

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg apvalkotās tabletes.

Lodoz 5 mg/6,25 mg apvalkotās tabletes.

Lodoz 10 mg/6,25 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Viena apvalkotā tablete satur aktīvās vielas:

2,5 mg bisoprolola fumarāta (*Bisoprololi fumaras*)

6,25 mg hidrohlortiazīda (*Hydrochlorothiazidum*)

Lodoz 5 mg/6,25 mg

Viena apvalkotā tablete satur aktīvās vielas:

5 mg bisoprolola fumarāta (*Bisoprololi fumaras*)

6,25 mg hidrohlortiazīda (*Hydrochlorothiazidum*)

Lodoz 10 mg/6,25 mg

Viena apvalkotā tablete satur aktīvās vielas:

10 mg bisoprolola fumarāta (*Bisoprololi fumaras*)

6,25 mg hidrohlortiazīda (*Hydrochlorothiazidum*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Apvalkotās tabletes.

Dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas, to virspusē iegravēta sirds, apakšpusē iegravēts skaitlis 2,5.

Lodoz 5 mg/6,25 mg

Apvalkotās tabletes.

Pasteļsārtas, apaļas, abpusēji izliektas, to virspusē iegravēta sirds, apakšpusē iegravēts skaitlis 5.

Lodoz 10 mg/6,25 mg

Apvalkotās tabletes.

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas, to virspusē iegravēta sirds, apakšpusē iegravēts skaitlis 10.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālā hipertensija – viegla līdz mērenai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ieteicamā sākumdeva ir viena Lodoz 2,5 mg/6,25 mg tablete vienu reizi dienā.

Ja ar šo devu neiegūst vēlamo iedarbību, devu var paaugstināt līdz vienai Lodoz 5 mg/6,25 mg tabletei, ko lieto vienu reizi dienā, un, ja reakcija vēl nav adekvāta, tad to paaugstina līdz vienai Lodoz 10 mg/6,25 mg tabletei, ko ordinē vienu reizi dienā.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar Lodoz parasti ir ilgstoša.

Ārstēšanas ar bisoprololu pārtraukšanu ir ieteicams veikt pakāpeniski, jo pēkšņa bisoprolola lietošanas pārtraukšana var novest pie akūtas pacienta veselības stāvokļa pasliktināšanās, it īpaši pacientiem ar išēmisko sirds slimību.

Lietošanas veids

Lodoz tablete jālieto no rīta ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no tās. Apvalkotās tabletes jānorij veselas kopā ar nelielu daudzumu šķidruma, un tās nedrīkst sakošļāt.

Īpašas pacientu grupas

- Nieru vai aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar vieglu vai mērenu aknu mazspēju vai vieglu vai mērenu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss > 30 ml/min) nav nepieciešama devu pielāgošana.
- Gados vecāki pacienti
Gados vecākiem pacientiem parasti nav nepieciešama devu pielāgošana.
- Pediatriskā populācija
Pieredze Lodoz lietošana pediatrijā ir ierobežota, tāpēc tā lietošanu šajā populācijā nerekomendē.

4.3. Kontrindikācijas

Lodoz ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir:

- paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, citiem tiazīdu grupas līdzekļiem, sulfanilamīdiem un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- akūta sirds mazspēja vai sirds mazspējas dekompensācijas gadījumos, kad nepieciešama intravenoza terapija ar inotropiem līdzekļiem;
- kardiogēnais šoks;
- AV blokādes otrā vai trešā pakāpe (bez implantēta sirds stimulatora);
- sīnusa mezgla vājuma sindroms;
- sinoatriālā blokāde;
- simptomātiska bradikardija;
- smaga astma vai smaga hroniska obstruktīva plaušu saslimšana;
- Reino sindroma smagas formas un smaga perifēro artēriju okluzīvā slimība;
- neārstēta feohromocitoma (skatīt apakšpunktu 6);
- smaga nieru mazspēja (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min.);
- smaga aknu mazspēja;
- metaboliskā acidoze;
- refraktora hipokaliēmija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanu ar bisoprololu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, ja vien tas nav skaidri nepieciešams, jo pēkšņa bisoprolola lietošanas pārtraukšana var izraisīt pacienta veselības stāvokļa akūtu pasliktināšanos, it īpaši pacientiem ar išēmisko sirds slimību (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Lodoz ir jālieto ar piesardzību šādos gadījumos:

- pavadōša sirds mazspēja;
- cukura diabēts (*diabetes mellitus*), ja cukura līmenis asinīs ir stipri svārstīgs; var būt maskēti hipoglikēmijas simptomi (piemēram, tahikardija, sirdsklauves, svīšana);
- izteikta badošanās;
- I pakāpes AV blokāde;
- *Princmetāla* stenokardija;
- perifēro artēriju okluzīva saslimšana. Iespējama sūdzību pastiprināšanās, īpaši terapijas sākumā;
- hipovolēmija;
- aknu funkcijas traucējumi.

Tāpat kā citi beta-adrenoblokatori, arī bisoprolols var palielināt gan jutību pret alergēniem, gan anafilaktisko reakciju norises smagumu. Tas attiecas arī uz desensibilizācijas terapiju. Ārstēšana ar epinefrīnu ne vienmēr sniegs gaidīto ārstniecisko efektu.

Pacientiem, kuriem ir psoriāze vai kuriem dzīves anamnēzē ir bijusi psoriāze, beta-adrenoblokatorus (piemēram, bisoprololu) vajadzētu dot tikai pēc rūpīgas riska un ieguvumu attiecības izvērtēšanas.

Ārstējot ar bisoprololu, var tik maskēti tireotoksikozes simptomi.

Pacientiem ar feohromocitomu bisoprololu drīkst nozīmēt tikai pēc tam, kad ir panākta alfa-adrenoreceptoru blokāde.

Gadījumos, kad pacientam tiek veikta vispārējā anestēzija, beta adrenoblokāde samazina aritmiju un miokarda išēmijas attīstības risku anestēzijas uzsākšanas un intubācijas laikā, kā arī pēcoperācijas periodā. Šobrīd tiek ieteikts perioperatīvi lietot uzturošu beta adrenoblokatoru terapiju. Anesteziologam ir jābūt informētam par beta-adrenoblokatoru lietošanu, jo tā var radīt mijiedarbību ar citām zālēm, kā rezultātā var rasties bradikardijas, pārmērīgas reflektāras tahikardijas un samazināties organisma spējas reflektori atbildēt uz asins zudumu. Ja tiek uzskatīts, ka beta-blokatoru terapiju pirms operācijas ir nepieciešams pārtraukt, tas jā dara pakāpeniski un pabeidzot to aptuveni 48 stundas pirms anestēzijas uzsākšanas.

Bronhiālās astmas vai citu hronisku obstruktīvu plaušu slimību gadījumos, kas var izraisīt klīniskas izpausmes, papildus vajadzētu lietot bronhodilatējošu terapiju. Pacientiem ar bronhiālo astmu reizēm var palielināties elpceļu pretestība, tāpēc var būt nepieciešama β_2 simpatomimētisko līdzekļu devas palielināšana.

Lietojot tiazīdu grupas diurētikas var rasties fotosensibilizācijas reakcijas. Ja šādas reakcijas rodas, ir ieteicams aizsargāt skartos ādas rajonus no saules stariem un mākslīgā UV starojuma. Smagos gadījumos var būt nepieciešams pārtraukt ārstēšanu.

Ilgstoša, nepārtraukta hidrohlortiazīda lietošana var izraisīt šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumus, it īpaši hipokaliēmiju un hiponatriēmiju, kā arī hipomagnezēmiju, hipohlorēmiju un hiperkalciēmiju. Hipokaliēmija veicina nopietnu aritmiju veidošanos, it īpaši *Torsade de Pointes*, kas var būt letāla.

Lietojot Lodoz ilgstoši, ir ieteicams uzraudzīt elektrolītu (īpaši kālija, nātrija un kalcija), kreatinīna, urīnvielas, seruma lipīdu (holesterola un triglicerīdu), urīnskābes un glikozes daudzumu asinīs.

Pacientiem ar paaugstinātu urīnskābes daudzumu asinīs var būt paaugstināts podagras attīstības risks.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Litija preparāti: Lodoz var pastiprināt litija preparātu kardiotoksisko un neirotoksisko ietekmi, samazinot litija izvadi no organisma.

Verapamila tipa kalcija antagonisti, mazākā mērā diltiazēma tipa kalcija antagonisti: Negatīvi ietekmē sirds kontraktilitāti, atrioventrikulāro vadīšanu. Verapamila tipa kalcija antagonistu intravenoza ordinēšana ārstēšanas ar beta-adrenoblokatoriem laikā var izraisīt izteiktu hipotensiju un AV blokādi.

Centrālas darbības prethipertensijas līdzekļi (piemēram, klonidīns, metildopa, moksonodīns, rilmenidīns): Vienlaicīga lietošana kopā ar centrālas darbības prethipertensijas līdzekļiem var novest pie sirdsdarbības ritma palēnināšanās, sirds izsviedes pazemināšanās un vazodilatācijas. Pēkšņa terapijas pārtraukšana var paaugstināt „atsitiena hipertensijas” risku.

Vienlaicīga lietošana jāveic īpaši uzmanīgi

Dihidropiridīna tipa kalcija antagonisti (piemēram, nifedipīns, amlodipīns): Vienlaicīga lietošana var paaugstināt hipotensijas risku, kā arī tālākas sirds sūkņa funkcijas pasliktināšanās risku pacientiem, kuriem nevar tikt izslēgta sirds mazspēja.

Vienlaicīga lietošana ar antihipertensīviem līdzekļiem vai citām zālēm, kas pazemina asinsspiedienu (piemēram, tricikliskie antidepresanti, barbiturāti, fenotiazīni) var paaugstināt hipotensijas risku.

AKE inhibitori (piemēram, kaptoprils, enalaprils), Angiotenzīna II antagonistu: Pacientiem, kuriem ir iepriekš pastāvošs nātrija trūkums (it īpaši pacientiem ar nieru artērijas stenozi), uzsākot ārstēšanu ar AKE inhibitoriem, pastāv ievērojamas asinsspiediena pazemināšanās un/vai akūtas nieru mazspējas risks. Ja iepriekš diurētiku lietošana ir izsūkusi nātrija trūkumu, nepieciešams vai nu pārtraukt diurētiku lietošanu 3 dienas pirms AKE inhibitoru uzsākšanas, vai arī uzsākt lietot AKE inhibitorus mazā devā.

I klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, disopiramīds, lidokaīns, fenitoīns, flekainīds, propafenons): Var pastiprināt ietekmi uz sirds uzbudinājuma atrioventrikulāro pārvadi un palielināt negatīvo inotropo iedarbību.

III klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, amiodarons): Var pastiprināt ietekmi uz sirds uzbudinājuma atrioventrikulāro pārvadi.

Antiaritmiskie līdzekļi, kas var izraisīt *Torsade de pointes* (IA klases, piemēram, hinidīns, hidrohinidīns, disopiramīds un III klases, piemēram, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds): Hipokaliēmija var veicināt *Torsade de pointes* attīstību.

Neantiaritmiskie līdzekļi, kas var izraisīt *Torsade de pointes* (piemēram, astemizols, eritromicīns intravenozi, halofantrīns, pentamidīns, sparfloksacīns, terfenadīns, vinkamicīns): Hipokaliēmija var veicināt *Torsade de pointes* attīstību.

Parasimpatomimētiskie līdzekļi: Vienlaicīga lietošana var pagarināt AV uzbudinājuma pārvades laiku un paaugstināt bradikardijas risku.

Topiski lietojamie β blokatori (piemēram, acu pilieni glaukomas ārstēšanai) var pastiprināt bisoprolola sistēmisko iedarbību.

Insulīns un perorālie pretidiabētiskie līdzekļi: Pastiprina hipoglikemizējošo efektu. β adrenoreceptoru blokāde var maskēt hipoglikēmijas simptomus.

Narkozes līdzekļi: Pavājina reflektoru tahikardiju un palielina hipotensijas risku (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 4.4).

Sirds glikozīdi: Pagarina AV uzbudinājuma pārvades laiku un tādejādi palēnina sirds darbības ritmu. Ja ārstēšanas ar Lodoz laikā attīstās hipokaliēmija un/vai hipomagnezēmija, var paaugstināties miokarda jutība pret sirds glikozīdiem, kas pastiprinātu glikozīdu iedarbību un blakusparādības.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: var tikt mazināta asinsspiedienu pazeminošā ietekme. Pacientiem, kuriem ir attīstījusies hipovolēmija, vienlaicīga nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana var izraisīt akūtu nieru mazspēju.

Beta-simpatomimētiskie līdzekļi (piemēram, izoprenalīns, dobutamīns): kombinācija ar bisoprololu var samazināt abu zāļu ietekmi.

Simpatomimētiskie līdzekļi, kas aktivē gan alfa- gan beta- adrenoreceptorus (piemēram, norepinefrīns, epinefrīns): Kombinēšana ar bisoprololu var likt izpausties alfa adrenoreceptoru medītiem vazokonstriktoriem efektiem un izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos un mijklibošanas (*claudicatio intermitens*) pastiprināšanos. Šāda mijiedarbība biežāk tiek sagaidīta kombinācijās ar neselektīviem beta-adrenoblokatoriem.

Zāles, kas veicina kālija izdalīšanos (piemēram, kortikosteroīdi, adrenokortikotropais hormons, karbenoksolons, amfotercīns B, furosemīds un caurejas līdzekļi): Vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātu kālija zudumu.

Metildopa: atsevišķos gadījumos ir aprakstīta hemolīze, kuras pamatā ir antivielu veidošanās pret hidrohlortiazīdu.

Lodoz lietošana var samazināt urīnskābes līmeni asinīs pazeminošo zāļu ietekmi.

Holestiramīns, kolestipols: samazina Lodoz sastāvdaļas hidrohlortiazīda uzsūkšanos.

Jāņem vērā vienlaicīgas lietošanas gadījumā

Meflokīns: Palielina bradikardijas risku.

Kortikosteroīdi: Samazina antihipertensīvo efektu (kortikosteroīdu izsaukta ūdens un nātrija aizture).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Bisoprolols

Bisoprololam piemīt farmakoloģiskas īpašības, kas var nelabvēlīgi ietekmēt grūtniecību un/vai augli/ jaundzimušo. β adrenoblokatori parasti samazina placentas asinsriti, kas var izraisīt attīstības aizkavēšanos, augļa nāvi, abortu vai priekšlaicīgas dzemdības. Nevēlamas blakusparādības (piemēram, hipoglikēmija un bradikardija) var rasties gan auglim, gan jaundzimušajam. Ja ir nepieciešama terapija ar β blokatoriem, tad priekšroka dodama β_1 selektīvajiem adrenoblokatoriem.

Hidrohlortiazīds

Dati par hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā, īpaši grūtniecības pirmajā trimestrī, ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentāro barjeru. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā var pasliktināt asinsapgādi auglim caur placentu un izraisīt augļa un jaundzimušā dzelti, elektrolītu līdzsvara traucējumus un trombocitopēniju.

Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas un preeklampsijas ārstēšanai samazināta plazmas apjoma un samazinātas placentas asinsrites riska dēļ, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ tas nav nepieciešams.

Hidrohlorotiazīdu nevajadzētu lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanai grūtniecēm, izņemot retos gadījumos, kad cita ārstēšanas nav iespējama.

Lodoz nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Lodoz neiesaka lietot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Hidrohlorotiazīds var traucēt piena veidošanos.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kopumā Lodoz nepiemīt vērā ņemama ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr atkarībā no individuālās pacienta atbildes uz ārstēšanu, spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus var būt traucēta. Īpaši to vajadzētu ņemt vērā, uzsākot terapiju un mainot medikamentu, kā arī alkohola lietošanas gadījumā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Bieži ($\geq 1\%$ un $< 10\%$), Retāk ($\geq 0,1\%$ un $< 1\%$), Reti ($\geq 0,01\%$ un $< 0,1\%$) un Ļoti reti ($\geq 0,01\%$).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

Reti: leukopēnija, trombocitopēnija

Ļoti reti: agranulocitoze

Vielmaiņas un uztures traucējumi:

Retāk: apetītes zudums, hiperglikēmija, hiperurikēmija, šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumi (it īpaši hipokaliēmija un hiponatriēmija, arī hipomagnezēmija un hipohlorēmija, kā arī hiperkalciēmija)

Ļoti reti: metabolā acidoze

Psihiskie traucējumi:

Retāk: depresija, miega traucējumi

Reti: murgi, halucinācijas

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: reiboņi*, galvassāpes*

Acu bojājumi:

Reti: samazināta asaru izdalīšanās (jāņem vērā pacientiem, kuri lieto kontaktlēcas), redzes traucējumi

Ļoti reti: konjunktivīts

Ausu un labirinta bojājumi:

Reti: dzirdes traucējumi

Sirds funkcijas traucējumi:

Retāk: bradikardija, AV vadīšanas traucējumi, iepriekš pastāvējušas sirds mazspējas pasliktināšanās

Asinsvadu sistēmas traucējumi:

Bieži: aukstuma un tirpšanas sajūta ekstremitātēs

Retāk: ortostatiska hipotensija

Reti: sinkope

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

Retāk: bronhu spazmas pacientiem, kuriem ir bronhiālā astma vai obstruktīva elpceļu saslimšana anamnēzē
 Reti: alerģisks rinīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Bieži: kuņģa-zarnu trakta traucējumi: slikta dūša, vemšana, diareja, aizcietējumi
 Retāk: abdominālas sūdzības
 Ļoti reti: pankreatīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

Reti: hepatīts, dzelte

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Reti: hipersensitivitātes reakcijas, piemēram, nieze, pietūkums, izsitumi, fotodermatīts, purpura, nātrene
 Ļoti reti: alopēcija, ādas sarkanā vilkēde. Beta-adrenoblokatori var izraisīt vai saasināt psoriāzi vai psoriāzei līdzīgus izsitumus

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:

Retāk: muskuļu vājums un krampji

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:

Reti: potences traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:

Bieži: nogurums*
 Retāk: nespēks
 Ļoti reti: sāpes krūtīs

Izmeklējumi:

Retāk: amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, atgriezeniska kreatinīna un urīnvielas līmeņa paaugstināšanās asinīs, triglicerīdu un holesterīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, glikozūrija
 Reti: aknu enzīmu (ALAT, ASAT) līmeņa paaugstināšanās asinīs

* Šos simptomus galvenokārt novēro terapijas sākumā. Pārsvārā tie ir viegli un parasti izzūd 1 – 2 nedēļu laikā.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Biežākās pazīmes, ko sagaida beta blokatora pārdozēšanas gadījumā ir bradikardija, hipotensija, bronhu spazmas, akūta sirds mazspēja un hipoglikēmija. Pieredze ar bisoprolola pārdozēšanas gadījumiem ir neliela, ir ziņots tikai par dažiem bisoprolola pārdozēšanas gadījumiem. Tajos tika novērota bradikardija un/vai hipotensija. Visi pacienti pēc tam ir atveseļojušies. Individuālā jutība pret vienreizēju augstu bisoprolola devu ir ļoti dažāda, pacienti, kuriem ir sirds mazspēja, iespējams, ir īpaši jutīgi.

Akūtas hidrohlortiazīda pārdozēšanas klīnisko ainu nosaka šķidruma un elektrolītu zuduma pakāpe. Biežākās pazīmes ir reiboni, slikta dūša, miegainība, hipovolēmija, hipotensija, hipokaliēmija.

Ārstēšana

Parasti, ja ir notikusi pārdozēšana, tiek ieteikts pārtraukt Lodoz lietošanu un veikt atbalstošu un simptomātisku ārstēšanu.

Pastāv ierobežoti dati par to, ka bisoprololu ir grūti izvadīt dialīzes ceļā. Tas, cik daudz hidrohlortiazīda ir iespējams izvadīt ar hemodialīzi, nav noskaidrots.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Selektīvi beta adrenoreceptoru blokatori un tiazīdi, ATĶ kods: C07BB07

Klīniskie pētījumi liecina, ka šo abu zāļu antihipertensīvā iedarbība ir papildinoša, un ir pierādīta zemākās devas 2,5 mg/6,25 mg efektivitāte vieglas līdz mērenas esenciālās hipertensijas ārstēšanā.

Farmakodinamiskā iedarbība, ieskaitot hipokalēmiju (hidrohlortiazīds) un bradikardiju, astēniju un galvassāpes (bisoprolols), ir atkarīga no devas.

Ar mērķi mazināt šos efektus abas zāles tiek kombinētas ceturtdaļas/puses devā no tās, kādā tās lieto monoterapijā (2,5 mg/6,25 mg).

Bisoprolols ir augsti selektīvs β_1 - adrenoreceptoru blokators bez iekšējās simpatomimētisk āsu aktivitātes un bez ievērojamas membrānas stabilizējošas iedarbības.

Tāpat kā citu β_1 - receptoru blokatoru gadījumā, bisoprolola antihipertensīvā darbība nav pilnībā izpētīta. Taču, ir pierādīts, ka tas izraisa ievērojamu renīna daudzuma samazināšanos asins plazmā un sirds darbības palēnināšanos.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētika ar antihipertensīvu aktivitāti. Tā diurētiskā iedarbība ir saistīta ar aktīvā Na^+ transporta no nieru kanāliņiem asinīs bloķēšanu, tādējādi ietekmējot Na^+ reabsorbciju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bisoprolols

Absorbcija: $T_{\max}$ variē no 1 līdz 4 stundām.

Biopieejamība ir augsta (88%); metabolizēšanās aknu pirmās pasāžas laikā ir ļoti neliela; un absorbciju neietekmē barības klātbūtne. Kinētiskās īpašības pie devām 5-40 mg ir lineāras.

Izkliede: saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 30%, un izkļedes tilpums ir liels (apmēram 3 l/kg).

Biotransformācija: 40% no bisoprolola devas tiek metabolizēti aknās. Bisoprolola metabolīti ir neaktīvi.

Eliminācija: plazmas eliminācijas pusperiods ir 11 stundas.

Nieru klīrenss un aknu klīrenss ir aptuveni salīdzināmi, un puse no devas (neizmainītā veidā), kā arī metabolīti tiek izdalīti ar urīnu. Kopējais klīrenss ir apmēram 15 l/st.

Hidrohlortiazīds

Absorbcija: hidrohlortiazīda biopieejamība dažādiem indivīdiem atšķiras robežās no 60 līdz 80 %. $T_{\max}$ variē no 1,5 līdz 5 stundām (vidēji apmēram 4 stundas).

Izkliede: saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 40%.

Eliminācija: hidrohlorotiazīds netiek metabolizēts un tas gandrīz pilnībā izdalās neizmainītā veidā ar glomerulāro filtrāciju un aktīvo tubulāro sekrēciju. Terminālais $t_{1/2}$ hidrohlorotiazīdam ir apmēram 8 stundas.

Pacientiem ar nieru un/vai sirds mazspēju hidrohlorotiazīda nieru klīrenss ir samazināts, un eliminācijas pusperiods ir pagarināts. Tas pats attiecas uz gados vecākiem pacientiem, kuriem arī C_{max} ir palielināts.

Hidrohlorotiazīds šķērso placentas barjeru un izdalās mātes pienā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Veicot neklīniskās toksicitātes standarttestus (ilgstošās iedarbības toksicitātes, mutagenitātes, genotoksicitātes un kancerogenitātes testus), nav konstatēts, ka bisoprolols vai hidrohlorotiazīds būtu kaitīgi cilvēkiem.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēts, ka, līdzīgi citiem beta-blokatoriem, bisoprolols pie augstām devām izraisa toksisku iedarbību māti (samazinātu barības uzņemšanu un samazinātu ķermeņa masas pieaugumu) un embrijam/auglim (palielinātas vēlīnās resorbcijas, samazinātu pēcnācēju ķermeņa masu piedzimstot, fiziskās attīstības aizturi līdz laktācijas beigām).

Taču, bisoprolols, kā arī hidrohlorotiazīds nav teratogēni. Toksicitāte nepalielinās, ja abus komponentus kombinē.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Tabletes kodolā:

Magnija stearāts

Krospovidons

Kukurūzas ciete

Preželatinizēta kukurūzas ciete

Mikrokristāliskā celuloze

Bezūdens kalcija hidroģenfosfāts.

Tabletes apvalkā:

Polisorbāts 80, dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), makrogols 400, titāna dioksīds (E 171), hipromeloze.

Lodoz 5 mg/6,25 mg

Tabletes kodolā:

Bezūdens koloidāls silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

Kukurūzas ciete

Bezūdens kalcija hidroģenfosfāts.

Tabletes apvalkā:

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172) polisorbāts 80, makrogols 400, titāna dioksīds (E 171), hipromeloze.

Lodoz 10 mg/6,25 mg

Tabletes kodolā:

Bezūdens koloidāls silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Mikrokristāliskā celuloze

Kukurūzas ciete

Bezūdens kalcija hidroģenfosfāts.

Tabletes apvalkā:

Polisorbāts 80, makrogols 400, hipromeloze, titāna dioksīds (E 171).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polipropilēna/alumīnija vai polivinilhlorīda/alumīnija blisteri.

Iepakojumā 30, 50, 60, 90 vai 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck KGaA

Frankfurter Strasse 250

64293 Darmstadt

Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg: 03-0488

Lodoz 5 mg/6,25 mg: 03-0489

Lodoz 10 mg/6,25 mg: 03-0490

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18.12.2003.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 02.02.2009.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

05/2012