

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕТО
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение

Към Рег. № 20020 171/172/130

86/147146-58463-5

29-03-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лодоз 2,5 mg/6,25 mg филмирани таблетки / Lodoz 2,5 mg/6,25 mg film-coated tablets

Лодоз 5 mg/6,25 mg филмирани таблетки / Lodoz 5 mg/6,25 mg film-coated tablets

Лодоз 10 mg/6,25 mg филмирани таблетки / Lodoz 10 mg/6,25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лодоз 2,5 mg/6,25 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа следните активни вещества:

2,5 mg бизопрололов фумарат (bisoprolol fumarate)

6,25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide)

Лодоз 5 mg/6,25 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа следните активни вещества:

5 mg бизопрололов фумарат (bisoprolol fumarate)

6,25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide)

Лодоз 10 mg/6,25 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа следните активни вещества:

10 mg бизопрололов фумарат (bisoprolol fumarate)

6,25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide)

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Лодоз 2,5 mg/6,25 mg

Филмирана таблетка

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали, от горната страна е шамповано сърце, а от долната – числото „2,5“.

Лодоз 5 mg/6,25 mg

Филмирана таблетка

Пастелнорозови, кръгли, двойноизпъкнали, от горната страна е шамповано сърце, а от долната – числото „5“.

Лодоз 10 mg/6,25 mg

Филмирана таблетка

Бели, кръгли, двойноизпъкнали, от горната страна е шамповано сърце, а от долната – числото „10“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лека до умерено тежка есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната начална доза е една таблетка Лодоз 2,5 mg/6,25 mg веднъж дневно



Ако антихипертензивният ефект от тази дозировка е недостатъчен, количеството следва да се завиши до една таблетка Лодоз 5 mg/6,25 mg веднъж дневно и ако отговорът продължава да бъде незадоволителен, до една таблетка Лодоз 10 mg/6,25 mg веднъж дневно.

Продължителност на терапията

По принцип лечението с Лодоз е дълготрайно.

Препоръчва се постепенно спиране на терапията с бизопрололов фумарат, тъй като внезапното ѝ прекъсване може да доведе до рязко влошаване на състоянието на пациента, и по-специално на пациентите с исхемична болест на сърцето.

Начин на приложение

Таблетките Лодоз се приемат сутрин със или без храна. Поглъщат се с малко течност и не трябва да се сдъвкват.

Специални групи пациенти

- Бъбречна или чернодробна недостатъчност
Не се налага промяна в дозата при пациенти с лека до умерено изразена чернодробна недостатъчност или лека до умерено изразена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 30 ml/min).
- Пациенти в старческа възраст
Обикновено не се налага промяна в дозата при пациенти в старческа възраст.
- Педиатрична популация
Опитът с Лодоз е ограничен при деца, поради което не се препоръчва употребата му при тази популация.

4.3 Противопоказания

Лодоз е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към бизопрололов фумарат, хидрохлортиазид, други тиазиди, сулфонамиди или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1);
- остра сърдечна недостатъчност или по време на епизоди на декомпенсация на сърдечната недостатъчност, които изискват интравенозна инотропна терапия;
- кардиогенен шок;
- AV блок втора или трета степен (без пейсмейкър);
- синдром на болния синусов възел;
- синоатриален блок;
- симптоматична брадикардия;
- тежка бронхиална астма;
- тежки форми на периферна артериална оклузивна болест или тежки форми на синдрома на Рейно;
- нелекуван феохромоцитом (вж. точка 4.4);
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс ≤ 30 mL/min);
- тежка чернодробна недостатъчност;
- метаболитна ацидоза;
- рефракторна хипокалемия.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прекъсването на терапията с бизопрололов фумарат не трябва да става рязко, освен ако не съществуват ясни показания за това, тъй като внезапното ѝ преустановяване може да доведе до остро влошаване на състоянието на пациента, и по-специално на пациентите с исхемична болест на сърцето. (вж. точка 4.2).

Лодоз трябва да се прилага внимателно при пациенти със:

- съпътстваща сърдечна недостатъчност;
- захарен диабет с големи колебания в стойностите на кръвната захар; симптомите на хипогликемия (напр. тахикардия, сърцебиене или изпотяване) могат да бъдат маскирани;
- строго гладуване;
- AV блок първа степен;
- ангина на Prinzmetal: Наблюдавани са случаи на коронарен вазоспазм. Въпреки високата си бета1- селективност, при пациентите с ангина на Prinzmetal, приемащи бизопролол, не могат да бъдат изключени пристъпи на стенокардия;
- периферна артериална оклузивна болест; влошаване на симптомите е възможно, особено в началото на терапията;
- хиповолемия;
- увредена чернодробна функция.

Подобно на други бета-блокери бизопрололов фумарат може да повиши чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Същото се отнася и за десенсибилизиращата терапия. Прилагането на епинефрин не винаги може да доведе до очаквания терапевтичен ефект.

Пациенти с псориазис или анамнестични данни за псориазис трябва да приемат бета-блокери (напр. бизопрололов фумарат) само след внимателна преценка на съотношението „полза-риск“.

Симптомите на тиреотоксикозата могат да бъдат маскирани от терапията с бизопрололов фумарат.

При пациенти с феохромоцитом бизопрололов фумарат трябва да се приема едва след прекратяване на блокадата на алфа-рецепторите.

При пациенти под обща анестезия бета-блокадата намалява честотата на аритмиите и миокардната исхемия по време на увода в анестезията и интубацията, както и в следоперативния период. Понастоящем се препоръчва поддържащата бета-блокада да продължи периперативно. Анестезиологът трябва да бъде уведомен за наличието на бета-блокада поради възможни взаимодействия с други лекарствени продукти, които да доведат до брадиаритмии, отслабване на рефлексната тахикардия и намалена рефлекторна способност за компенсиране на кръвозагубата. При преценка за необходимост от прекратяване на терапията с бета-блокera преди операцията, преустановяването се извършва постепенно и следва да завърши приблизително 48 часа преди анестезията.

Въпреки че кардиоселективните (бета 1) бета-блокери могат да имат по-слаб ефект върху белодробната функция отколкото неселективните бета-блокери, както всички бета-блокери използването им също трябва да се избягва при пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища, освен ако не съществуват убедителни клинични причини за употребата им. Ако такива причини съществуват, Лодоз може да се използва с повишено внимание.

При бронхиална астма или друг вид хронична обструктивна белодробна болест, която може да доведе до появата на симптоми, се препоръчва съпътстваща терапия с бронходилататори. Понякога при пациенти с астма може да възникне повишено съпротивление на дихателните пътища; тогава се налага увеличаване дозата на бета₂-стимулантите.

Реакции на фоточувствителност са възможни при прилагане на тиазидни диуретици. В такъв случай се препоръчва защита на откритите части на тялото срещу слънчева светлина или изкуствена УВ светлина. При тежките случаи терапията трябва да се прекрати.



Продължителното, непрекъснато въвеждане на хидрохлоротиазид може да доведе до водно-електролитни смущения, и по-специално до хипокалемия и хипонатремия, но също и хипомагнезиемия, хипохлоремия и хиперкалемия. Хипокалемията благоприятства възникването на тежки аритмии, и особено на torsade de pointes, която може да се окаже фатална.

По време на дълготрайната терапия с Лодоз се препоръчва проследяване на нивата на серумните електролити (особено калий, натрий и калций), креатинина и уреята, на серумните липиди (холестерол и триглицериди), пикочната киселина, както и на кръвната глюкоза.

При пациенти с хиперурикемия рискът от подагрозни пристъпи може да нарасне.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).
Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома.

Симптомите включват внезапно начало на намаление на зрителната острота или болка в окото, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медикаментозно или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Хидрохлоротиазид

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спрян приемът на Лодоз и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Не се препоръчва комбинираното прилагане на препаратите със следните лекарствени продукти

Литий: Лодоз може да засили кардиотоксичния и невротоксичния ефект на лития посредством намаляване на литиевата екскреция.

Калциеви антагонисти от верапамилев тип и в по-малка степен от дилтиаземовата група: Отрицателен ефект върху съкратимостта и предсърдно-камерната проводимост. Интравенозното прилагане на верапамил при пациенти на терапия с β -блокери може да доведе до тежка хипотония и атриовентрикуларен блок.

Антихипертензивни препарати с централно действие (напр. клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин): Едновременното прилагане с антихипертензивни средства от централен тип може да доведе до още по-голямо забавяне на сърдечната честота и сърдечния обем и до вазодилатация. Рязкото прекратяване, особено ако предшества преустановяване на терапия с бета-блокери, може да увеличи риска от „рибаунд хипертония“.

Комбинации, които трябва да се прилагат с повишено внимание

Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (напр. нифедипин, амлодипин): Едновременното прилагане може да доведе до увеличен риск от хипотония, като не може да се изключи и повишен риск от по-нататъшно влошаване на камерната помпена функция при пациентите със сърдечна недостатъчност.

Едновременното прилагане с други антихипертензивни средства или лекарствени продукти с намаляващо кръвното налягане действие (напр. трициклически антидепресанти, барбитурати, фенотиазини) може да увеличи риска от хипотония.

АСЕ инхибитори (напр. каптоприл, еналаприл), антагонисти на ангиотензин II: Риск от значителен спад на кръвното налягане и/или остра бъбречна недостатъчност по време на начало на терапия с АСЕ инхибитор при пациенти с предшестваща натриев дефицит (и по-специално при пациенти със стеноза на бъбречната артерия).

Ако предшестваща диуретична терапия е довела до намаляване на натрия, или спрете диуретика 3 дни преди началото на терапията с АСЕ инхибитора, или започнете терапия с АСЕ инхибитор в ниски дози.

Клас-I антиаритмични средства (напр. хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): Ефектът върху времето на атрио-вентрикуларната проводимост може да бъде потенциран, а отрицателният инотропен ефект – увеличен.

Клас-III антиаритмични средства (напр. амиодарон): Ефектът върху времето на атрио-вентрикуларната проводимост може да бъде потенциран.

Антиаритмични средства, които могат да индуцират torsade de pointes (клас IA напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид и клас III напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид): Хипокалемията може да улесни възникването на torsades de pointes.

Неантиаритмични средства, които могат да индуцират torsade de pointes (напр. астемизол, еритромицин за интравенозно приложение, халофантрин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин): Хипокалемията може да улесни възникването на torsades de pointes.

Парасимпатикомиметици: Едновременното прилагане може да удължи времето на атрио-вентрикуларната проводимост и риска от брадикардия.

Бета-блокери за местно приложение (напр. капки за очи за лечение на глаукома) могат да потенцират системните ефекти на бизопрололов фумарат.



Инсулин и перорални противодиабетни средства: засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар. Блокадата на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.

Анестетици: Отслабване на рефлексната тахикардия и увеличаване на риска от хипотония (за повече информация относно общата анестезия вж. точка 4.4.).

Сърдечни гликозиди: Нарастването на времето на атрио-вентрикуларната проводимост, намаляване на сърдечната честота. Ако по време на терапията с Лодоз възникнат хипокалемия и/или хипомагнезиемия, миокардът може да прояви признаци на нараснала чувствителност към сърдечни гликозиди, водеща до засилен ефект и проява на нежеланите реакции от страна на гликозидите.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): НСПВС могат да намалят хипотензивния ефект.

При пациенти, развиващи хиповолемия, едновременното прилагане на НСПВС може да отключи начало на остра бъбречна недостатъчност.

Бета-симпатикомиметици (напр. изопреналин, добутамин): Съчетанието с бизопрололов фумарат може да намали ефекта от действие и на двете лекарствени средства.

Симпатикомиметици, които активират както алфа- така и бета-адренорецепторите (напр. норепинефрин, епинефрин): съчетанието с бизопрололов фумарат може да разкрие медирания с помощта на алфа-адренорецепторите съдосвиващ ефект на тези препарати, което може да доведе до увеличаване на кръвното налягане и изостряне на състоянието на клаудикацио интермитенс. Подобни взаимодействия се смятат по-вероятни при прилагане на неселективни бета-блокери.

Калий-губещи лекарствени продукти (напр. кортикостероиди, АКТХ, карбеноксолон, амфотерицин В, фуросемид, или лаксатива): Едновременното прилагане може да увеличи загубите на калий.

Метилдопа: хемолиза вследствие формиране на антитела срещу хидрохлоротиазида е описана в няколко изолирани случая.

Ефектът на намаляващите количеството на пикочната киселина средства може да бъде отслабен при едновременното им прилагане с Лодоз.

Холестирамин, холестипол: намалява абсорбцията на хидрохлоротиазидната компонента на Лодоз.

Комбинации, които следва да се обмислят:

Мефлоквин: повишен риск от брадикардия.

Кортикостероиди: намален антихипертензивен ефект (кортикостероидо-индуцирано задържане на вода и натрий).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Фармакологичният ефект на бизопролол може да има вредно въздействие върху бременността и/или фетуса/новороденото дете. По принцип, бета-адренорецепторните блокери намаляват плацентарната перфузия, което се свързва със забавяне на растежа, интраутеринна смърт, аборт или преждевременно раждане. Нежелани реакции (напр. хипогликемия и брадикардия) могат да се наблюдават у фетуса и новороденото дете. Ако се налага терапия с бета-адренорецепторни блокери, се предпочита прилагане на бета1-селективни адренорецепторни блокери.



Диуретиците могат да засилят фетоплацентарната исхемия с придружаващ риск от фетална хипотрофия. Съществуват съмнения, че хидрохлоротиазидът причинява тромбоцитопения у новороденото дете.

Лодоз не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Лодоз не се препоръчва на кърмещи жени, защото бизопрололов фумарат вероятно, а хидрохлоротиазид със сигурност се излъчва в кърмата в минимални количества. Хидрохлоротиазидът може да спре образуването на кърма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По принцип Лодоз не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак обаче в зависимост от индивидуалния отговор на пациента на терапията способността за шофиране или работа с машини може да бъде засегната. Тази възможност следва да се вземе предвид в началото на терапията, при промяна в медикаментите или в съчетание с прием на алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота: Немеланомен рак на кожата (базалиноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: левкопения, тромбоцитопения

Много редки: агранулоцитоза

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: загуба на апетит, хипергликемия, хиперурикемия, смущения във водно-електролитното равновесие (и по-специално хипокалемия и хипонатремия, но също хипомагниземия, хипохлоремия и хиперкалцемиа)

Много редки: метаболитна алкалоза

Психични нарушения

Нечести: депресия, нарушения на съня

Редки: кошмари, халюцинации

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност*, главоболие*

Нарушения на очите

Редки: намалено слъзотечение (да се има предвид при пациенти, носещи контактни лещи), нарушения на зрението

Много редки: конюнктивит

С неизвестна честота: хороидален излив, остра миопия и вторична затвортогълна глаукома

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: нарушения на слуха



Сърдечни нарушения

Нечести: брадикардия, нарушения в AV-проводимостта, влошаване на предшестваща сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

Чести: усещане да студени или изтръпнали крайници,

Нечести: ортостатична хипотония,

Редки: припадъци

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: бронхоспазм при пациенти с бронхиална астма или анамнестични данни за обструктивно заболяване на дихателните пътища

Редки: алергичен ринит

Много редки: остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения

Чести: стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане, диария, запек

Нечести: коремни оплаквания

Много редки: панкреатит

Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит, жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: реакции на свръхчувствителност като пруритус, зачервяване, обрив и ангиоедем, фотодерматит, пурпура, уртикария

Много редки: алопеция, кожен лупус еритематозус. Бета-блокери могат да провокират или индуцират псориазис-подобен обрив.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулна слабост, мускулни крампи

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: еректилна дисфункция

Общи нарушения

Чести: умора*

Нечести: астения

Много редки: гръдна болка

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

За случаи на хороидален излив с дефект на зрителното поле се съобщава след употреба на тиазиди и тиазид-подобни диуретици.

Изследвания:

Нечести: увеличена амилаза, обратимо нарастване на серумния креатинин и урея, увеличени нива на триглицериди и холестерола, глюкозурия

Редки: увеличение на чернодробните ензими (АСАТ, АЛАТ)

*Тези симптоми се появяват особено в началото на терапията. Обикновено са с лек характер и най-често изчезват в рамките на 1-2 седмици.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-често очакваните признаци на предозиране на бета-блокери са брадикардия, хипотония, бронхоспазм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. Съществува ограничен опит с предозиране на бизопролол; съобщават се само няколко случая на предозиране на бизопролол. Наблюдавани са брадикардия и/или хипотония. Всички пациенти са се възстановили. Съществува широка интер-индивидуална вариация в чувствителността към единична висока доза бизопрололов фумарат и се смята, че по всяка вероятност пациентите със сърдечна недостатъчност са много чувствителни.

Клиничната картина на остро или хронично предозиране на хидрохлоротиазида се определя от степента на загуба на течности и електролити. Най-честите признаци са замаяност, гадене, сомнолентност, хиповолемия, хипотония, хипокалемия.

Лечение

По принцип, в случай на предозиране се препоръчва прекратяване на терапията с Лодоз и провеждане на поддържащо и симптоматично лечение.

Ограниченото количество данни предполага, че по всяка вероятност бизопрололов фумарат не се поддава на диализа. Степента на отстраняване на хидрохлоротиазида чрез диализа не е установена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бета-блокери, селективни, и тиазидни диуретици, АТС код: C07BB07

Бизопролол

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичните ефекти, включително хипокалемия (хидрохлоротиазид) и брадикардия, астения и главоболие (бизопрололов фумарат) са дозозависими.

Съчетаването на двата лекарствени продукта в съотношение $\frac{1}{4}$ / $\frac{1}{2}$ от прилаганите дози при монотерапия (2,5 mg/6,25 mg) има за цел намаляване на описаните ефекти.

Бизопрололов фумарат е високоселективно β_1 -адренорецептор блокиращо средство без вътрешна симпатикомиметична активност и без съществен мембраностабилизиращ ефект.

Механизъм на действие



Аналогично на други блокери на β_1 -рецепторите механизмът на антихипертензивното действие на бизопрололов фумарат не е напълно установен. Все пак обаче е доказано, че бизопрололов фумарат предизвиква подчертано намаляване на плазмения ренин и намаляване на сърдечната честота.

Хидрохлоротиазид

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000\text{ mg}$) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000\text{ mg}$) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000\text{ mg}$) (вж. също точка 4.4).

Механизъм на действие

Хидрохлоротиазидът е тиазиден диуретик с антихипертензивно действие.

Фармакодинамични ефекти

Диуретичният му ефект се дължи на инхибиране на активния транспорт на Na^+ от бъбречните тубули към кръвта, което оказва влияние върху реабсорбцията на Na^+ .

Клинична ефикасност и безопасност на комбинирания продукт

Клиничните изследвания показват, че антихипертензивните ефекти на двата лекарствени продукта се наслагват, като е доказана ефективността от прилагането на най-ниската доза, 2,5 mg/6,25 mg, за лечението на лека до умерено тежка есенциална хипертония.

5.2 Фармакокинетични свойства

Бизопролол

Абсорбция

T_{max} варира между 1 и 4 часа.

Бионаличността е висока (88%); процентът на чернодробна екстракция при първично преминаване е много нисък; абсорбцията не се повлиява от наличието на храна. Линейна кинетика за дози от 5 до 40 mg.

Разпределение

Свързването с плазмените белтъци е 30%, а обемът на разпределение - висок (приблизително 3 L/kg).

Биотрансформация

40% от дозата на бизопрололов фумарат се метаболизира в черния дроб. Метаболитите на бизопролол са неактивни.

Елиминиране

Плазменият полуживот е 11 часа.

Бъбречният и чернодробен клирънс са приблизително сравними, а половината доза (непроменена) както и метаболитите се екскретират чрез урината. Пълният клирънс е приблизително 15 l/h.



Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Бионаличността на хидрохлоротиазида показва вариации между отделните индивиди и е в рамките на 60-80%. T_{max} се колебае между 1.5-5 часа (средно ≈ 4 часа).

Разпределение

Свързване с плазмените белтъци - 40%.

Елиминиране

Хидрохлоротиазидът не се метаболизира и се излъчва почти напълно като непроменено вещество чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Крайното $t_{1/2}$ за хидрохлоротиазида е приблизително 8 часа.

При пациенти с бъбречна и/или сърдечна недостатъчност бъбречният клирънс на хидрохлоротиазида е намален, а елиминационният полуживот – удължен. Същото се отнася и до пациентите в старческа възраст, при които също се наблюдава нарастване на C_{max} .

Хидрохлоротиазидът преминава плацентарната бариера и се излъчва в човешката кърма.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за бизопрололов фумарат или хидрохлоротиазид не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични предклинични изпитвания за токсичност (токсичност при продължително прилагане, мутагенност, генотоксичност и карциногенен потенциал).

Подобно на други бета-блокери при високи дози на бизопрололов фумарат в експерименти с животни се наблюдават токсични ефекти върху майката (намален прием на храна и наддаване на тегло) и върху ембриона/фетуса (увеличена честота на късните резорбции, намалено тегло при раждането, забавяне на физическото развитие до края на кърменето).

Все пак обаче нито бизопрололов фумарат, нито хидрохлоротиазидът са тератогенни. Не се наблюдава нарастване на токсичността при прием на компонентите в комбинация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лодоз 2,5 mg/6,25 mg

Сърцевина на таблетката:

Магнезиев стеарат

Кросповидон

Царевично нишесте

Прежелатинизирано царевично нишесте

Микрокристална целулоза

Калциев хидрогенфосфат, безводен

Покритие на таблетката:

OPADRY YELLOW YS-1-6339G*

Състав*:

Полисорбат 80 VS

Жълт железен оксид (E172)

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

Хипромелоза 2910/3



Хипромелоза 2910/6

Лодоз 5 mg/6.25 mg

Сърцевина на таблетката:

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Калциев хидрогенфосфат, безвод

Покритие на таблетката:

OPADRY PINK 16B24024*

Състав:*

Жълт железен оксид (E 172)

Червен железен оксид (E 172)

Полисорбат 80 VS

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

Хипромелоза 2910/3

Хипромелоза 2910/6

Лодоз 10 mg/6.25 mg

Сърцевина на таблетката:

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Магнезиев стеарат

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Калциев хидрогенфосфат, безводен

Покритие на таблетката:

OPADRY WHITE YS-1-7003*

Състав:*

Полисорбат 80 VS

Макрогол 400

Хипромелоза 2910/3

Хипромелоза 2910/6

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява до 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полипропиленов/алуминиев блистер.

Опаковки от 30, 50 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне



Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк България ЕАД
бул. „Ситняково” № 48
Сердика Офиси, ет. 6
София 1505
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Лодоз 2,5 mg/6,25 mg, филмирани таблетки - Рег. № 20050141
Лодоз 5 mg/6,25 mg, филмирани таблетки Рег - № 20050142
Лодоз 10 mg/6,25 mg, филмирани таблетки - Рег. № 20050130

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 08.03.2005г.
Дата на последно подновяване: 12.04.2020г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

декември 2021г.

