

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LODOZ 5 mg/6,25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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.

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 >30ml/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 ≤ 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 beta2-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 hypotenzi 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 snížený 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 antihypertenzívy a rovněž s jinými léčivými přípravky snižujícími krevní tlak (např. tricyklická antidepresíva, 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 beta₁ 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 známy 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, glykosurie

*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 (2,5mg/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 způsobený inhibicí aktivního transportu Na⁺ z renálních tubulů do krve, což zabraňuje reabsorpci Na⁺.

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 (≥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_{max} 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_{max} 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 všechn 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_{max} .

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 pozorován vzestup toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celulóza

Kukuřičný škrob

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Potah tablety:

Potahová soustava Opadry růžová:

Polysorbát 80

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E 171)

hypromelóza 2910/3

hypromelóza 2910/5

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvý, průhledný blistr PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 potahovaných tablet.

Upozornění:

Text na blistru je v rumunštině.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Romania SRL

Str. Gara Herăstrău Nr. 4D, Clădirea C, Etaj 6

Sector 2, 020334 Bukurešť, Rumunsko

Souběžný dovozce

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/358/03-C/PI/015/21

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 02.12.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

08.03.2022