

Кратка характеристика на продукта

1. Име на лекарствения продукт

Lodoz
Лодоз

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-10471/08.03.05

666/17.12.04 Мерица

2. Качествен и количествен състав

Bisoprolol hemifumarate	10.00 mg
Hydrochlorothiazide	6.25 mg

За помощни вещества виж т. 6.1

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка
Жълти, кръгли, биконвексни, с щамповано сърце на горната страна,
на долната щамповано 5.

4. Клинични данни

4.1 Показания

- Лека до умерена есенциална хипертония

4.2 Дозировка и начин на приложение

За индивидуална терапия LODOZ е наличен в следните концентрации:

LODOZ 2.5/6.25 mg, филмирани таблетки
LODOZ 5/6.25 mg, филмирани таблетки
LODOZ 10/6.25 mg, филмирани таблетки

Обичайната началната доза е една таблетка дневно bisoprolol 2.5 mg / hydrochlorothiazide 6.25 mg.

Ако антихипертензивният ефект на тази доза е недостатъчен, дозата може да се увеличи на една таблетка дневно bisoprolol 5 mg / hydrochlorothiazide 6.25 mg и, ако отговорът все още не е адекватен, до една таблетка еднократно дневно bisoprolol 10 mg / hydrochlorothiazide 6.25 mg.

LODOZ трябва да се приема сутрин, може и с храна. Филмираните таблетки трябва да се поглъщат с малко течност и да не се сдъвкват.

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с лека до умерено нарушена чернодробна функция или с леко до умерено бъбречно нарушение (креатининов клирънс $>30\text{ mL/min}$)



Няма педиатричен опит с LODOZ, затова неговата употреба при деца не може да се препоръча.

4.3 Противопоказания

Bisoprolol

Bisoprolol е противопоказан при всяко от следните състояния:

- Тежка бронхиална астма или тежко хронично обструктивно пулмонарно заболяване;
- сърдечна недостатъчност, неконтролирана с терапия;
- Кардиогенен шок;
- Синдром на болния синусов възел (включително синоатриален блок);
- AV блок от втора или трета степен (без имплантиран пейсмейкър);
- Тежка брадикардия (сърдечна честота < 50 удара/мин);
- Ангина на Prinzmetal (чисто вазоспастична ангина и монотерапия)
- Феохромцитом (изкл. след предишно лечение с алфа-рецепторен блокер);
- Тежки форми на синдром на Рейно и тежка периферна артериална болест;
- Хипотония;
- Свръхчувствителност към Bisoprolol;
- Съпътстващо приложение на floctafenine (виж 4.5);
- Съпътстващо приложение на sultopride (виж 4.5);

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide е противопоказан при всяко от следните състояния:

- Свръхчувствителност към сулф(он)амиди
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\leq 30\text{mL/min}$)
- Тежко чернодробно увреждане

Hydrochlorothiazide не трябва да се комбинира с литий или не-антиаритмични лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsade-de-pointes (виж 4.5).

Този лекарствен продукт не трябва да се приема от кърмещи жени.

4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба

Предупреждения:

Bisoprolol:

Никога не се спира внезапно Bisoprolol при пациенти с коронарно артериално заболяване (angina pectoris). Внезапното спиране на



терапията може да причини сериозна сърдечна аритмия, миокарден инфаркт или внезапна смърт.

Hydrochlorothiazide:

При пациенти с чернодробно заболяване тиазидните диуретици и сходните лекарствени продукти могат да отключат чернодробна енцефалопатия. Ако това се случи, терапията с диуретика трябва да се спре незабавно.

Мерки при употреба:

Bisoprolol

Прекратяване на терапията

Терапията не трябва да се спира или прекъсва внезапно, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, а по-скоро да се намали за приблизително една две седмици, като, ако е необходимо, в същото време с подходяща заместителна терапия, за да се предотврати влошаването на ангиналните симптоми.

Астма и хронично обструктивно пулмонарно заболяване

Бета-блокери могат да се използват само при леките форми на астма или хронично обструктивно пулмонарно заболяване, като се използва β_1 -селективен адренорецепторен блокер и ниска начална доза. Препоръчително е тестване на пулмонарната функция преди започване на терапията.

При астматичен пристъп/бронхоспазм, който може да се случи по време на терапията, може да се контролира с β_2 агонисти.

Сърдечна недостатъчност:

Пациенти с компенсирана сърдечна недостатъчност, при които се налага бета-блокерна терапия, може да се приложи Bisoprolol, като се използва много ниска начална доза, която се увеличава постепенно под строго лекарско наблюдение.

Брадикардия

Дозата трябва да се намали, ако сърдечната честота падне под 50-55 удара/мин. и пациента има симптоми, свързани с брадикардия.

AV Блок първа степен

Тъй като имат отрицателен дромотропен ефект, бета-блокерите трябва да се използват внимателно при пациенти с AV Блок първа степен.



Ангина на Prinzmetal

Бета-блокери могат да увеличат честотата и продължителността на вазоспастичните епизоди при пациенти с ангина на Prinzmetal. Кардиоселективен блокер може да се прилага при леки или смесени клинични изяви на Ангина на Prinzmetal, ако се същевременно се използва вазодилататор.

Периферно артериално заболяване

Бета-блокери могат да влошат симптомите на периферно артериално заболяване (синдром на Рейно или синдром на хроничен облитериращ артериит или артериална болест на долните крайници). При такива пациенти е за предпочитане да се предписва кардиоселективен бета-блокер с частична агонистична активност и да се прилага предпазливо.

Феохромцитом

При пациенти с феохромцитом LODOZ трябва да се прилага само след алфа-рецепторна блокада. Стойностите на кръвното налягане трябва стриктно да се следят.

Пациенти в напреднала възраст

Стриктно съобразяване с всички противопоказания е задължително при пациенти в напреднала възраст. Лечението при тях трябва да се започне с ниски дози и под строго наблюдение.

Диабетици

Диабетно болните трябва да са осведомени за риска от хипогликемични епизоди и повишената нужда от внимателно следене на нивата на кръвната захар в домашни условия в началната фаза на терапията. Предупредителните признаци на хипогликемия, особено тахикардия, сърцебиене и изпотяване, могат да се маскират.

Псориазис

Съобщавано е, че бета-блокери са свързани с влошаване на псориазиса, затова такива пациенти трябва да използват Bisoprolol, само ако е несъмнено необходим.

Реакции на свръхчувствителност

При пациенти в риск от тежка анафилактична реакция към какъвто и да е алерген, особено когато се прилага йод-съдържащи рентгеноконтрастни вещества (виж 4.5) или по време на специфична



имунотерапия (десенсибилизация), бета-блокери могат влошат анафилактичната реакция и да потиснат отговора към обичайните дози епинефрин, използвани за лечение на реакциите на свръхчувствителност.

Обща анестезия

Бета-блокери са отговорни за смекчаването на рефлексната тахикардия, повишавайки риска от хипотония. Продължаването на терапията с бета-блокери намалява риска от аритмия, миокардна исхемия и хипертензивни епизоди. Анестезиологът трябва да е информиран, че пациента се лекува с бета-блокери.

Ако прекъсването на терапията се счита за необходимо, спирането на бета-блокери за 48 часа се приема за достатъчно за възстановяване на реактивността към катехоламини.

В някои случаи терапията с бета-блокери не може да се прекъсне при следните условия:

При пациенти с коронарно артериално заболяване е препоръчително да се продължи терапията до хирургичната процедура, поради риска от внезапно спиране на лечението с бета-блокери.

При спешни случаи или когато бета-блокери не може да бъде спряно, пациентът трябва да бъде предпазен от нестабилното състояние със съответната атропинова премедикация, която може да се повтори при необходимост. Трябва да се изберат такива анестетични средства с минимално потискане на миокардната функция и загубата на кръв трябва да се компенсира.

Трябва да се има пред вид риска от анафилактичен шок.

Тиреотоксикоза

Бета-блокери могат да маскират кардиоваскуларните симптоми на хипертиреозидизма.

Активни спортисти

Активните спортисти трябва да се осведомени, че този лекарствен продукт съдържа лекарство, което може да даде положителна реакция при допингови тестове.

Hydrochlorothiazide

Баланс на течностите и електролитите

Натрий в плазмата



Натрият в плазмата трябва да се определи преди и периодично по време на терапията. Всяко лечение с диуретици може да засили хипонатриемията, при някои случаи със сериозни последици.

Тъй като хипонатриемията може в началото да бъде асимптоматична, периодичното наблюдение е задължително и трябва да бъде често при високо-рисковите групи, напр. по-възрастни или пациенти с цироза на черния дроб (виж 4.8 и 4.9).

Калий в плазмата

Загубата на калий, водеща до хипокалиемия е най-големият риск, свързан с тиазидните диуретици и сходните лекарствени продукти.

Рискът от хипокалиемия ($<3.5 \text{ mmol/L}$) трябва да се очаква при определени високорискови групи, напр. по-възрастни пациенти и/или недохранени и/или приемачи много лекарствени продукти, пациенти с цироза на черния дроб с оток и асцит, пациенти с ИБС или сърдечна недостатъчност, при които хипокалиемията повишава кардиотоксичността на дигиталисовите гликозиди и риска от сърдечна ритмия.

Пациенти с удължен QT интервал, вроден или ятрогенен, са също рискова група. Хипокалиемията (както и брадикардията) улесняват развитието на тежка аритмия, особено torsade-de-pointes, което може да бъде фатално.

Калций в плазмата

Тиазидните диуретици и сходните лекарствени продукти могат на намалят екскрецията на калций в урината, което води до лека, преходна хиперкалциемия. Тежка хиперкалциемия може да се дължи на недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. Терапията трябва да се прекъсне преди тестването на функцията на паращитовидните жлези.

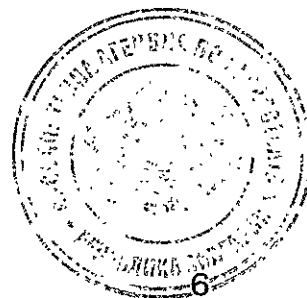
Кръвна захар

При диабетици, кръвната захар трябва да се контролира, особено при наличието на хипокалиемия.

Пикочна киселина

При пациенти с хиперурикемия рискът от атаки на подагра може да бъде повишен. Дозата трябва да се адаптира като функция от плазмените концентрации на пикочната киселина.

Бъбречна функция и диуретици



Пълната полза от тиазидните диуретици може да се получи само, ако бъбречната функция е нормална или почти нормална (серумен креатинин <25 mg/L или 220 µmol/L при възрастни)

При по-възрастни пациенти серумният креатинин трябва да се коригира спрямо възрастта, теглото и пола, като се използва формулата на Cockcroft, като например:

$*CL_{Cr} = (140 - \text{Възраст}) \times \text{тегло} / 0.814 \times \text{серумен креатинин}$,
където възрастта се дава в години, теглото в кг, а серумния креатинин в µmol/L

Горепосочената формула дава CL_{Cr} за пациенти в напреднала възраст от мъжки пол и трябва да се коригира за пациенти в напреднала възраст от женски пол като се умножи по 0.85.

Хиповолемията, вторично индуцирана от диуретици, в следствие на загуба на вода и натрий, в началото на терапията, намалява гломерулната филтрация, което може да доведе до повишаване на серумни креатинин и урея.

Това преходно функционално бъбречно нарушение не е от практическо значение при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши предходстваща бъбречна недостатъчност.

- *Комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти*

Препоръчително е да се намали дозата, когато този лекарствен продукт се комбинира с друго антихипертензивно средство, поне в началната фаза на терапията.

- *Активни спортисти*

Активните спортисти трябва да се осведомени, че този лекарствен продукт съдържа лекарство, което може да даде положителна реакция при допингови тестове.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия

Bisoprolol

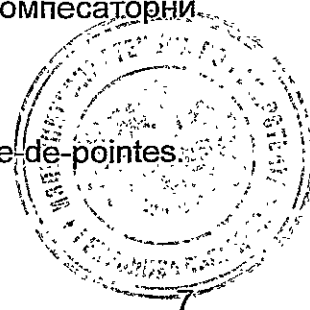
Противопоказни комбинации

+ Floctafenine

В случай на индуциран шок от floctafenine или хипотония, бета-блокери биха намалили кардиоваскуларните компенсаторни реакции.

+ Sultopride

повишен риск от вентрикуларна аритмия, особено torsade de pointes.



Комбинации, които не са препоръчителни

+Amiodarone

Нарушения на контрактилността, автоматиката и проводимостта на импулса (супресия на симпатиковите компенсаторни механизми).

Комбинации, които трябва да се използват с внимание

+ Халогенирани инхалаторни анестетици

Бета-блокери понижават кардиоваскуларните компенсаторни реакции. (По време на хирургичната операция бета блокадата може да бъде обърната от бета-агонисти).

Като основно правило, не се прекъсва терапията с бета-бокери и никога не спира внезапно. Анестезиологът трябва да е информиран, че пациента е на бета-блокерна терапия.

+Калциеви антагонисти (Bepridil, Diltiazem, Verapamil)

нарушения на автоматиката (прекомерна брадикардия, синусов арест), SA и AV нарушения на проводимостта и сърдечна недостатъчност (синергични ефекти). Такава комбинация може да се използва само при строго клинично и ЕКГ мониториране, особено при по-възрастни пациенти и в началната фаза на лечението.

+ Антиаритмични лекарствени продукти (Propafenone и Клас IA агенти Quinidine, Disopyramide)

Нарушения на контрактилитета, автоматизма и проводимостта на импулса (супресия на симпатиковите компенсаторни механизми).

Осигуряване на клинично и ЕКГ мониториране.

+ Инсулин, сулфанилурейни перорални антидиабетни лекарствени продукти

Всички бета-блокери могат да маскират предупредителните признаци на хипогликемията, особено сърцебиенето и тахикардията. Диабетно болните трябва да са осведомени за риска от хипогликемични епизоди и повишената нужда от внимателно следене на нивата на кръвната захар в домашни условия, особено в началната фаза на терапията.

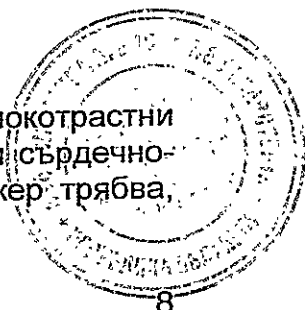
+Lidocaine (взаимодействия с лидокаин са описани с пропранолол, метопролол и надолол)

Увеличените плазмени нива на лидокаина-повишават подобните на неврологични и сърдечни нежелани реакции (намалена чернодробна биотрансформация на лидокаина).

Адаптиране дозата на лидокаина. Провеждане на клинично, ЕКГ мониториране и, ако е необходимо, наблюдение на плазмените нива на лидокаина по време и след бета-блокерната терапия.

+Йод-съдържащи рентгеноконтрастни средства

В случай на индуциран шок от йод-съдържащи рентгеноконтрастни средства или хипотония, бета-блокерите биха блокирали сърдечно-съдовите компенсаторни реакции. Терапията с бета-блокер трябва,



ако е възможно, да се спре преди всякакво радиоилогично изследване. Ако терапията не може да бъде прекъсната, трябва да се осигури незабавно налично кардиопулмонарно реанимационно оборудване и персонал.

+Холинестеразни инхибитори

Риск от масивна брадикардия (адитивни брадикардични ефекти).

Провеждане на редовни клинични прегледи.

Комбинации, които трябва да се имат пред вид

+NSAID

Намален антихипертензивен ефект (NSAID инхибират вазодилаторните простагландини и пиразолоновите производни допълнително причиняват загуба на вода и натрий).

+Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (amlodipine, felodipine, lacidipine, nifedipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine)

Хипотония, сърдечна недостатъчност при пациенти с латентна или не контролирана сърдечна недостатъчност (in vitro дихидропиридините имат повече или по-малко изразена отрицателна инотропна активност, която води до кумулативност към отрицателната инотропна активност на бета-блокери)

Терапията с бета-блокери може също да минимизира рефлексния симпатически отговор в случай на обширен хемодинамичен отговор.

+ Mefloquine

Риск от брадикардия (адитивни брадикардични ефекти).

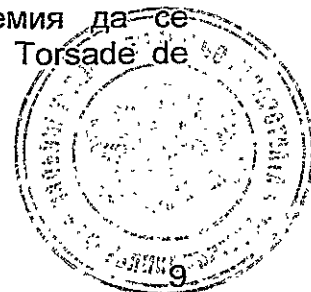
Hydrochlorothiazide

Комбинации, които не са препоръчителни

+ Литий

Повишени плазмени нива на лития с признаци на предозиране, които се появяват при диета, бедна на натрий (намалена екскреция на литий в урината). Ако тази комбинация не може да се избегне, да се провежда редовно мониториране на плазмените нива на лития и адаптиране на дозата, ако е необходимо.

+ Не-антиаритмични лекарствени продукти, които могат да предизвикат Torsade de Pointes (astemizole, bepridil, IV erythromycin, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine) (за sultopride виж *Bisoprolol* Противопоказни комбинации): Torsade de Pointes (предизвикано от хипокалиемия, брадикардия и съществуващ продължителен QTсиндром). В случай на хипокалиемия да се прилагат лекарствени продукти, които не предизвикват Torsade de Pointes.



Комбинации, които трябва да се използват с внимание

+NSAID (системни), високи дози салицилати

Остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (NSAID намаляват GFR чрез инхибиране на вазодилатиращите простагландини).

Рехидратиране на пациента. Наблюдение на бъбречната функция в началото на терапията.

+Калий-губещи лекарствени продукти (IV) amphotericin B, (системни) глюко- и минералкортикостероиди, tetracosactide (cosyntropin), стимулиращи лаксативи: Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект). Наблюдение и, ако е необходимо, коригиране на плазмения калий. Това е особено важно, когато съпътстващо се използват дигиталисови гликозиди. Употреба на нестимулиращи лаксативи.

+Дигиталисови гликозиди

Хипокалиемия, улесняване на токсичните ефекти на сърдечните гликозиди. Мониториране на плазмения калий и, ако е подходящо ЕКГ.

+Калий-съхраняващи диуретици (amiloride, potassium canreonate, spironolactone, triamterene): Докато за някои пациенти е рационална и полезна, тази комбинация не изключва хипокалиемия. Особено при пациенти с бъбречно нарушение и /или диабет, хипокалиемията не може да се изключи.

Мониториране на плазмените нива на калия и, ако е подходящо, ЕКГ, ако е необходимо, отново обмисляне на терапията.

+ACE инхибитори: Риск от значително спадане на кръвното налягане и/или остра бъбречна недостатъчност по време на започване на терапията с ACE инхибиторите при пациенти със съществуващ отпреди натриев недоимък (особено при пациенти с бъбречна артериална стеноза).

При хипертония, ако предишна терапия с диуретици може да е предизвикала недостиг на натрий, да се спре диуретика 3 дена преди започване на лечението с ACE инхибитора, по-късно, ако е необходимо, да се приложи отново калий-губещия диуретик или да се започне терапия с редуцирана доза ACE инхибитор, която след това да се повиши постепенно.

При вродена сърдечна недостатъчност може след намаляване на дозата успоредно прилагания калий-губещ диуретик да се започне терапията с много ниска доза ACE-инхибитор. При всички случаи мониториране на бъбречната функция (серумния креатинин) по време на първите няколко седмици от терапията с ACE инхибитора.

+Антиаритмични лекарствени продукти, които могат да предизвикат Torsade de Pointes

Клас I A средства (Quinidine, Hydroquinidine, Disopyramide, Amiodarone, Bretylium, Sotalol): Torsade de Pointes (улеснена от



хипокалемия, брадикардия и съществуващ отпреди продължителен QT синдром). Претвръщане и, ако е необходимо, коригиране на хипокалемията. Мониторинг на QT интервала. В случай на Torsade de Pointes да не са прилагат антиаритмични средства (електрическа скорост).

+Metformin

Индуцираната от Metformin лактатна ацидоза се отключва от нарушената бъбречна функция, дължаща се на диуретици, особено бримкови диуретици.

Да не се използва Metformin, ако серумният креатинин надвиши 15 mg/L (135 μ mol/L) при мъже и 12 mg/L (110 μ mol/L) при жени.

+ Йод-съдържащи рентгеноконтрастни средства

В случай на дехидратация, предизвикана от диуретици, повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено когато се използват високи дози йод-съдържащи рентгеноконтрастни средства.

Рехидриране на пациента преди прилагане на йод-съдържащия материал.

Комбинации, които трябва да се имат пред вид

+ Калций (соли)

Риск от хиперкалциемия, поради намалената екскреция на калций в урината

+ Cyclosporin

Риск от повишаване на серумния креатинин, без промяна на серумните нива на циклоспорина, дори при липсата на загуба на вода и натрий.

Комбиниран продукт

Комбинации, които изискват мерки при употреба

+ Vasclofen

Повишен антихипертензивен ефект. Наблюдение на кръвното налягане и адаптиране на дозата на антихипертензивния лекарствен продукт, ако е необходимо.

Комбинации, които трябва да се имат пред вид

+Трициклични антидепресанти от имипраминов тип, антипсихотици

Повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект)

+Кортикостероиди, tetracosactide (системни)

Намален антихипертензивен ефект (кортикостероид-индуцирана задръжка на вода и натрий)



4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Този лекарствен продукт съдържа тиазиден диуретик. Затова употребата по време на бременност не е препоръчителна.

Bisoprolol

Опитите при животни не показват никакъв тератогенен ефект. До сега, резултатите от добре контролирани, проспективни проучвания с някои бета-блокери не показват никакъв родов дефект при новороденото. При кърмачетата, родени от майки, лекувани с бета-блокери, бета-блокадната активност е налице няколко дни след раждането и може да индуцира брадикардия, респираторен дистрес и хипогликемия. Въпреки това, може да се появи сърдечна недостатъчност, изискващо спешни мерки, избягващи плазмени вливания (риск от остър белодробен оток).

Hydrochlorothiazide

Диуретиците могат да доведат до фето-плацентна исхемия със съпровождащ риск от фетална хипотрофия. Съобщавано е за редки случаи на тежка тромбоцитопения при новородени.

Кърмене:

Не е известно дали Bisoprolol се екскретира в кърмата. Тиазидните диуретици се отделят в кърмата, затова този лекарствен продукт не трябва да се приема от кърмачки. (виж 4.3)

Bisoprolol

Рискът от хипогликемия и брадикардия при кърмачета не е оценен.

Hydrochlorothiazide

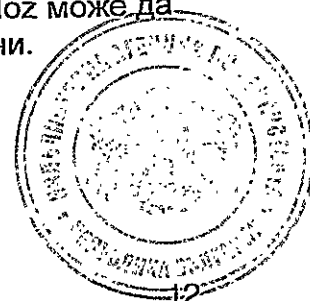
Тиазидните диуретици могат да предизвикат:

- Намаляване, дори спиране на кърмата
- Нежелани биологични ефекти (хипокалиемия)
- Хемолиза (G6PD дефект) и хиперчувствителност поради свойствата на сулфонамида

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Поради риска от хипотония и замайване лечението с Lodoz може да повлияе на способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Чести
($\geq 1\%$ и $< 10\%$)

Циркулация:

усещане за студ или
изтръпване на крайниците

ЦНС:

изморяване*, умора*, замайване*,
главоболие*

Гастроинтестинални:

гадене, повръщане, диария,
констипация

Метаболизъм:

повишени триглицериди и
холестерол, хипергликемия и
глюкозурия, хиперуремия,
нарушения на хемостазата на
течностите и електролитите
(особено хипокалемия и
хипонатриемия, допълнително
хипомагнизиemia и хипохлоремия,
както и хиперкалциемия),
метаболитна алкалоза

* Симптомите изморяване, умора, замайване, главоболие се
появяват особено в началото на лечението. Те са по принцип леки и
често изчезват до 1-2 седмици.

Не чести
($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$)

Общи:

мускулна слабост и крампи
брадикардия, нарушения на
AV-проводимостта, влошаване на
сърдечната недостатъчност,
ортостатична хипотония

Циркулация:

ЦНС:

Дихателни пътища:

нарушения на съня, депресия
бронхоспъм при пациенти с
бронхиална астма или анамнеза за
обструктивно заболяване на
дихателните пътища

Бъбреци:

обратимо повишения на серумния
креатинин и урея
загуба на апетит, абдоминални
оплаквания, повишение на
амилазата

Гастроинтестинални:

Редки
($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$)

ЦНС:

Кожа:

кошмари, халюцинации
реакции на свръхчувствителност
(сърбеж, зачервяване, обрив,
фотоалергична екзантема,
пурпура, уртикария)

Черен дроб:

увеличени чернодробни ензими
(ALAT, ASAT), хепатит, жълтеница

Урогенитални:

УНГ:

нарушения на потентността
нарушения на слуха, алергичен
ринит



	Очи:	намалено сълзотечение (да се има предвид при пациенти, използващи леци), нарушения на зрението
	Кръв:	левкопения, тромбоцитопения
Единични случаи (<0,01%)	Очи:	конюнктивит
	Циркулаторни:	болка в гърдите
	Кожа:	β-блокери може да провокират или да влошат псориазис или да индуцират псориазис-подобен обрив, алопеция, кожен лупус еритематодес
	Кръв:	агранулоцитоза
Гастроинтестинални:		панкреатит

4.9 Предозиране

В случай на брадикардия или сериозен спад на кръвното налягане, се прилага следното по интравенозен път:

- Атропин 1-2 mg болус
- Глюкагон 10 mg бавно венозно, последвано от инфузия в дози 1-10 mg/час, ако е необходимо
- След това, ако се налага – или isoproterenol (isoprenaline) 15-18 µg чрез бавно инжектиране, повтаря при необходимост, без да се надвишава тоталната доза от 300 µg, или dobutamine 2.5 – 10 µg/kg/мин.

В случай на сърдечна декомпенсация при кърмачета, родени от майки, лекувани с бета-блокери:

- Глюкагон 0.3 mg/kg;
- Реанимационни мерки;
- Isoproterenol (isoprenaline) или dobutamine: Високите дози и продължително лечение, които са обикновено необходими, изискват строго наблюдение и специализирани условия.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация от адренорецепторен блокиращ агент (β₁-селективен) и тиазиден диуретик

АТС код: C07BB07

Клиничните проучвания показват, че антихипертензивните ефекти на тези два лекарствени продукта се допълват и ефикасността при най-ниската доза, 2.5 mg/6.25 mg, при лечението на лека до умерена хипертония е доказана.



Фармакодинамичните ефекти, включително хипокалемия (hydrochlorothiazide), брадикардия, астения и главоболие (Bisoprolol) са дозово-зависими.

Комбинирането на двата лекарствени продукта в една четвърт/половина от дозите, използвани при монотерапия (2.5 mg/6.25 mg) цели намаляването на тези ефекти.

Bisoprolol е високо β_1 -селективен адренорецепторен блокиращ агент, лишен от вътрешна симпатикомиметична активност (BCA) и без значителна стабилизираща мембранна активност.

Както и при другите β_1 -рецепторни блокери, механизмът на антихипертензивната активност на Bisoprolol не е напълно установена. Въпреки това е показано, че лекарствения продукт води до ясно намаление на плазмения ренин и намаление на сърдечната честота.

Hydrochlorothiazide е тиазиден диуретик с антихипертензивна активност. Неговият диуретичен ефект се дължи на инхибиране на активния Na^+ транспорт от бъбречните тубули към кръвта, повлиявайки Na^+ реабсорбция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Bisoprolol

- Абсорбция: $T_{\max}$ варира от 1 до 4 часа
- Бионаличността е висока (88%); чернодробната first pass екстракция е много ниска и абсорбцията не се влияе от наличието на храна. Кинетиката е линеарна за дози от 5 – 40 mg.
- Разпределение: 30% свързване с плазмените протеини, а обемът на разпределение е висок (приблизително 3 L/kg)
- Биотрансформация: 40% от доза Bisoprolol се метаболизира в черния дроб. Неговите метаболити не са активни.
- Елиминиране: плазменото време на полу-елеминиране е 11 часа

Бъбречният и чернодробният клирънс са приблизително сравними и половината от дозата (непроменена), както и метаболитите се екскретират в урината. Тоталният клирънс е приблизително 15 l/kg.

Hydrochlorothiazide

- Абсорбция: бионаличността на Hydrochlorothiazide показва вариабилност между хората и е в рамките на 60-80%. $T_{\max}$ варира от 1.5 до 5 часа (основно ~4 часа).



- Разпределение: Свързването с плазмените протеини е 40%.
- Елиминиране: Hydrochlorothiazide не се метаболизира и се екскретира почти напълно като непромено лекарство чрез гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Крайното време на полу-елиминиране е приблизително 8 часа.
- Бъбречният клирънс на Hydrochlorothiazide се намалява, времето на полу-елиминиране се удължава при пациенти с бъбречна и/или сърдечна недостатъчност. Същото важи и при по-възрастни пациенти, при които също се наблюдава повишение на C_{max} .
- Hydrochlorothiazide преминава плацентната бариера и се екскретира в кърмата

5.3 Предклинични данни за безопасност

Според стандартните предклинични тестове (тестове за продължителна токсичност, мутагенност, генотоксичност и канцерогенност) не е доказано Bisoprolol или hydrochlorothiazide да са токсични при хората. Както другите бета-блокери, при опити с животни е установено, че Bisoprolol във високи дози има токсични ефекти върху майката (намален прием на храна и увеличение на телото) и към ембриона/плода (повишена късна резорбция, намалено тегло при раждане, забавяне във физическото развитие до края на периода на кърмене). Въпреки това, Bisoprolol, както и hydrochlorothiazide не са тератогенни. Няма повишение на токсичността, когато двата продукта се дават в комбинация.

6. Фармацевтични особености

6.1 Помощни вещества

Сърцевина на таблетката:

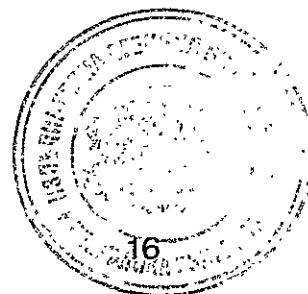
Silica, colloidal, anhydrous	0.5 mg
Magnesium stearate	2.0 mg
Cellulose, microcrystalline	10.0 mg
Maize starch, fine powder	10.0 mg
Calcium hydrogen phosphite, anhydrous	131.25 mg

Филм-покритие:

OPADRY WHITE YS-1-7003*

*Състав:

Polysorbate 80 VS	0.045 mg
Macrogol 400	0.360 mg
Hypromellose 2910/3	1.34438 mg
Hypromellose 2910/5	1.34438 mg



Titanium dioxide E171

1.40625 mg

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални мерки за съхранение

Да се съхранява до 25°C.

6.5 Произход и състав на опаковката

Al/PVC блистери, х 10 бр. табл. в блистер

Опаковка по 30, 50 и 100 бр. табл.

6.6 Инструкции за работа и употреба

Няма специални изисквания

7. Притежател на разрешението за употреба

Merck KGaA,
Frankfurter Strasse 250,
D-64271 Darmstadt, Germany

8. Дата на последна редакция:

17.01.2003 г.

