

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LODOZ 2,5 mg/6,25 mg potahované tablety  
LODOZ 5 mg/6,25 mg potahované tablety  
LODOZ 10 mg/6,25 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Jedna potahovaná tableta obsahuje bisoprololi fumaras 2,5 mg a hydrochlorothiazidum 6,25 mg.

#### Lodoz 5 mg/6,25 mg

Jedna potahovaná tableta obsahuje bisoprololi fumaras 5 mg a hydrochlorothiazidum 6,25 mg.

#### Lodoz 10 mg/6,25 mg

Jedna potahovaná tableta obsahuje bisoprololi fumaras 10 mg a hydrochlorothiazidum 6,25 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

#### Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Potahovaná tableta.

Žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta na jedné straně znak srdce, na druhé straně „2,5“. Tloušťka tablet 3,1 mm, průměr tablet 6,5 mm.

#### Lodoz 5 mg/6,25 mg

Potahovaná tableta.

Růžová, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta na jedné straně znak srdce, na druhé straně „5“. Tloušťka tablet 2,8 mm, průměr tablet 7,2 mm.

#### Lodoz 10 mg/6,25 mg

Potahovaná tableta.

Bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta na jedné straně znak srdce, na druhé straně „10“. Tloušťka tablet 2,8 mm, průměr tablet 7,2 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Mírná až středně závažná hypertenze.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta přípravku Lodoz 2,5 mg/6,25 mg jednou denně.

Pokud by byl antihypertenzivní účinek této dávky nedostatečný, zvýší se dávka na jednu tabletu přípravku Lodoz 5 mg/6,25 mg jednou denně a pokud bude odpověď stále nedostatečná, na jednu tabletu přípravku Lodoz 10 mg/6,25 mg jednou denně.

### Délka léčby

Léčba přípravkem Lodoz je obvykle dlouhodobá.

Je doporučeno postupné vysazování léčby bisoprololem, protože náhlé vysazení bisoprololu může vést k akutnímu zhoršení stavu pacienta, zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

### Způsob podání

Tablety přípravku Lodoz se užívají ráno s jídlem nebo nalačno. Tablety se polykají celé, nežvýkají se a zapíjejí se tekutinou.

### Zvláštní skupiny pacientů

- Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater  
U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater a ledvin (clearance kreatininu >30 ml/min) není nutná úprava dávkování.
- Starší pacienti  
Normálně není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 4.4.).
- Pediatrická populace  
Zkušenost s podáváním Lodozu u dětí a dospívajících je limitována, proto se jeho použití nedoporučuje.

## 4.3 Kontraindikace

Lodoz je kontraindikovaný u pacientů s následujícími stavy:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- akutní srdeční selhání nebo během epizod dekompenzace srdečního selhání vyžadujících intravenózní inotropní léčbu,
- kardiogenní šok,
- AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru),
- syndrom chorého sinu,
- sinoatriální blok,
- symptomatická bradykardie,
- závažné bronchiální astma,
- těžké formy ischemické choroby dolních končetin nebo Raynaudova syndromu,
- neléčený feochromocytom (viz bod 4.4.),
- závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu  $\leq$ 30 ml/min),
- těžké poškození funkce jater,
- metabolická acidóza,
- refrakterní hypokalémie.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud to není jasně indikováno, nesmí být léčba bisoprololem náhle vysazena, protože náhlé vysazení bisoprololu může vést k akutnímu zhoršení stavu pacienta, zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (viz bod 4.2).

Lodoz musí být používán s opatrností u pacientů s následujícími stavy:

- srdeční selhání,
- diabetes mellitus s velkými výkyvy hodnot glykémie; mohou být maskovány příznaky hypoglykémie (např. tachykardie, palpitace nebo pocení),
- přísná dieta,
- AV blok prvního stupně,
- Prinzmetalova angina. Byly pozorované případy koronárního vazospazmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě, není možné úplně vyloučit záchvaty anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetalovou anginou.
- periferní cirkulační poruchy; zvýraznění problémů může nastat zejména na začátku terapie,
- hypovolémie,
- zhoršení jaterních funkcí.

Podobně jako jiné beta blokátory, může bisoprolol zvyšovat citlivost k alergenům, jakož i zvyšovat závažnost anafylaktických reakcí. To se týká také desenzibilizační léčby. Léčba epinefrinem nemusí mít vždy očekávaný terapeutický účinek.

Pacienti s lupénkou nebo s anamnézou lupénky by měli být léčeni beta blokátory (např. bisoprololem) pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik.

Příznaky thyreotoxikózy mohou být při léčbě bisoprololem maskovány.

U pacientů s feochromocytomem nesmí být bisoprolol podáván dříve než po blokádě alfa adrenergních receptorů.

U pacientů podstupujících celkovou anestézií snižuje beta blokáda výskyt arytmií a myokardiální ischemie během indukce a inkubace a v pooperační fázi. V současné době se doporučuje, aby byla beta blokáda udržována během operace. Anesteziolog musí být informován o tom, že pacient užívá beta blokátory z důvodu možných interakcí s jinými léčivými přípravky, které by mohly vést k bradyarytmiím, oslabení reflexní tachykardie a snížení reflexní schopnosti kompenzovat krevní ztráty. Pokud je vysazení beta blokátoru před chirurgickým zákrokem považováno za nutné, mělo by být provedeno postupně a mělo by být dokončeno 48 hodin před anestézií.

Ačkoli kardioselektivní (beta1) beta-blokátory mohou mít menší vliv na plicní funkce než neselektivní betablokátory (stejně jako všechny ostatní betablokátory), měli bychom se vyhnout jejich používání u pacientů s obstrukční plicní nemocí, pokud k jejich použití není klinický důvod. Pokud takový důvod existuje, je možno přípravek Lodoz s opatrností podat. U pacientů s obstrukční plicní nemocí by měla být léčba bisoprololem zahájena nejnižší možnou dávkou a pacienti by měli být pečlivě monitorováni s ohledem na nové příznaky (např. dušnost, netolerance zátěže, kašel). V případě bronchiálního astmatu nebo chronické obstrukční choroby bronchopulmonální, které mohou způsobit symptomy, je doporučeno souběžně podávat bronchodilatační terapii. Příležitostně se u pacientů s astmatem může zvýšit rezistence dýchacích cest, a proto může být potřeba zvýšit dávku beta<sub>2</sub>-stimulancií.

Při léčbě thiazidovými diuretiky se mohou objevit fotosenzitivní reakce. Pokud se objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno chránit exponované oblasti před sluncem nebo umělým UVA zářením. V závažných případech může být nutné ukončit léčbu.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových

kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Dlouhodobé, kontinuální podávání hydrochlorothiazidu může vést k poruchám rovnováhy tekutin a elektrolytů, zvláště k hypokalémii a hyponatrémii, také k hypomagnesémii a hypochlorémii a k hyperkalcémii. Hypokalémie podporuje vývoj závažných poruch srdečního rytmu, zvláště komorových tachykardií typu torsade de pointes, které mohou být fatální.

Během dlouhodobé léčby přípravkem Lodoz je doporučeno sledování hladin elektrolytů v séru (zvláště draslíku, sodíku a vápníku), kreatininu a močoviny, hladinu lipidů v séru (cholesterol a triglyceridy), kyseliny močové a rovněž glukózy.

U hyperurikemických pacientů může dojít ke zvýšení rizika záchvatu dny.

**Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem**

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny.

**Akutní respirační toxicita**

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Lodoz vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Nedoporučené kombinace

**Lithium:** Lodoz může zesilovat kardiotoxický a neurotoxický účinek lithia prostřednictvím snížení vylučování lithia.

**Antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře typu diltiazemu:** Negativní ovlivnění kontraktility a atrioventrikulárního vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených pomocí beta blokátoru může vést k hluboké hypotenzii a AV bloku.

**Centrálně působící antihypertenziva (např. klonidin, methyldopa, moxonidin, rilmenidin):** Současné používání centrálně působících antihypertenziv může vést k dalšímu snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje a k vasodilataci. Náhlé vysazení, zvláště pokud je provedeno před vysazením beta blokátoru, může zvýšit riziko „rebound“ hypertenze.

### Kombinace, u kterých je nutná opatrnost

Anestetika: Oslabení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze (pro další informace o celkové anestézii viz bod 4.4).

Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): Účinek na dobu atrioventrikulárního převodu může být potenciován a může se zvýšit negativně inotropní účinek.

Antiarytmika třídy III (např. amiodaron): Účinek na dobu atrioventrikulárního převodu může být potenciován.

Antagonisté kalcia dihydropyridinového typu (např. nifedipin, amlodipin): Současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a nelze vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komory jako pumpy u pacientů se srdečním selháním.

Inzulín a perorální antidiabetika: Zvýšení hypoglykemického účinku. Blokáda beta adrenoreceptorů může maskovat příznaky hypoglykémie.

Parasympatomimetika: Současné užívání může zvýšit dobu atrioventrikulárního převodu a riziko bradykardie.

Topické beta blokátory (např. oční kapky pro léčbu glaukomu) mohou mít aditivní systémové účinky.

Beta sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin): Kombinace s bisoprololem může snižovat účinek obou látek.

Sympatomimetika, která aktivují jak beta, tak alfa adrenoreceptory (např. norepinefrin, epinefrin): Kombinace s bisoprololem může odmaskovat vazokonstrikční účinky těchto látek zprostředkované přes alfa adrenoreceptory, což vede ke zvýšení krevního tlaku a exacerbaci intermitentní klaudikace. Takovéto interakce jsou pravděpodobnější u neselektivních beta blokátorů.

Digitalisové glykosidy: Prodloužení doby atrioventrikulárního převodu a snížení srdeční frekvence. Pokud se vyskytne hypokalémie a/nebo hypomagnesémie během léčby přípravkem Lodoz, může vykazovat myokard zvýšenou citlivost na srdeční glykosidy, což vede ke zvýšenému účinku a nežádoucím účinkům glykosidů.

Látky bez antiarytmického potenciálu, které mohou indukovat torsade de pointes (např. astemizol, i.v. erytromycin, halofantrin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin): Hypokalémie může podpořit výskyt torsade de pointes.

Léčivé přípravky vyvolávající ztráty draslíku (např. kortikosteroidy, ACTH, karbenoxolon, amfotericin B, furosemid nebo laxativa): Současné užívání může vyvolat zvýšení ztrát draslíku.

ACE inhibitory (např. kaptopril, enalapril), antagonisté angiotenzinu II: Riziko významného poklesu krevního tlaku a/nebo akutního renálního selhání během zahájení léčby ACE inhibitorem u pacientů s deplecí sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální artérie).

Pokud došlo před léčbou diuretikem k depleci sodíku, musí být léčba diuretikem buď přerušena tři dny před zahájením léčby ACE blokátorem, nebo musí být léčba ACE blokátorem zahájena s nižší dávkou.

Antiarytmika, která indukují torsade de pointes (třída IA, např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid a třída III, např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid): Hypokalémie může podpořit výskyt torsade de pointes.

Účinek látek snižujících hladinu kyseliny močové může být snížen při současném podávání přípravku Lodoz.

Methyldopa: V izolovaných případech byla popsána hemolýza v důsledku tvorby protilátek proti hydrochlorothiazidu.

Cholestyramin, kolestipol: Snižují vstřebávání hydrochlorothiazidu, jako složky přípravku Lodoz.

Současné používání s antihypertenzívou a rovněž s jinými léčivými přípravky snižujícími krevní tlak (např. tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiaziny) může zvýšit riziko hypotenze.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID): NSAID mohou snižovat hypotenzivní účinek.

U pacientů, u kterých se vyvine hypokalémie může současné podávání nesteroidních protizánětlivých léků vyvolat akutní renální selhání.

#### Kombinace, které je třeba brát v úvahu

Meflochin: Zvýšené riziko bradykardie.

Kortikosteroidy: Snížení antihypertenzivního účinku (retence vody a sodíku indukovaná kortikosteroidy).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

#### Bisoprolol:

Bisoprolol má farmakologické účinky, které mohou nežádoucím způsobem ovlivnit těhotenství a/nebo plod/novorozence. Všeobecně beta blokátory snižují placentární perfúzi, což bývá spojené s retardací plodu, intrauterinní smrtí, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí reakce (např. hypoglykémie, bradykardie) se mohou vyskytnout u plodu nebo novorozence. Je-li léčba beta blokátory nutná, upřednostňuje se léčba selektivními blokátory beta<sub>1</sub> adrenoreceptorů.

#### Hydrochlorothiazid:

Diuretika mohou zvýšit fetoplacentární ischemii s průvodním rizikem hypotrofie plodu. Předpokládá se, že hydrochlorothiazid vyvolává trombocytopenii u novorozence.

Lodoz není doporučován během těhotenství.

#### Kojení

Lodoz není doporučený u kojících žen, protože bisoprolol může být vylučován a hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v minimálním množství. Hydrochlorothiazid může inhibovat tvorbu mléka.

#### Fertilita

Pro tuto kombinaci léčivých látek nejsou známé žádné údaje o vlivu na fertilitu u lidí. V rámci studií na zvířatech nebyl prokázán vliv na fertilitu nebo obecně na rozmnožování pro bisoprolol nebo hydrochlorothiazid.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Lodoz nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ovšem v závislosti na individuální odpovědi na léčbu může být schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje porušena. To je třeba zvážit zvláště na začátku léčby, při změně léku jakož i při souběžném požití alkoholu.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: leukopenie, trombocytopenie

Velmi vzácné: agranulocytóza

### Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: ztráta chuti k jídlu, hyperglykémie, hyperuriémie, poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů (zvláště hypokalémie a hyponatrémie, také hypomagnesémie a hypochlorémie a rovněž hyperkalcémie).

Velmi vzácné: metabolická alkalóza

### Psychiatrické poruchy

Méně časté: deprese, poruchy spánku

Vzácné: noční můry, halucinace

### Poruchy nervového systému

Časté: závratě\*, bolesti hlavy\*

### Poruchy oka

Vzácné: snížená produkce slz (je třeba zvážit u pacientů nosících kontaktní čočky), poruchy zraku,

Velmi vzácné: konjunktivitida

Není známo: choroidální efuze

### Poruchy ucha a labyrintu

Vzácné: poruchy sluchu

### Srdeční poruchy

Méně časté: bradykardie, poruchy atrioventrikulárního převodu, zhoršení stávajícího srdečního selhání

### Cévní poruchy

Časté: pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách

Méně časté: ortostatická hypotenze

Vzácné: synkopa

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: bronchospasmus u pacientů s bronchiálním astmatem nebo anamnézou obstrukce dýchacích cest

Vzácné: alergická rýma

Velmi vzácné: Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)

Frekvence neznámá: intersticiální onemocnění plic

### Gastrointestinální poruchy

Časté: gastrointestinální poruchy, jako je nevolnost, zvracení, průjem, zácpa

Méně časté: abdominální poruchy

Velmi vzácné: pankreatitida

### Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: hepatitida, žloutenka

### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: reakce z přecitlivělosti jako je svědění, návaly, vyrážka, fotodermatitida, purpura, kopřivka a angioedém

Velmi vzácné: alopecie, kožní lupus erythematodes, beta blokátory mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky lupénky nebo indukovat vznik lupénce podobné vyrážky.

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: svalová slabost, svalové křeče

### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: erektilní dysfunkce

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava\*

Méně časté: asténie

Velmi vzácné: bolest na hrudi

### Vyšetření

Méně časté: zvýšení hladiny amylázy, reverzibilní zvýšení hladiny kreatininu a močoviny v séru

Vzácné: zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST)

Velmi vzácné: zvýšení hladiny triglyceridů a cholesterolu, glykosúrie

\*Tyto příznaky se vyskytují zvláště u pacientů na začátku léčby. Jsou obvykle mírné a obvykle odezní během 1 až 2 týdnů

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)

Frekvence „není známo“: Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

## **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky:

Mezi nejčastější známky, které je možné očekávat po předávkování beta blokátory, patří bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykémie. Existuje omezená zkušenost s předávkováním bisoprololem a bylo zaznamenáno pouze několik případů předávkování bisoprololem. Byla zaznamenána bradykardie a/nebo hypotenze. Všichni pacienti se zotavili. Existuje široká interindividuální variabilita v citlivosti na jednorázovou vysokou dávku bisoprololu a pacienti se srdečním selháním jsou pravděpodobně velmi citliví.

Klinický obraz akutního nebo chronického předávkování hydrochlorothiazidem je charakterizován podle rozsahu ztráty tekutin a elektrolytů. Mezi nejčastější známky patří závratě, nevolnost, somnolence, hypovolémie, hypotenze a hypokalémie.



## Léčba

V případě předávkování je obecně potřeba léčbu přípravkem Lodoz přerušit a zahájit symptomatickou a podpůrnou léčbu.

Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný. Stupeň odstranění hydrochlorothiazidu pomocí hemodialýzy nebyl zatím stanoven.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Kombinace selektivního beta blokátoru a thiazidového diuretika, ATC kód: C07BB07

Klinické studie prokázaly, že dvě účinné složky přípravku mají aditivní účinek a byla prokázána účinnost nejnižší dávky – 2,5 mg/6,25 mg – v léčbě mírné až středně závažné esenciální hypertenze.

Farmakodynamické účinky, včetně hypokalémie (hydrochlorothiazid) a bradykardie, astenie a bolest hlavy (bisoprolol) jsou závislé na dávce.

Kombinace dvou účinných složek při čtvrtinových nebo polovičních dávkách použitých v monoterapii (2,5 mg/6,25 mg) snižuje tyto účinky.

Bisoprolol je vysoce selektivní beta1 adrenergní inhibitor, který nemá vnitřní sympatomimentickou aktivitu ani membránu stabilizující účinky.

Jako u jiných beta1 selektivních beta blokátorů nebyl antihypertenzivní mechanismus účinku bisoprololu kompletně stanovený. Bylo však prokázáno, že bisoprolol vyvolává značné snížení plazmatické hladiny reninu a snížení srdeční frekvence.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum s antihypertenzivním účinkem. Jeho diuretický účinek je způsoben inhibicí aktivního transportu Na<sup>+</sup> z renálních tubulů do krve, což zabraňuje reabsorpci Na<sup>+</sup>.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Bisoprolol

Absorpce: T<sub>max</sub> se pohybuje od 1 do 4 hodin.

Biologická dostupnost je vysoká (88 %); efekt prvního průchodu játry je velmi nízký a není ovlivněný příjmem potravy. Kinetika je lineární v rozmezí dávek od 5 do 40 mg.

Distribuce: 30 % bisoprololu se váže na plasmatické bílkoviny a distribuční objem je vysoký (kolem 3 l/kg).

Biotransformace: 40 % podaného bisoprololu se metabolizuje v játrech. Výsledné metabolity jsou neaktivní.  
Eliminace: Eliminační poločas je 11 hodin.

Hodnoty hepatální a renální clearance jsou prakticky identické a polovina podané dávky se vyloučí močí v nezměněné formě spolu s metabolity. Celková clearance je přibližně 15 l/h.

### Hydrochlorothiazid

Absorpce: Biologická dostupnost hydrochlorothiazidu se pohybuje v rozmezí od 60 % do 80 % v závislosti na typu pacienta. T<sub>max</sub> je v rozmezí 1,5 až 5 hodin s průměrem 4 hodiny.

Distribuce: Vazba na plasmatické bílkoviny je asi 40 %.

Eliminace: Hydrochlorothiazid nepodléhá metabolismu a prakticky se všechen vyloučí nezměněný glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je přibližně 8 hodin.

U pacientů s renální nebo srdeční nedostatečností je renální clearance hydrochlorothiazidu snížena. To platí také u pacientů vyššího věku, kteří kromě toho vykazují vyšší maximální plasmatické koncentrace C<sub>max</sub>.

Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Standardní předklinické zkoušky toxicity (chronická toxicita, mutagenicita, genotoxicita, kancerogenita) neprokázaly škodlivé účinky bisoprololu a hydrochlorothiazidu.

Stejně jako u ostatních beta blokátorů měl bisoprolol podávaný ve vysokých dávkách při zkouškách na zvířatech toxické účinky na samice (snížení příjmu potravy a pokles přírůstku tělesné hmotnosti) a na embryo a/nebo plod (nárůst počtu pozdních potratů, snížení porodní hmotnosti, pomalejší tělesný vývoj do konce období kojení).

Bisoprolol a hydrochlorothiazid nevykazovali žádné teratogenní vlastnosti. Při podávání obou léčivých látek společně nebyl pozorovaný vzestup toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

*Jádro tablety*

Magnesium-stearát

Krospovidon

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý škrob

Mikrokystalická celulóza

Hydrogenfosforečnan vápenatý

*Potah tablety:*

Potahová soustava Opadry YS-1-6339G žlutá

#### Lodoz 5 mg/6,25 mg

##### *Jádro tablety*

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celulóza

Kukuřičný škrob

Hydrogenfosforečnan vápenatý

##### *Potah tablety:*

Potahová soustava Opadry Y-1-1252 růžová

#### Lodoz 10 mg/6,25 mg

##### *Jádro tablety*

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celulóza

Kukuřičný škrob

Hydrogenfosforečnan vápenatý

##### *Potah tablety:*

Potahová soustava Opadry YS-1-7003 bílá

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bezbarvý, průhledný blistr PP/Al nebo PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 potahovaných tablet.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

LODOZ 2,5 mg/6,25 mg: 58/357/03-C

LODOZ 5 mg/6,25 mg: 58/358/03-C

LODOZ 10 mg/6,25 mg: 58/359/03-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

19.11.2003/16.2.2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU:**

10. 12. 2021