

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg tabletter, filmdrasjerte

Lodoz 5 mg/6,25 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg tablett, filmdrasjert:

Bisoprololfumarat 2,5 mg

Hydroklortiazid 6,25 mg

Lodoz 5 mg/6,25 mg tablett, filmdrasjert:

Bisoprololfumarat 5 mg

Hydroklortiazid 6,25 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg tablett, filmdrasjert:

Tablett, filmdrasjert

Gul, rund, bikonveks, oversiden preget med et hjerte, undersiden preget med 2,5.

Lodoz 5 mg/6,25 mg tablett, filmdrasjert:

Tablett, filmdrasjert

Lys rosa, rund, bikonveks, oversiden preget med et hjerte, undersiden preget med 5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mild til moderat essensiell hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Lodoz er tilgjengelig i følgende styrker for individuell behandling:

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg, filmdrasjerte tabletter

Lodoz 5 mg/6,25 mg, filmdrasjerte tabletter

Vanlig startdose er én bisoprolol 2,5 mg/hydroklortiazid 6,25 mg tablett 1 gang daglig.

Ved utilstrekkelig effekt kan dosen oppjusteres til én bisoprolol 5 mg/hydroklortiazid 6,25 mg tablett 1 gang daglig.

Dersom det er nødvendig å avbryte behandlingen anbefales en gradvis nedtrapping av bisoprolol. Brå seponering av bisoprolol kan føre til akutt forverring av pasientens tilstand, spesielt hos pasienter med iskemisk hjertesykdom.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt lever- eller nyrefunksjon (kreatininclearance > 30 ml/min).

Eldre

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Erfaring med bruk av Lodoz hos pediatrike pasienter er begrenset, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt.

Administrasjonsmåte

Lodoz bør tas om morgenen og kan tas med eller uten mat. Filmdrasjerte tabletter bør svelges hele sammen med væske og skal ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Lodoz er kontraindisert hos pasienter med

- overfølsomhet overfor bisoprolol, hydroklortiazid, andre tiazider, sulfonamider eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- akutt hjertesvikt eller under episoder med dekompenisert hjertesvikt som krever intravenøs inotropisk behandling
- kardiogent sjokk
- andre- eller tredjegrads AV-blokk
- sick sinus-syndrom
- sinoatriell blokkade
- symptomatisk bradykardi
- alvorlig bronkial astma
- alvorlige former for perifer arteriell okklusiv sykdom eller alvorlige former for Raynauds syndrom
- ubehandlet feokromocytom
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $\leq$ 30 ml/min).
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- metabolsk acidose
- refraktær hypokalemi

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Bisoprolol

Behandling med bisoprolol skal ikke avbrytes brått hos pasienter med sykdomstilstander i kransarteriene (angina pectoris). Det kan forårsake alvorlig hjerterytmier, hjerteinfarkt eller plutselig død.

Hydroklortiazid

Lodoz må brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Hos pasienter med leversykdom kan diuretika og lignende legemidler utløse utvikling av leverencefalopati. Skulle dette inntreffe må behandlingen med diuretika avbrytes umiddelbart.

Dette legemidlet skal ikke brukes av kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

Forsiktighetsregler

Bisoprolol

Astma og kronisk obstruktiv lungesykdom

Selv om kardioselektive (beta₁) betablokkere kan ha mindre effekt på lungefunksjonen enn ikke-selektive betablokkere, som for alle betablokkere, bør de ikke brukes hos pasienter med obstruktiv luftveissykdom med mindre tungtveiende kliniske grunner tilsier det. I slike tilfeller må Lodoz brukes med forsiktighet. Hos pasienter med obstruktiv luftveissykdom bør behandling med bisoprolol starte med lavest mulig dose, og pasienten bør overvåkes nøye for nye symptomer (f. eks. dyspné, treningsintoleranse, hoste). Ved bronkialastma eller annen kronisk obstruktiv lungesykdom, som kan forårsake symptomer, bør bronkodilaterende behandling gis samtidig. Av og til kan en økning av luftveismotstanden forekomme hos pasienter med astma. Det kan føre til at behandlingen med beta₂-stimulatorer må tilpasses.

Hjertesvikt

Pasienter med kompensert hjertesvikt som krever behandling med betablokkere bør starte behandlingen med bisoprolol med svært lav dose. Dosen økes deretter gradvis under streng overvåkning.

Førstegrads AV-blokk

På grunn av negativ dromotropisk effekt skal betablokkere brukes med forsiktighet hos pasienter med førstegrads AV-blokk.

Prinzmetals angina

Betablokkere kan øke frekvensen og varigheten av vasospastiske episoder hos pasienter med Prinzmetals angina. Tilfeller av koronar vasospasme har blitt observert. Til tross for høy beta₁-selektivitet kan ikke angina-anfall fullstendig ekskluderes når bisoprolol brukes av pasienter med Prinzmetals angina. En beta₁-selektiv betablokker kan brukes ved lette eller kombinasjonsformer av Prinzmetals angina dersom et vasodilaterende legemiddel brukes samtidig.

Perifer arteriell okklusiv sykdom

Betablokkere kan forverre symptomene på perifer arteriell okklusiv sykdom (PAOD) eller Raynauds syndrom. Slike pasienter skal helst behandles med en beta₁-selektiv betablokker.

Feokromocytom

Hos pasienter med feokromocytom må Lodoz ikke administreres før etter en alfareseptorblokkade. Blodtrykket bør overvåkes nøye.

Eldre pasienter

Vanligvis er det ikke nødvendig med dosejustering. Eldre pasienter bør imidlertid følges nøye opp (se avsnittet "væske- og elektrolyttbalanse").

Diabetes

Pasienter med diabetes bør opplyses om risikoen for hypoglykemiske episoder, og om økt behov for grundig egenmåling av glukosenivået (i blodet) ved start av behandlingen. Varselsymptomene på hypoglykemi kan maskeres, særlig takykardi, palpitasjoner og svetting.

Psoriasis

Det har vært rapportert at psoriasis kan forverres ved bruk av betablokkere. Pasienter med psoriasis bør derfor kun gis bisoprolol dersom det er helt nødvendig.

Overfølsomhetsreaksjoner

Hos pasienter med risiko for alvorlig anafylaktisk reaksjon overfor hvilket som helst allergen, spesielt kontrastmidler som inneholder jod (se pkt. 4.5) eller ved spesifikk immunterapi (desensibilisering) kan betablokkere forverre den anafylaktiske reaksjonen og føre til at pasienten ikke reagerer på de vanlige dosene av adrenalin som brukes ved behandling av hypersensitivitetsreaksjoner.

Generell anestesi

Ved generell anestesi reduserer betablokkade forekomsten av arytmier og myokardiskemi under induksjon, intubasjon og i den postoperative perioden. Det anbefales at betablokkaden opprettholdes perioperativt. På grunn av mulig interaksjon med andre legemidler som kan resultere i bradyarytmier, svekket reflektorisk takykardi og nedsatt reflektorisk kompensasjon av blodtap, bør anestesilegen informeres om betablokkaden. Dersom det ansees nødvendig å avbryte behandlingen med betablokkere før operasjon, bør dette gjøres gradvis og være fullført ca. 48 timer før anestesi.

Tyreotoksikose

Betablokkere kan skjule kardiovaskulære symptomer på hypertyreose.

Utøvere av konkurranseidrett

Personer som driver konkurranseidrett bør få informasjon om at dette legemidlet inneholder en forbindelse som kan gi positivt utslag ved dopingtester.

Streng faste

Lodoz må brukes med forsiktighet hos strengt fastende pasienter.

Kombinasjoner med verapamil, diltiazem og bepridil

Slike kombinasjoner krever nøye klinisk overvåking samt EKG kontroller, spesielt hos eldre pasienter og ved start av behandling (se pkt. 4.5).

Hydroklortiazid

Væske- og elektrolyttbalanse

Ved langtidsbehandling med Lodoz anbefales regelmessige kontroller av serumelektrolytter (spesielt kalium, natrium og kalsium), kreatinin og urea, serumlipider (kolesterol og triglyserider), urinsyre samt glukosenivået i blodet.

Kontinuerlig administrering av hydroklortiazid over en lengre periode kan føre til forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen, særlig hypokalemi og hyponatremi, og også hypomagnesemi og hypokloremi, samt hyperkalsemi.

Natriumnivået i plasma

Natriumnivået i plasma bør måles før behandlingen starter og regelmessig i løpet av hele behandlingstiden. Ved administrering av et vanddrivende legemiddel kan dette føre til hyponatremi som i noen tilfeller kan få alvorlige følger.

Initialt kan hyponatremi være uten symptomer, og det er derfor nødvendig med regelmessige kontroller. Kontrollene bør utføres oftere i pasientgrupper med høy risikofaktor, dvs. eldre pasienter og pasienter med levercirrhose.

Kaliumnivået i plasma

Kaliumtap som kan føre til hypokalemi er den største risikofaktoren når det gjelder tiaziddiuretika og lignende legemidler.

Risiko for hypokalemi ($< 3,5$ mmol/l) bør forventes i visse høyrisikogrupper, dvs. eldre og/eller underernærte pasienter og/eller pasienter som tar flere ulike legemidler og pasienter med koronar arteriesykdom eller hjertesvikt der hypokalemi øker de hjertetoksiske effektene av digitalisglykosider og risikoen for hjerterytmie.

En annen risikogruppe er pasienter med langt QT-syndrom, enten medfødt eller iatrogen. Hypokalemi (og bradykardi) øker risikoen for utvikling av alvorlige arytmier, særlig torsade de pointes, som kan være fatalt.

For alle pasientgruppene, som er nevnt ovenfor, er det nødvendig med hyppigere måling av kaliumnivået i plasma med oppstart i løpet av den første uken av behandlingen.

Kalsiumnivået i plasma

Tiaziddiuretika og lignende legemidler kan redusere utskillelsen av kalsium i urinen og føre til mild, forbigående hyperkalsemi. Signifikant hyperkalsemi kan ha sammenheng med udiagnostisert hyperparatyroidisme. Behandlingen må avbrytes før det skal tas prøver av biskjoldbruskkjertlene.

Kombinasjon med litium

På grunn av vandrivende effekt, bør denne kombinasjonen unngås (se pkt. 4.5).

Glukosenivået i blodet

Ved diabetes må glukosenivået i blodet kontrolleres, særlig dersom hypokalemi foreligger.

Urinsyre

Hos pasienter med hyperurikemi kan risikoen for anfall av urinsyregikt øke. Dosen bør justeres i henhold til konsentrasjonen av urinsyre i plasma.

Nyrefunksjon og diuretika

Fullt utbytte av tiaziddiuretika kan bare oppnås dersom nyrefunksjonen er normal eller tilnærmet normal (serumkreatinin hos voksne < 25 mg/l eller 220 mikromol/l).

Serumkreatinin må korrigeres for alder, kroppsvekt og kjønn ved bruk av f.eks. Cockcroft-Gaults formel:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{alder [år]}) \times \text{kroppsvekt [kg]} / 0,814 \times \text{serumkreatinin [mikromol/l]}$$

Denne formelen gir Cl_{cr} for eldre menn, og må korrigeres for eldre kvinner ved å multiplisere med 0,85.

Hypovolemi, sekundært til diuretikainduert tap av natrium og vann ved initiering av behandlingen reduserer den glomerulære filtrasjonen, noe som kan føre til forhøyede verdier av blodureanitrogen og serumkreatinin.

Denne forbigående forverringen av nyrefunksjonen er ikke relevant hos pasienter med normal nyrefunksjon, men kan medføre en forverring av en allerede eksisterende nedsatt nyrefunksjon.

Kombinasjon med andre antihypertensiva

Det anbefales å redusere dosen når dette legemidlet kombineres med andre antihypertensiva, ihvertfall i behandlingens innledende fase.

Fotosensitivitet

Det er rapportert sjeldne tilfeller av fotosensitivitetsreaksjoner ved bruk av tiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Dersom fotosensitivitetsreaksjoner oppstår under behandling anbefales det å avslutte behandlingen. Hvis det er nødvendig å gjenoppta behandlingen anbefales det å beskytte utsatte områder mot sol og kunstig UVA-lys.

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregisteret» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklortiazid (HCTZ).

Fotosensiterende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden si regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for ikke-melanom hudkreft. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes

umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

Utøvere av konkurranseidrett

Personer som driver konkurranseidrett bør få informasjon om at dette legemidlet inneholder en forbindelse som kan gi positivt utslag ved dopingtester.

Koroidal effusjon, akutt myopi og sekundær trangvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivater kan forårsake en idiosynkratisk reaksjon som resulterer i koroidal effusjon med defekt i synsfeltet, akutt forbigående myopi og akutt trangvinkelglaukom. Symptomene omfatter akutt begynnende reduksjon av visuell skarphet eller okularsmerte som typisk forekommer innen 2 uker etter oppstart av legemiddelet. Ubehandlet akutt trangvinkelglaukom kan føre til permanent synsskade. Den primære behandling er å avslutte behandlingen med hydroklortiazid så raskt som mulig. Rask medisinsk eller kirurgisk behandling bør overveies hvis det intraokulære trykket forblir ukontrollert. Risiko faktorer for å utvikle akutt trangvinkelglaukom kan være tidligere sulfonamid eller penicillin allergi.

Akutt respiratorisk toksisitet

Svært sjeldne alvorlige tilfeller av akutt respiratorisk toksisitet, inkludert ARDS (acute respiratory distress syndrome) er rapportert etter inntak av hydroklortiazid. Vanligvis utvikler lungeødem seg i løpet av minutter til timer etter inntak av hydroklortiazid. Ved utbruddet viser symptomene seg som dyspne, feber, problemer med lungene og hypotensjon. Ved mistanke om diagnosen ARDS, bør Lodoz seponeres og passende behandling gis. Hydroklorid skal ikke gis til pasienter som tidligere har hatt ARDS etter inntak av hydroklortiazid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke anbefalte kombinasjoner

Litium: Lodoz kan forsterke den kardiotoxiske og nevrotoksiske effekten av litium ved å redusere utskillelsen av litium.

Kalsiumantagonister av verapamil- og diltiazemtypen: Negativ effekt på kontraktilitet og atrioventrikulær overledning. Intravenøs administrasjon av verapamil hos pasienter på betablokkbehandling kan føre til inngående hypotensjon og atrioventrikulær blokk.

Sentraltvirkende antihypertensiva: Samtidig bruk av sentraltvirkende antihypertensiva kan føre til en ytterligere reduksjon i hjerterefrekvens og hjerteminuttvolum og til vasodilatasjon. Brå seponering kan øke risikoen for ”rebound hypertensjon”.

Kombinasjoner som skal brukes med forsiktighet

Kalsiumantagonister av dihydropyridintypen: Samtidig bruk kan øke risikoen for hypotensjon, og en økt risiko for en ytterligere forverring av ventrikkelpumpefunksjonen hos pasienter med hjertesvikt kan ikke utelukkes.

Samtidig bruk med andre antihypertensive legemidler eller med andre legemidler med blodtrykksreduserende potensiale, kan øke risikoen for hypotensjon.

ACE-hemmere, Angiotensin II-antagonister: Det er risiko for signifikant blodtrykksfall og/eller akutt nyresvikt når behandling med ACE-hemmer innledes hos pasienter med natriumunderskudd (særlig hos pasienter som har nyrearteriostenose).

Dersom tidligere behandling med diuretika har forårsaket natriummangel, bør enten behandlingen med diuretika stoppes 3 dager før oppstart av behandling med ACE-hemmer, eller gi pasienten en lavere initialdose med ACE-hemmer.

Antiarytmika, klasse I: Effekt på atrioventrikulær overledningstid kan forsterkes og den negative inotrope effekten kan øke.

Antiarytmika, klasse III: Effekt på atrioventrikulær overledningstid kan forsterkes.

Antiarytmika som kan indusere torsades de pointes: Hypokalemi kan øke forekomsten av torsades de pointes.

Ikke-antiarytmiske legemidler som kan indusere torsades de pointes: Hypokalemi kan øke forekomsten av torsades de pointes.

Parasympatikomimetika: Samtidig bruk kan øke den atrioventrikulære overledningstiden og risikoen for bradykardi.

Topikale betablokkere (f.eks. øyedråper til glaukombehandling) kan bidra til de systemiske effektene av bisopropol.

Insulin og orale antidiabetika: Økt blodsukkersenkende effekt. Blokade av beta-adrenoreseptorer kan maskere symptomer på hypoglykemi.

Anestetika: Svekkelse av reflekstakykardi og økt risiko for hypotensjon.

Digitalisglykosider: Økt atrioventrikulær overledningstid, redusert hjerterefrekvens. Dersom hypokalemi og/eller hypomagnesi utvikles under behandling med Lodoz, kan myokardiet vise en økt sensitivitet overfor hjerteglykosider. Dette fører til en forsterket effekt og bivirkninger av glykosidene.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs): NSAIDs kan redusere den hypotensive effekten. Hos pasienter som utvikler hypovolemi, kan samtidig administrasjon av NSAIDs utløse akutt nyresvikt.

Beta-sympatomimetika: Kombinasjon med bisoprolol kan redusere effekten av begge legemidlene.

Sympatomimetika som aktiverer både beta- og alfa-adrenoreseptorer: Kombinasjon med bisopropol kan føre til en blodtrykksøkning. Slike interaksjoner synes å være mer sannsynlig med ikke-selektive betablokkere.

Hypokalemiske legemidler kan resultere i økt kaliumtap.

Metyldopa: Hemolyse på grunn av dannelsen av antistoffer mot hydroklortiazid er blitt beskrevet i isolerte tilfeller.

Effekten av urinsyre-reduserende legemidler kan svekkes i kombinasjon med Lodoz.

Kolestyramin, kolestipol: reduserer absorpsjonen av hydroklortiazidkomponenten av Lodoz.

Kombinasjoner som må overveies

Meflokin: Økt risiko for bradykardi.

Kortikosteroider: Redusert antihypertensiv effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Lodoz anbefales ikke under graviditet.

Bisoprolol

Bisoprolol har farmakologiske effekter som kan medføre skadelige effekter på graviditet og/eller fosteret/den nyfødte. Betablokkere reduserer perfusjon i placenta, noe som har vært assosiert med

veksthemming, intrauterin død, spontanabort eller for tidlig fødsel. Bivirkninger (f.eks. hypoglykemi og bradykardi) kan forekomme hos fosteret og nyfødte spedbarn. Dersom behandling med betablokkere er nødvendig, er beta₁-selektive blokkere å foretrekke.

Hydroklortiazid

Det er begrenset erfaring med bruk av hydroklortiazid under graviditet, spesielt under første trimester. Dyrestudier er ikke tilstrekkelig.

Hydroklortiazid passerer placenta. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen for hydroklortiazid, kan bruken under andre og tredje trimester føre til føto-placental perfusjon og kan medføre føtale og neonatale effekter som ikterus, forstyrrelser i elektrolyttbalansen og trombocytopeni.

Hydroklortiazid skal ikke brukes for svangerskapsødem, svangerskaphypertensjon eller preeklampsi grunnet risikoen for redusert plasmavolum og placental hypoperfusjon, uten en gunstig effekt på sykdomsforløpet.

Hydroklortiazid skal ikke brukes for essensiell hypertensjon hos gravide kvinner, bortsett fra i sjeldne situasjoner hvor annen behandling ikke kan brukes.

Amming

Lodoz anbefales ikke til ammende kvinner. Hydroklortiazid kan hemme melkeproduksjonen.

Fertilitet

Det er ingen kjente data på fertilitet hos mennesker for Lodoz 2,5 mg/6,25 mg og 5 mg/6,25 mg.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evnen til å kjøre eller bruke maskiner kan nedsettes avhengig av den enkelte pasients reaksjon på behandlingen med Lodoz. I starten av behandlingen må dette spesielt tas hensyn til, i tillegg til samtidig bruk av alkohol.

4.8 Bivirkninger

Liste over bivirkninger

Bivirkninger, som er listet opp under, er i henhold til MedDRA organklasser og frekvens.

Følgende definisjoner gjelder frekvensterminologien som brukes heretter:

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke estimeres utifra tilgjengelig data).

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Frekvens "ikke kjent": Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: leukopeni, trombocytopeni

Svært sjeldne: agranulocytose

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: tap av appetitt, hyperglykemi, hyperurikemi, forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalansen (spesielt hypokalemi og hyponatremi, også hypomagnesemi og hypokloremi samt hyperkalsemi)

Svært sjeldne: metabolsk alkalose

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: depresjon, søvnforstyrrelse

Sjeldne: mareritt, hallusinasjon

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: svimmelhet*, hodepine*

Øyesykdommer

Sjeldne: redusert tårevæske (må tas hensyn til dersom pasienten bruker kontaktlinser),
synsforstyrrelser

Svært sjeldne: konjunktivitt

Ikke kjent: koroidal effusjon, akutt myopi, akutt trangvinkelglaukom

Sykdommer i øre og labyrint

Sjeldne: hørselslidelser

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: bradykardi, AV-ledningsforstyrrelser, forverring av allerede eksisterende hjertesvikt

Karsykdommer

Vanlige: følelse av kulde eller nummenhet i ekstremiteter

Mindre vanlige: ortostatisk hypotensjon

Sjeldne: synkope

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: bronkospasme hos pasienter med bronkial astma eller tidligere obstruktiv
luftveissykdom

Sjeldne: allergisk rhinitt

Svært sjeldne: ARDS (acute respiratory distress syndrome) (se avsnitt 4.4)

Ikke kjent: interstitiell lungesykdom

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: gastrointestinale plager, f.eks. kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse

Mindre vanlige: abdominalsmerter

Svært sjeldne: pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: hepatitt, ikterus

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: overfølsomhetsreaksjoner som kløe, rødme, utslett og angioødem, fotodermatitt, purpura,
urtikaria

Svært sjeldne: anafylaktiske reaksjoner, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), alopesi, kutan
lupus erythematosus. Betablokkere kan fremkalle eller forverre psoriasis eller indusere
psoriasislignende utslett.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: muskelsvakhet, muskelkramper

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne: erektil dysfunksjon

Generelle lidelser

Vanlige: utmattethet*

Mindre vanlige: asteni

Sjeldne: brystmerter

Undersøkelser

Mindre vanlige: forhøyet amylase, reversibel økning i serumkreatinin og urea, forhøyede nivåer av
triglyserider og kolesterol, glukosuri

Sjeldne: forhøyede leverenzymverdier (ASAT, ALAT)

*Disse symptomene opptrer særlig i starten av behandlingen. De er generelt milde og forsvinner ofte i løpet av 1-2 uker.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

De vanligste symptomene som kan forventes ved overdosering av en betablokker er bradykardi, hypotensjon, bronkospasme, akutt nedsatt hjertefunksjon og hypoglykemi. Det er store individuelle forskjeller i sensitivitet overfor én enkelt høy dose bisoprolol, og pasienter med hjertesvikt er sannsynligvis svært sensitive.

Det kliniske bildet ved akutt eller kronisk overdosering med hydroklortiazid karakteriseres ved omfanget av væske- og elektrolyttap.

De vanligste symptomene er svimmelhet, kvalme, somnolens, hypovolemi, hypotensjon og hypokalemi.

Ved overdosering anbefales det generelt at behandlingen med Lodoz avbrytes og at det gis støttende og symptomatisk behandling.

Bradykardi: Gi atropin intravenøst. Ved utilstrekkelig respons kan isoprenalin eller en annen forbindelse med positive kronotrope egenskaper gis med forsiktighet. I enkelte tilfeller kan det være nødvendig med innsetting av transvenøs pacemaker.

Hypotensjon: intravenøs væsketilførsel og vasopressor bør gis.

AV-blokk (2. eller 3. grad): Pasientene bør overvåkes nøye og behandles med isoprenalininfusjon eller ved innsetting av intravenøs pacemaker.

Akutt forverring av hjertesvikt: Gi diuretika, inotrope substanser og vasodilatoriske substanser intravenøst.

Bronkospasmer: Administrering av bronkodilaterende terapi som isoprenalin, beta₂-agonister og/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Gi glukose intravenøst.

Begrensede data viser at bisoprolol ikke er dialyserbart. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes ved hemodialyse er ikke undersøkt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betablokkere, selektive, og tiazider. ATC-kode: C07B B07

Kliniske studier har vist additive antihypertensive effekter med kombinasjonen betablokkere/diuretika og det er også vist effekt ved den laveste dosen (2,5 mg/6,25 mg) ved behandling av mild til moderat essensiell hypertensjon.

De farmakodynamiske effektene som hypokalemi (hydroklortiazid) og bradykardi, asteni og hodepine (bisoprolol) er doseavhengige.

Ved å kombinere begge virkestoffene, med doser på en fjerdedel og halvparten (henholdsvis 2,5 mg og 6,25 mg) av den vanlige dosen som brukes ved monoterapi, kan disse effektene reduseres.

Bisoprolol er en svært selektiv β_1 -antagonist, uten egenstimulerende aktivitet og uten signifikant membranstabiliserende effekt.

Som for andre β_1 -reseptorantagonist, så er virkningsmekanismen for bisoprolol ved hypertensjon ikke helt kjent, men det er vist at legemidlet fører til en betydelig reduksjon av reninnivået i plasma og nedsettelse av hjertefrekvensen.

Hydroklortiazid er et tiaziddiuretikum med antihypertensiv aktivitet. Den diuretiske effekten er forårsaket av inhibering av den aktive transporten av Na^+ -ioner fra renale tubuli inn til blodet, som påvirker reabsorpsjonen av Na^+ .

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelige data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for SCC. En klar sammenheng i kumulativ doserespons ble observert for både BCC og SCC. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6). Økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk ($\sim 25\,000$ mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen ($\sim 100\,000$ mg) (se også pkt. 4.4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bisoprolol

Absorpsjon: $T_{\max}$ varierer fra 1-4 timer

Biotilgjengeligheten er høy (88 %), hepatisk førstepassasjeekstraksjon er svært lav. Absorpsjonen påvirkes ikke av matinntak. Lineær kinetikk ved doser på 5-40 mg.

Distribusjon: Plasmaproteinbindingen er 30 %, og distribusjonsvolumet er stort (ca. 3 liter/kg).

Biotransformasjon: 40 % av bisoprololdosen metaboliseres i leveren. Bisoprolol metabolittene er inaktive.

Eliminasjon: Halveringstiden i plasma er 11 timer.

Renal og hepatisk clearance er sammenlignbare, og halve dosen (uforandret) samt metabolittene utskilles i urinen. Total clearance er 15 liter/t.

Hydroklortiazid

Absorpsjon: Biotilgjengeligheten av hydroklortiazid varierer individuelt mellom 60 og 80 %. $T_{\max}$ varierer mellom 1,5 og 5 timer (gjennomsnittlig ca. 4 timer).

Biotransformasjon: Plasmaproteinbindingsgraden er 40 %.

Eliminasjon: Hydroklortiazid metaboliseres ikke og utskilles nesten fullstendig som uforandret legemiddel ved glomerulusfiltrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Den terminale halveringstiden for hydroklortiazid er ca. 8 timer.

Nyreclearance for hydroklortiazider reduseres og halveringstiden for eliminering forlenges hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller hjertefunksjon. Dette gjelder også eldre pasienter, som også har økt C_{max} .

Hydroklortiazid passerer placentabarrieren og utskilles i morsmelk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Verken bisoprolol eller hydroklortiazid har vist toksiske effekter for mennesker ved standard prekliniske toksisitetstester (langtidstoksitet, mutagenisitet, gentoksitet og karsinogenitet). Som for andre betablokkere har høye doser bisoprolol i dyreforsøk vist toksiske effekter hos moren (nedsatt matinntak og økt kroppsvekt) samt foster (sen resorpsjon økes, redusert fødselsvekt hos avkommet, retardasjon av fysisk utvikling frem til diing avsluttes). Verken bisoprolol eller hydroklortiazid viste imidlertid teratogen effekt. Det var ingen økt toksisitet når begge forbindelsene ble gitt i kombinasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne

Magnesiumstearat

Krysspovidon

Maisstivelse

Maisstivelse, pregelatinisert

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt

Drasjering

Polysorbat 80

Gult jernoksid (E 172)

Makrogol 400

Titandioksid (E 171)

Hypromellose

Lodoz 5 mg/6,25 mg tablett, filmdrasjert

Tablettkjerne

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Maisstivelse

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt

Drasjering

Gult jernoksid (E 172)

Rødt jernoksid (E 172)

Polysorbat 80

Makrogol 400

Titandioksid (E 171)

Hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for polyvinylklorid/aluminium blister

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg og Lodoz 5 mg/6,25 mg filmdrasjerte tabletter
5 år

Holdbarhet for aluminium/aluminium blister

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg filmdrasjerte tabletter
2 år

Lodoz 5 mg/6,25 mg filmdrasjerte tabletter
5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevaringsbetingelser for polyvinylklorid/aluminium blister

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevaringsbetingelser for aluminium/aluminium blister

Dette legemidlet trenger ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister av polyvinylklorid/aluminium eller aluminium/aluminium blister.

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60, 90 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck AB
Postboks 3033
169 03 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg/6,25 mg: 01-7698
5 mg/6,25 mg: 01-7699

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. april 2002

Dato for siste fornyelse: 20. januar 2008

10. OPPDATERINGSDATO

19.05.2022