

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

Bizoprolol

Absorpcia

$T_{\max}$ sa pohybuje od 1 do 4 hodín.

Biologická dostupnosť je vysoká (88 %); prvostupňový metabolizmus v pečeni je veľmi slabý; a absorpcia nie je ovplyvnená príjmom potravy. Kinetické správanie je lineárne v rozmedzí dávok od 5 do 40 mg.

Distribúcia

30 % bizoprololu sa viaže na plazmatické bielkoviny a distribučný objem je veľký (približne 3 l/kg).

Biotransformácia

40 % podaného bizoprololu sa metabolizuje v pečeni. Metabolity bizoprololu sú inaktívne.

Eliminácia

Plazmatický eliminačný polčas je 11 hodín.

Hodnoty hepatálneho a renálneho klirensu sú približne porovnateľné a polovica podanej dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme, spolu s metabolitmi. Celkový klirens je približne 15 l/h.

Hydrochlórtiazid

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. Konečný eliminačný polčas hydrochlórtiazidu je približne 8 hodín.

U pacientov s renálnou insuficienciou a/alebo srdcovým zlyhaním je renálny klirens a eliminačný polčas hydrochlórtiazidu znížený. To isté platí pre starších pacientov, ktorí navyše vykazujú vzostup $C_{\max}$.

Hydrochlórtiazid prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štandardné predklinické skúšky toxicity (testy dlhodobej toxicity, mutagenity, genotoxicity a karcinogenity) nepreukázali škodlivosť bizoprololu a hydrochlórtiazidu pre človeka. Rovnako ako ostatné betablokátory, mal bizoprolol podávaný vo vysokých dávkach pri skúškach na zvieratách toxické účinky na samice (zníženie príjmu potravy a pokles hmotnosti) a na embryo/plod (nárast počtu neskorých abortov, zníženie pôrodnej hmotnosti, retardácia fyzického vývinu do konca obdobia dojčenia). Bizoprolol a rovnako hydrochlórtiazid však neukázali žiadne teratogénne účinky. Nebol pozorovaný vzostup toxicity, keď sa obe liečivá podávali spolu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

- Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Jadro tablety

stearát horečnatý
krospovidón
kukuričný škrob
predželatínovaný kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
hydrogenfosforečnan vápenatý

Obal tablety

polysorbát 80
žltý oxid železitý (E172)
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)
hypromelóza

- Lodoz 5 mg/6,25 mg

Jadro tablety

stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý
kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
hydrogenfosforečnan vápenatý

Obal tablety

polysorbát 80
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)
hypromelóza

- Lodoz 10 mg/6,25 mg

Jadro tablety

stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý
kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
hydrogenfosforečnan vápenatý

Obal tablety

polysorbát 80
makrogol 400
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister: PP/Al alebo PVC/Al, papierová škatuľa, písomná informácia pre používateľa.
Balenia obsahujú 30, 60 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MERCK spol. s r.o.
Dvořákovo nábrežie 4
810 06 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg:	58/0290/03-S
Lodoz 5 mg/6,25 mg:	58/0291/03-S
Lodoz 10 mg/6,25 mg:	58/0292/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. október 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. júl 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025