

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

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

Lodoz 5 mg / 6,25 mg filmom obložene tablete

Lodoz 10 mg / 6,25 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg filmom obložena tableta:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg bisoprololfumarata i 6,25 mg hidroklorotiazida

Lodoz 5 mg / 6,25 mg filmom obložena tableta

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg bisoprololfumarata i 6,25 mg hidroklorotiazida

Lodoz 10 mg / 6,25 mg filmom obložena tableta:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg bisoprololfumarata i 6,25 mg hidroklorotiazida

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Lodoz 2,5 mg / 6,25 mg:

Žuta, okrugla, bikonveksna. S gornje strane utisnut oblik srca, a s donje strane brojka 2,5.

Lodoz 5 mg / 6,25 mg:

Pastelno ružičasta, okrugla, bikonveksna. S gornje strane utisnut oblik srca, a s donje strane brojka 5.

Lodoz 10 mg / 6,25 mg:

Bijela, okrugla, bikonveksna. S gornje strane utisnut oblik srca, a s donje strane brojka 10.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Blaga do umjerena esencijalna hipertenzija.

## 4.2. Doziranje i način davanja

### Doziranje

Za individualnu terapiju Lodoz je dostupan u sljedećim jačinama:

Lodoz 2,5 mg / 6,25 mg filmom obložena tablete

Lodoz 5 mg / 6,25 mg filmom obložena tablete

Lodoz 10 mg / 6,25 mg filmom obložena tablete

Uobičajena početna doza je jedna tableta koja sadrži 2,5 mg bisoprolola i 6,25 mg hidroklorotiazida dnevno. Ako je antihipertenzivni učinak te doze neadekvatan, dozu treba povisiti na jednu tabletu koja sadrži 5 mg bisoprolola i 6,25 mg hidroklorotiazida dnevno, a ako je odgovor još uvijek neadekvatan, na jednu tabletu koja sadrži 10 mg bisoprolola i 6,25 mg hidroklorotiazida dnevno.

Ako je liječenje potrebno prekinuti, preporučuje se postupno ukidanje terapije bisoprololom, budući da naglo ukidanje bisoprolola može dovesti do akutnog narušavanja bolesnikova stanja, naročito kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca.

#### *Bolesnici s bubrežnom ili hepatalnom insuficijencijom*

Kod bolesnika s blagom do umjerenom hepatalnom insuficijencijom ili blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina > 30 ml/min) nije nužna prilagodba doze.

#### *Starije osobe*

Prilagodba doze u pravilu nije potrebna (vidjeti dio 4.4.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Iskustvo primjene Lodoza kod pedijatrijskih bolesnika je ograničeno, stoga se ne preporučuje njegova primjena u ovoj populaciji

### Način primjene

Lodoz treba uzeti ujutro. Može se uzeti uz obrok. Filmom obloženu tabletu treba progutati s tekućinom i ne žvakati.

## 4.3. Kontraindikacije

Primjena Lodoza kontraindicirana je kod :

- bolesnika preosjetljivih na bisoprolol, hidroklorotiazid, ostale tiazide, sulfonamide ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- akutnog zatajenja srca ili tijekom epizoda dekompenzacije zatajenja srca koje zahtjeva intravensko inotropno liječenje
- kardiogenog šoka
- AV- bloka drugog ili trećeg stupnja

- sindroma bolesnog sinusnog čvora
- sinoatrijskog bloka
- simptomatske bradikardije
- teške bronhalne astme
- teških oblika periferne arterijske okluzivne bolesti ili teških oblika Raynaudova sindroma
- neliječenog feokromocitoma
- teškog oštećenja bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min)
- teškog oštećenja jetre
- metaboličke acidoze
- refraktorne hipokalemije.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### ***Upozorenja***

###### *Bisoprolol*

Kod bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti srca (anginom pectoris), terapija se nikada ne smije iznenada prekinuti. Iznenađni prekid terapije može uzrokovati ozbiljne srčane aritmije, infarkt miokarda ili iznenadnu smrt.

###### *Hidroklorotiazid*

Lodoz se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Kod bolesnika s bolesti jetre, tiazidni diuretici i slični lijekovi mogu potaknuti hepatičku encefalopatiju. U tom slučaju, terapija diureticima se mora odmah prekinuti.

Ovaj lijek ne bi smjele uzimati dojilje (vidjeti dio 4.6.).

##### ***Mjere opreza pri uporabi***

###### *Bisoprolol*

###### *Astma i kronična opstruktivna bolest pluća*

Iako kardioselektivni (beta-1) blokatori beta-receptora mogu imati manji učinak na funkciju rada pluća od neselektivnih blokatora beta-receptora, potrebno je izbjegavati njihovu primjenu u bolesnika s opstruktivnim bolestima pluća, kao i sve ostale beta-blokatore, osim ako nema kliničke opravdanosti za njihovu primjenu. U takvom slučaju, Lodoz je potrebno uzimati s oprezom.

U bolesnika s opstruktivnim bolestima pluća liječenje bisoprololom je potrebno započeti s najnižom mogućom dozom uz pažljivo motrenje zbog moguće pojave novih simptoma (npr. dispneja, nepodnošenje fizičke aktivnosti, kašalj). U bolesnika s bronhalnom astmom ili nekom drugom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, koja može izazvati simptome, potrebno je istodobno dati bronhodilatacijsku terapiju.

U bolesnika s astmom povremeno se može povećati otpor dišnih putova, stoga će možda trebati prilagoditi liječenje beta-2 agonistima.

### *Zatajenje srca*

Bolesnicima s kompenziranim srčanim zatajenjem koje zahtijeva liječenje beta-blokatorima, može se davati bisoprolol tako da početna doza bude vrlo niska i da se postupno povisuje uz pažljivu medicinsku kontrolu.

### *AV blok I. stupnja*

Zbog negativnog dromotropnog učinka, beta-blokatori se kod bolesnika s AV blokom I. stupnja trebaju davati oprezno.

### *Prinzmetalova angina*

Beta-blokatori mogu povisiti frekvenciju i produžiti trajanje vazospastičkih epizoda kod bolesnika s Prinzmetalovom anginom. Uočeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Unatoč njegovoj visokoj  $\beta_1$ -selektivnosti, napadi angine ne mogu se u potpunosti isključiti tijekom primjene bisoprolola u bolesnika s Prinzmetalovom anginom. Kod blage ili mješovite kliničke slike Prinzmetalove angine, uz istodobnu uporabu vazodilatatora, može se koristiti  $\beta_1$ -selektivni beta-blokator.

### *Periferna arterijska okluzivna bolest*

Beta-blokatori mogu pogoršati simptome periferne okluzivne arterijske bolesti ili Raynaudovog sindroma. Takvim bolesnicima se preporučuje  $\beta_1$ -selektivni beta-blokator.

### *Feokromocitom*

Kod bolesnika s feokromocitomom Lodoz se smije primjenjivati tek nakon izvršene blokade alfa-receptora, uz pažljivo praćenje krvnog tlaka.

### *Starije osobe*

Prilagodba doze u pravilu nije potrebna. Međutim, kod starijih bolesnika liječenje je potrebno pažljivo pratiti (vidjeti dio: Ravnoteža elektrolita i tekućina).

### *Šećerna bolest*

Za osobe koje boluju od šećerne bolesti, postoji rizik od hipoglikemijskih epizoda. U početnoj fazi liječenja potrebna je pažljiva kontrola glikemije. Upozoravajući znaci hipoglikemije, posebice tahikardija, palpitacije i znojenje, mogu biti skriveni.

### *Psorijaza*

Postoje izvještaji koji povezuju beta-blokatore s pogoršanjem simptoma psorijaze, stoga bolesnici s psorijazom trebaju uzimati bisoprolol samo ako je neophodno.

### *Reakcije preosjetljivosti*

Kod bolesnika s rizikom teške anafilaktičke reakcije na bilo koji alergen, posebice kod uzimanja kontrastnih sredstava koja sadrže jod (vidjeti dio 4.5.) ili tijekom specifične imunoterapije (desenzitizacije), beta-blokatori mogu pogoršati anafilaktičku reakciju i izazvati otpornost na uobičajenu dozu adrenalina kojom bi se liječila reakcija preosjetljivosti.

### *Opća anestezija*

Kod bolesnika u općoj anesteziji beta-blokada smanjuje pojavu aritmija i ishemije miokarda tijekom indukcije i intubacije te postoperativnog perioda. Preporučuje se nastavak perioperativnog održavanje beta-blokade. Anestezijolog treba znati da bolesnik uzima beta-blokatore zbog potencijalnog rizika od interakcija s drugim lijekovima, što bi kao posljedicu moglo imati bradiaritmije, slabljenje refleksne tahikardije i smanjenje refleksne sposobnosti kompenziranja izgubljene krvi. Ako se smatra da je ukidanje terapije beta-blokatorima prije operacije neophodno, dozu treba reducirati postupno, tako da beta-blokada prestane otprilike 48 sati prije anestezije.

### *Tireotoksikoza*

Beta-blokatori mogu prikriti kardiovaskularne znakove hipertireoidizma.

### *Strogo gladovanje*

Kod bolesnika koji strogo gladuju, Lodoz treba koristiti uz oprez.

### *Kombinacija s verapamilom, diltiazemom ili bepridilom*

Ove kombinacije zahtijevaju pažljivo praćenje kliničkih i EKG vrijednosti, naročito kod starijih osoba i na početku liječenja (*vidjeti dio 4.5.*).

### Hidroklorotiazid

#### *Ravnoteža elektrolita i tekućina*

Tijekom dugotrajne terapije Lodozom, preporučuje se periodično praćenje elektrolita u serumu (osobito kalija, natrija i kalcija), kreatinina i ureje, lipida u serumu (kolesterola i triglicerida), mokraćne kiseline te glukoze u krvi.

Dugotrajna, kontinuirana primjena hidroklorotiazida može voditi do poremećaja tekućina i elektrolita naročito hipokalemije i hiponatremije te također hipomagnezijemije, hipokloremije i hiperkalcemije.

#### *Plazmatski natrij*

Plazmatski natrij treba odrediti prije i povremeno tijekom liječenja. Svaka terapija diureticima može dovesti do hiponatremije, s ponekad ozbiljnim posljedicama. Kako hiponatremija inicijalno može biti asimptomatska, potrebno je povremeno pratiti razinu plazmatskog natrija, češće kod visoko rizične populacije, npr. kod starijih bolesnika ili bolesnika s cirozom jetre.

#### *Plazmatski kalij*

Gubitak kalija koji dovodi do hipokalemije, najveći je rizik povezan s tiazidnim diureticima i sličnim lijekovima.

Rizik od hipokalemije (< 3,5 mmol/l) treba imati na umu u nekim visokorizičnim populacijama, poput starijih osoba s/bez pothranjenosti i/ili onih čije liječenje zahtijeva više lijekova, zatim bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti ili srčanim zatajenjem gdje hipokalemija pojačava kardiotoksičnost glikozida digitalisa i rizik od srčane aritmije.

Rizik je prisutan i kod bolesnika sa sindromom dugog QT intervala, bilo prirođenog, bilo jatrogenog. Hipokalemija (kao i bradikardija) olakšava razvoj teških aritmija poput ventrikularne polimorfne povratne tahikardije (les torsades de pointes) koja može biti smrtonosna.

Kod svih gore navedenih skupina indicirano je češće praćenje plazmatskog kalija koje treba započeti u prvom tjednu liječenja.

#### *Plazmatski kalcij*

Tiazidni diuretici i slični lijekovi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom, što rezultira blagom i prolaznom hiperkalcemijom. Značajna hiperkalcemija može biti povezana s nedijagnosticiranim hiperparatiroidizmom. Prije izvođenja pretraga paratiroidne funkcije liječenje se mora prekinuti.

#### *Kombinacija s litijem*

Radi diuretika, ovu kombinaciju treba izbjegavati (*vidjeti dio 4.5.*).

#### *Glukoza u krvi*

Kod dijabetičara treba pratiti razinu šećera u krvi, posebice ako je prisutna i hipokalemija.

### *Mokraćna kiselina*

Kod bolesnika s hiperuricemijom povećan je rizik od napada gihta. Dozu treba prilagoditi koncentraciji mokraćne kiseline u plazmi.

### *Bubrežna funkcija i diuretici*

Učinkovitost tiazidnih diuretika potpuna je samo ako je bubrežna funkcija normalna, ili gotovo normalna (serumski kreatinin < 25mg/l ili 220 μmol/l kod odraslih osoba).

Serumski kreatinin treba korigirati prema dobi, tjelesnoj težini i spolu koristeći Cockcroftovu formulu, npr.:

$$\text{ClCr} = (140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna težina} / 0,814 \times \text{serumski kreatinin}$$

gdje je dob izražena u godinama, tjelesna težina u kilogramima, a serumski kreatinin u μmol/l.

Gore navedena formula daje nam ClCr za starije muške bolesnike, a za žene treba biti korigirana množenjem s 0,85.

Smanjenjem glomerularne filtracije, hipovolemija pojačava gubitak vode i natrija izazvan diuretikom, što može dovesti do povišenja razine dušika i serumskog kreatinina.

Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nije značajna kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, ali može pogoršati prethodno prisutnu bubrežnu insuficijenciju.

### *Kombinacija s drugim antihipertenzivima*

Ako se lijek kombinira s drugim anihipertenzivima, savjetuje se smanjenje doze barem na početku terapije.

### *Fotosenzitivnost*

U rijetkim slučajevima, kod tiazidnih diuretika opisane su reakcije osjetljivosti na svjetlo (vidjeti dio 4.8.). Ako se ove reakcije pojave tijekom liječenja, preporučuje se prekid terapije. Ako se ponovno uvođenje terapije smatra potrebnim, preporučuje se zaštita izloženih područja na sunce ili umjetno UVA-svjetlo.

### *Nemelanomski rak kože*

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. basal cell carcinoma, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. squamous cell carcinoma, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

### *Sportaši*

Sportaši trebaju biti upoznati da ovaj lijek sadrži spoj koji može dati pozitivnu reakcija na doping.

### *Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta*

Hidroklorotiazid je sulfonamid koji može uzrokovati idiosinkratičnu reakciju, koja dovodi do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutno smanjenje oštine vida ili bol u oku te se obično javljaju u nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje hidroklorotiazidom što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnestički podatak o alergijama na sulfonamide ili peniciline.

### *Akutna respiratorna toksičnost*

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Lodoz i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Kombinacije koje se ne preporučuju

Litij: Lodoz može pojačati kardiotsični i neurotsični učinak litija smanjenjem njegova izlučivanja.

Kalcijevi antagonisti tipa verapamila i diltiazema: negativan učinak na kontraktilnost srca i AV provođenje. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji se liječe beta-blokatorima može uzrokovati tešku hipotenziju i AV-blok.

Antihipertenzivi s centralnim učinkom: Istodobna primjena antihipertenziva s centralnim učinkom može dovesti do smanjenja srčane frekvencije i udarnog volumena srca te vazodilatacije.

**Nagli prekid liječenja može povećati rizik od povratne „rebound hipertenzije“.**

### Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri uporabi

Antagonisti kalcija dihidropiridinskog tipa: istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, a kod bolesnika sa srčanim zatajenjem ne može se isključiti niti povećani rizik od daljnjeg pogoršanja funkcije ventrikularne pumpe.

Istodobna primjena s ostalim antihipertenzivima ili s ostalim lijekovima koji snižavaju krvni tlak, može povećati rizik od hipotenzije.

ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II: kod bolesnika s prethodno smanjenom razinom natrija (osobito u bolesnika sa stenozom renalne arterije), na početku liječenja s ACE inhibitorima moguće je nagli pad krvnog tlaka i/ili akutno bubrežno zatajenje.

Ako je prethodno liječenje diureticima uzrokovalo sniženu razinu natrija, potrebno je ili ukinuti diuretik 3 dana prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom ili započeti liječenje ACE inhibitorom sa smanjenom dozom.

Antiaritmici skupine I: moguć je pojačani učinak na vrijeme AV provođenja i povećani negativni inotropni učinak.

Antiaritmici skupine III: moguć je pojačani učinak na vrijeme AV provođenja.

Antiaritmici koji mogu uzrokovati „torsades de pointes“: hipokalemija može omogućiti pojavu „torsades de pointes“.

Lijekovi koji ne spadaju u antiaritmike, a mogu uzrokovati „torsades de pointes“: hipokalemija može omogućiti pojavu „torsades de pointes“.

Parasimpatomimetici: istodobna primjena može produžiti vrijeme AV provođenja i povećati rizik od bradikardije.

Topički beta-blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma) mogu pojačati sistemske učinke bisoprolola.

Inzulin i oralni antidiabetici: pojačan učinak na snižavanje koncentracije glukoze u krvi. Blokada beta-adrenergičkih receptora može prikriti simptome hipoglikemije.

Anestetici: slabljenje refleksa tahikardije i povećanje rizika od hipotenzije.

Glikozidi digitalisa: produženo vrijeme AV provođenja i smanjenje frekvencije rada srca. Ako se tijekom liječenja Lodozom pojave hipokalemija i/ili hipomagnezija, srčani mišić može postati osjetljiviji na srčane glikozide i time se pojačavaju učinci i nuspojave glikozida.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: mogu umanjiti hipotenzivni učinak. U bolesnika s hipovolemijom istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do akutnog zatajenja bubrega.

Beta-simpatomimetici: kombinacija s bisoprololom može smanjiti učinak oba lijeka.

Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenergičke receptore: kombinacija s bisoprololom može prouzročiti povišenje krvnog tlaka. Smatra se da su takve interakcije vjerojatnije uz neselektivne beta-blokatore.

Lijekovi koji troše kalij mogu prouzročiti povećani gubitak kalija.

Metildopa: bilo je pojedinačnih slučajeva hemolize nastale zbog stvaranja protutijela na hidroklorotiazid.

Učinak lijekova koji smanjuju razinu mokraćne kiseline može biti smanjen uz istodobnu primjenu Lodoza.

Kolestiramin, kolestipol: smanjuju apsorpciju hidroklorotiazidske komponente Lodoza.

### ***Kombinacije koje treba uzeti u obzir***

Meflokin: povećan rizik od bradikardije.



Kortikosteroidi: smanjen antihipertenzivni učinak.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Primjena Lodoza se ne preporučuje tijekom trudnoće.

##### *Bisoprolol*

Bisoprolol ima farmakološke učinke koji mogu štetno djelovati na trudnoću i/ili fetus/novorođenče. Općenito, blokatori beta-adrenergičkih receptora smanjuju placentarnu perfuziju, što je povezano sa zaostajanjem u rastu, intrauterinom smrću, pobačajem ili prijevremenim porođajem. U fetusa ili novorođenčeta mogu se pojaviti nuspojave (npr. hipoglikemija i bradikardija). Ako je liječenje blokatorima beta –adrenergičkih receptora nužno, prednost treba dati beta 1-selektivnim blokatorima adrenergičkih receptora.

##### *Hidroklorotiazid*

Ograničena su iskustva primjene hidroklorotiazida tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja. Studije na životinjama nisu dostatne.

Hidroklorotiazid prelazi placentu. Na temelju farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati fetoplacentarnu perfuziju te može uzrokovati učinke na fetus i novorođenče, kao što su žutica, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopenija.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati kod gestacijskih edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentarne hipoperfuzije, a bez povoljnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati za liječenje esencijalne hipertenzije kod trudnica, osim u rijetkim situacijama kada se ne može primijeniti drugo liječenje.

##### Dojenje

Primjena Lodoza se ne preporučuje tijekom dojenja. Hidroklorotiazid može inhibirati laktaciju.

##### Plodnost

Nema poznatih podataka o učinku Lodoza na plodnost u ljudi.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ovisno o individualnom odgovoru bolesnika na terapiju Lodozom, sposobnost upravljanja vozilima i strojevima može biti narušena. Ovo treba naročito uzeti u obzir na početku terapije ili u zajedničkom djelovanju s alkoholom.

#### **4.8. Nuspojave**

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Učestalost „nepoznata”: Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

rijetko: leukopenija, trombocitopenija

vrlo rijetko: agranulocitoza

Poremećaji metabolizma i prehrane

manje često: gubitak apetita, hiperglikemija, hiperuricemija, poremećaji ravnoteže tekućina i elektroita (naročito hipokalemija i hiponatremija, kao i hipomagnezemija i hipokloremija kao i hiperkalcemija)

vrlo rijetko: metabolička alkalozia

Psihijatrijski poremećaji

manje često: depresija, smetnje spavanja

rijetko: noćne more, halucinacije

Poremećaji živčanog sustava

često: omaglica\*, glavobolja\*

Poremećaji oka

rijetko: smanjeni tok suza (uzeti u obzir ako bolesnik nosi kontaktne leće), smetnje vida

vrlo rijetko: konjunktivitis

nepoznato: efuzija žilnice, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta

Poremećaji uha i labirinta

rijetko: smetnje sluha

Srčani poremećaji

manje često: bradikardija, smetnje AV provođenja, pogoršanje prethodno postojećeg srčanog zatajenja

Krvožilni poremećaji

često: osjećaj hladnoće i utrnulosti u udovima

manje često: ortostatska hipotenzija

rijetko: sinkopa

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

manje često: bronhospazam kod bolesnika s bronhalnom astmom ili s opstruktivnom bolesti pluća u anamnezi

rijetko: alergijski rinitis

vrlo rijetko: akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)

nepoznato: intersticijska plućna bolest

Poremećaji probavnog sustava

često: gastrointestinalne tegobe kao što su mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija

manje često: abdominalne tegobe

vrlo rijetko: pankreatitis

#### Poremećaji jetre i žuči

rijetko: hepatitis, žutica

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

rijetko: reakcije preosjetljivosti kao što su svrbež, crvenilo, osip, fotodermatitis, purpura, urtikarija i angioedem

vrlo rijetko: anafilaktičke reakcije, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), alopecija, kožni lupus eritematodes. Beta-blokatori mogu potaknuti ili pogoršati simptome psorijaze ili inducirati osip nalik na psorijazu.

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

manje često: mišićna slabost i grčevi

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

rijetko: poremećaji potencije

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

često: umor\*

manje često: astenija

vrlo rijetko: bol u prsima

#### Pretrage

manje često: povišenje amilaza, reverzibilni porast serumskog kreatinina i ureje, povišena razina triglicerida i kolsterola, glukozurija

rijetko: povišeni jetreni enzimi (ALT, AST)

\* Ovi se simptomi obično događaju početkom liječenja, u pravilu su blagi i često nestaju za 1-2 tjedna.

#### *Opis odabranih nuspojava*

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9. Predoziranje**

Najčešći znakovi koji se očekuju pri predoziranju beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutno srčano zatajenje i hipoglikemija. Postoji velika individualna razlika u osjetljivosti na pojedinačnu visoku dozu bisoprolola, a bolesnici sa srčanim zatajenjem su vjerojatno vrlo osjetljivi. Klinička slika akutnog ili kroničnog predoziranja hidroklorotiazidom karakterizirana je opsegom gubitka tekućine i elektrolita.

Najčešći znakovi su omaglica, mučnina, somnolencija, hipovolemija, hipotenzija, hipokalemija.

Općenito, u slučaju predoziranja, treba prekinuti s davanjem Lodoza i početi sa suportivnim i simptomatskim liječenjem.

Bradikardija: intravenski dati atropin. Ako je odgovor neadekvatan, oprezno se može dati i izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim svojstvima. U nekim slučajevima može biti neophodna ugradnja transvenskog pacemakera.

Hipotenzija: intravenski dati tekućinu i vazopresore.

AV blok (drugog ili trećeg stupnja): bolesnici trebaju biti pažljivo monitorirani i liječeni infuzijom izoprenalina ili intravenskom ugradnjom pacemakera.

Akutno pogoršanje srčanog zatajenja: intravenska primjena diuretika, inotropnih sredstava i vazodilatatora.

Bronhospazam: treba dati bronhodilatacijsku terapiju poput izoprenalina, beta<sub>2</sub>-simpatomimetika i / ili aminofilina.

Hipoglikemija: intravenska primjena glukoze.

Ograničeni podaci ukazuju da se bisoprolol teško dijalizira.

Nije utvrđen stupanj do kojeg se hemodijalizom može ukloniti hidroklorotiazid.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: kombinacija blokatora adrenergičkih receptora (β<sub>1</sub>-selektivnog) i tiazidnog diuretika.

ATK oznaka: C 07 BB 07

Kliničke studije su pokazale da je antihipertenzivni učinak ovih dvaju lijekova aditivan. Potvrđena je učinkovitost niske doze 2,5 mg / 6,25 mg, u liječenju blage do umjerene esencijalne hipertenzije.

Farmakodinamički učinci, uključujući hipokalemiju (hidroklorotiazid), bradikardiju, asteniju i glavobolju, ovisni su o dozi.

Kombiniranjem ovih dvaju lijekova s četvrtinom ili polovinom uobičajene monoterapijske doze (2,5 mg / 6,25 mg), smanjuju se ovi učinci.

Bisoprolol je visoko selektivni blokator β<sub>1</sub> adrenergičkih receptora bez intrinzičke simpatomimetičke aktivnosti i bez značajne aktivnosti na stabilizaciju membrane.

Kao i kod drugih blokatora beta receptora, mehanizam antihipertenzivnog učinka bisoprolola nije potpuno razjašnjen. Međutim, dokazano je da lijek proizvodi mjerljivo sniženje razine plazmatskog renina i smanjenje broja otkucaja u minuti.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik s antihipertenzivnom aktivnosti. Njegov diuretički učinak je vezan uz inhibiciju aktivnog transporta natrijevih iona iz renalnih tubula u krv, zahvaćajući i reapsorpciju natrijevih iona.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ( $\geq 50,000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ( $\sim 25\ 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ( $\sim 100\ 000$  mg) (vidjeti i dio 4.4).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Bisoprolol

- Apsorpcija:  $T_{max}$  varira od 1 do 4 sata.
- Bioraspoloživost je visoka (88 %); učinak prvog prolaska kroz jetru je vrlo nizak; apsorpcija nije poremećena prisutnošću hrane. Kinetika je linearna za doze od 5 – 40 mg.
- Distribucija: vezanje za proteine plazme je 30%, a volumen distribucije je visok (oko 3 l/kg).
- Biotransformacija: 40% doze se metabolizira u jetri. Metaboliti bisoprolola su inaktivni.
- Eliminacija: poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 11 sati.

Polovica oralno uzete doze izlučuje se nepromijenjeno putem bubrega, a polovica se metabolizira u jetri u inaktivne metabolite koji se također izlučuju putem bubrega.

Ukupan klirens iznosi otprilike 15 L/h.

### Hidroklorotiazid

- Apsorpcija: bioraspoloživost hidroklorotiazida pokazuje varijabilnost i kreće se od 60-80%.  $T_{max}$  varira od 1,5 do 5 sati (prosječno  $\approx 4$  sata).
- Distribucija: vezanje za proteine plazme je 40%.
- Eliminacija: hidroklorotiazid se ne metabolizira i izlučuje se gotovo u potpunosti nepromijenjeno glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom. Terminalni  $t_{1/2}$  hidroklorotiazida iznosi oko 8 sati.
- Kod bolesnika s bubrežnim i/ili srčanim zatajenjem bubrežni klirens hidroklorotiazida je smanjen, a poluvrijeme eliminacije produženo. Stariji bolesnici također pokazuju porast  $C_{max}$ .
- Hidroklorotiazid prolazi placentarnu barijeru i izlučuje se u majčinom mlijeku.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prema standardnim pretkliničkim testovima toksičnosti (dugoročna toksičnost, genotoksičnost i test karcinogeneze) za bisoprolol i hidroklorotiazid nije nađeno da su rizični za ljude. Poput drugih beta-blokatora, za bisoprolol se u visokim dozama u životinjskim studijama dokazalo da uzrokuje toksični učinak na majku (smanjen unos hrane i prirast tjelesne težine) i na embrij/fetus (povećana kasna resorpcija, smanjena porođajna težina novorođenčeta, kašnjenje u tjelesnom razvoju sve do kraja laktacije). Međutim, bisoprolol kao i hidroklorotiazid nisu bili teratogeni. Nije bilo povišenja toksičnosti kada su se obje komponente davale u kombinaciji.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

Lodoz 2,5 mg / 6,25 mg filmom obložena tableta

*Jezgra tablete*

magnezijev stearat;  
krospovidon;  
kukuruzni škrob;  
kukuruzni škrob, prethodno geliran;  
celuloza, mikrokristalična;  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni.

*Ovojnica*

polisorbat 80; željezov oksid, žuti (E172); makrogol 400; titanijev dioksid (E171); hipromeloza.

Lodoz 5 mg / 6,25 mg filmom obložena tableta

*Jezgra tablete*

silicijev dioksid, koloidni bezvodni;  
magnezijev stearat;  
celuloza, mikrokristalična;  
kukuruzni škrob;  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni

*Ovojnica*

Željezov oksid, žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172), polisorbat 80, makrogol 400, titanijev dioksid (E171), hipromeloza.

Lodoz 10 mg / 6,25 mg filmom obložena tableta

*Jezgra tablete*

silicijev dioksid, koloidni bezvodni;  
magnezijev stearat;  
celuloza, mikrokristalična;  
kukuruzni škrob,  
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni;

*Ovojnica*

Polisorbat 80, makrogol 400, hipromeloza, titanijev dioksid (E171).

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

5 godina

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

blister polipropilen/aluminij ili polivinilklorid/aluminij; pakiranje sadrži 30 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck d.o.o., Oreškovićeve ulica 6H/1, Zagreb

### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lodoz 2,5 mg / 6,25 mg filmom obložene tablete: HR-H-721781521

Lodoz 5 mg / 6,25 mg filmom obložene tablete: HR-H-374007129

Lodoz 10 mg / 6,25 mg filmom obložene tablete: HR-H-693599830

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. prosinca 2004.

Datum posljednje obnove: 30. rujna 2015.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

12/2021