

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lodoz 2,5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film

Lodoz 5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film

Lodoz 10 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lodoz 2,5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film:

Bisoprololo fumarato 2,5 mg

Idroclorotiazide 6,25 mg

Lodoz 5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film:

Bisoprololo fumarato 5 mg

Idroclorotiazide 6,25 mg

Lodoz 10 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film:

Bisoprololo fumarato 10 mg

Idroclorotiazide 6,25 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Lodoz 2,5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film:

Compresses rivestite con film, gialle, rotonde, biconvesse, con inciso un cuore sulla faccia superiore e la scritta 2,5 su quella inferiore.

Lodoz 5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film:

Compresses rivestite con film, rosa pastello, rotonde, biconvesse, con inciso un cuore sulla faccia superiore e la scritta 5 su quella inferiore.

Lodoz 10 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film:

Compresses rivestite con film, bianche, rotonde, biconvesse, con inciso un cuore sulla faccia superiore e la scritta 10 su quella inferiore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iperensione arteriosa essenziale lieve o moderata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per la terapia individuale Lodoz è disponibile nei dosaggi:

Lodoz 2,5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film

Lodoz 5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film

Lodoz 10 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film

La dose iniziale abituale è pari a una compressa da 2,5 mg di bisoprololo e 6,25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno.

Se l'effetto antipertensivo di questo dosaggio non è sufficiente, la dose sarà aumentata a una compressa da 5 mg di bisoprololo e 6,25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno e, se la risposta è ancora insufficiente, a una compressa da 10 mg di bisoprololo e 6,25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno.

Se è necessaria l'interruzione della terapia, si raccomanda una riduzione graduale del trattamento con bisoprololo poichè una brusca cessazione della somministrazione di bisoprololo può portare ad un acuto deterioramento delle condizioni del paziente, specie nei pazienti con cardiopatia ischemica.

Pazienti con compromissione epatica o renale

In pazienti affetti da compromissione epatica da lieve a moderata o compromissione renale da lieve a moderato (clearance della creatinina > 30 mL/min) non sono necessarie correzioni della dose.

Pazienti anziani

In genere non è richiesta la correzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'esperienza con Lodoz nei pazienti pediatrici è limitata, pertanto il suo uso non può essere raccomandato in questa popolazione.

Modo di somministrazione

Lodoz deve essere assunto la mattina e può essere preso con il cibo. Le compresse rivestite con film devono essere deglutite con del liquido e non devono essere masticate.

4.3 Controindicazioni

Lodoz è controindicato in pazienti con

- ipersensibilità a bisoprololo, idroclorotiazide, altre tiazidi, sulfonamidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1;
- insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di scompenso cardiaco che richiedono terapia inotropica endovenosa;
- shock cardiogeno;
- blocco AV di secondo o terzo grado;
- sindrome del nodo del seno;
- blocco seno atriale;
- bradicardia sintomatica;
- grave asma bronchiale;
- forme gravi di arteriopatia periferica oclusiva o gravi forme di Sindrome di Raynaud's;
- feocromocitoma non trattato;
- compromissione renale grave (clearance della creatinina \leq 30 ml/min);

- compromissione epaticagrave;
- acidosi metabolica;
- ipocaliemia refrattaria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Bisoprololo

La somministrazione di bisoprololo non deve essere mai interrotta improvvisamente in pazienti affetti da coronaropatie (angina pectoris), perché ciò potrebbe causare aritmie cardiache gravi, infarto miocardico o morte improvvisa.

Idroclorotiazide

Lodoz deve essere usato con cautela in pazienti con compromessa funzionalità epatica. In pazienti affetti da epatopatie, i diuretici tiazidici e i farmaci analoghi possono scatenare una encefalopatia epatica. In questo caso è necessario interrompere immediatamente la terapia diuretica.

Questo medicinale non deve essere assunto da donne che allattano (vedere paragrafo 4.6).

Precauzioni d'impiego

Bisoprololo

Asma e malattia polmonare cronica ostruttiva

Sebbene i beta-bloccanti cardioselettivi (beta 1) possano avere minore efficacia sulla funzione polmonare rispetto ai beta-bloccanti non selettivi, come tutti i beta-bloccanti, questi devono essere evitati nei pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree, a meno che non ci siano evidenti motivi clinici per il loro utilizzo. Per tali motivi Lodoz deve essere usato con cautela. Nei pazienti con malattie ostruttive delle vie aeree, il trattamento con bisoprololo deve essere iniziato alla dose più bassa possibile ed i pazienti devono essere monitorati per i nuovi sintomi (esempio dispnea, difficoltà con l'esercizio fisico, tosse). Nell'asma bronchiale o in altre malattie polmonari croniche ostruttive, che possono causare sintomi, deve essere somministrata in concomitanza una terapia con broncodilatatori. Occasionalmente, nei pazienti con asma può verificarsi un incremento della resistenza delle vie respiratorie, pertanto il trattamento con beta 2 stimolanti deve essere adattato.

Insufficienza cardiaca

I pazienti affetti da insufficienza cardiaca compensata che necessitano di una terapia con beta-bloccanti possono assumere bisoprololo cominciando con una dose iniziale molto bassa, che potrà essere incrementata gradualmente sotto attento controllo medico.

Blocco AV di primo grado

A causa della loro attività dromotropa negativa, i beta-bloccanti devono essere usati con particolare attenzione in pazienti affetti da blocco AV di primo grado.

Angina di Prinzmetal

I beta-bloccanti possono aumentare la frequenza e la durata degli episodi di vasospasmo in pazienti affetti da angina di Prinzmetal. Sono stati osservati casi di vasospasmo coronarico. Nonostante la sua elevata selettività beta₁, gli attacchi di angina non possono essere completamente esclusi quando bisoprololo viene somministrato a pazienti con angina di Prinzmetal. In caso di uso concomitante di un vasodilatatore, nelle forme minori o miste di angina di Prinzmetal può essere usato un beta-bloccante β₁-selettivo.

Arteriopatia periferica occlusiva

I beta-bloccanti possono aggravare i sintomi di una arteriopatia periferica occlusiva (AOP) o della sindrome di Raynaud. A tali pazienti deve essere prescritto preferibilmente un beta-bloccante β₁-selettivo.

Feocromocitoma

In pazienti con feocromocitoma Lodoz non deve essere somministrato fino a quando non è stato ottenuto un blocco degli alfa-recettori.

La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata.

Pazienti anziani

Generalmente non è necessario un aggiustamento della dose. Tuttavia, i pazienti anziani devono essere attentamente controllati (vedere paragrafo 'Fluidi e bilancio elettrolitico').

Diabetici

I pazienti affetti da diabete devono essere informati del rischio di insorgenza di episodi di ipoglicemia e della accresciuta necessità di un attento controllo domiciliare della glicemia nella fase iniziale della terapia. I segni di allarme di uno stato ipoglicemico (soprattutto la tachicardia, le palpitazioni e sudorazione) possono risultare mascherati.

Psoriasi

Dal momento che la somministrazione di beta-bloccanti è stata associata a un peggioramento della psoriasi, i pazienti affetti da tale patologia devono essere trattati con bisoprololo solo in casi di chiara necessità.

Reazioni allergiche

In pazienti con rischio di reazioni anafilattiche gravi a qualsiasi allergene, i beta-bloccanti possono aggravare una eventuale reazione anafilattica e ridurre la responsività alle dosi di epinefrina usate comunemente per il trattamento delle reazioni allergiche, soprattutto durante l'uso di mezzi di contrasto contenenti iodio (vedere paragrafo 4.5) o nel corso di una immunoterapia specifica (desensibilizzazione).

Anestesia generale

Nei pazienti che devono sottoporsi ad anestesia generale, il beta-bloccante riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia miocardica durante l'induzione e l'intubazione e nella fase post-operatoria. È attualmente raccomandato il mantenimento della terapia con beta-bloccante in fase peri-operatoria. L'anestesista deve

essere informato del fatto che il paziente è in terapia con beta-bloccanti a causa di una potenziale interazione con altri farmaci che possono dar luogo a bradi-aritmie, attenuazione della tachicardia riflessa e ridotta capacità riflessa di compensare una perdita di sangue.

Se si ritiene necessario interrompere la terapia con il beta-bloccante prima dell'intervento chirurgico, ciò deve essere effettuato gradualmente e completato circa 48 ore prima dell'anestesia.

Tireotossicosi

I beta-bloccanti potrebbero mascherare i segni cardiovascolari di un ipertiroidismo.

Atleti agonisti

Gli atleti agonisti devono essere informati del fatto che questo prodotto medicinale contiene un farmaco in grado di dare un risultato positivo nei test antidoping.

Digiuno stretto

Lodoz deve essere usato con cautela nei pazienti a digiuno stretto.

Associazione con verapamil, diltiazem o bepridil

Tali associazioni richiedono uno stretto monitoraggio clinico ed elettrocardiografico, soprattutto nei pazienti più anziani e all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Idroclorotiazide

Fluidi e bilancio elettrolitico

Durante la terapia a lungo termine con Lodoz si raccomanda un monitoraggio periodico degli elettroliti sierici (specie potassio, sodio, calcio), della creatinina e dell'urea, dei lipidi sierici (colesterolo e trigliceridi), dell'acido urico e anche della glicemia.

La somministrazione continua a lungo termine di idroclorotiazide può portare ad alterazioni dei fluidi e degli elettroliti, in particolare a ipocaliemia e iponatriemia, e anche a ipomagnesiemia, ipocloremia e ipercalcemia.

Sodio plasmatico

Il sodio plasmatico deve essere determinato prima della terapia e a intervalli periodici durante la stessa. Qualsiasi terapia diuretica può dare origine a una iponatriemia che in alcuni casi può avere conseguenze gravi. Dal momento che l'iponatriemia può essere inizialmente asintomatica, è necessaria l'esecuzione di controlli periodici che dovranno essere più frequenti nelle popolazioni a rischio elevato, ad esempio negli anziani e nei pazienti affetti da cirrosi epatica.

Potassio plasmatico

L'ipocaliemia conseguente alla perdita di potassio rappresenta il rischio più elevato associato ai diuretici tiazidici e ai farmaci analoghi.

È necessario saper prevedere il rischio di ipocaliemia (< 3,5 mmol/L) in determinate popolazioni a rischio elevato, ad esempio nei pazienti anziani e/o malnutriti e/o in terapia con diversi farmaci, e nei pazienti affetti da cardiopatia coronarica o insufficienza cardiaca, in cui l'ipocaliemia aumenta la cardiotoxicità dei glicosidi digitalici e quindi il rischio di aritmia cardiaca.

Sono inoltre a rischio anche i pazienti che presentano una sindrome del QT lungo di natura congenita o iatrogena. L'ipocaliemia – analogamente alla bradicardia – facilita lo sviluppo di aritmie gravi, in particolare a torsione di punta, che possono dimostrarsi fatali.

Nella popolazione sopra menzionata sono indicati controlli del potassio plasmatico più frequenti, da praticare a partire dalla prima settimana di terapia.

Calcio plasmatico

I diuretici tiazidici e i farmaci analoghi possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare quindi una ipercalcemia lieve e transitoria. Una ipercalcemia significativa potrebbe essere correlata a un iperparatiroidismo non diagnosticato. Prima di effettuare test di funzionalità paratiroidea è necessario interrompere la terapia.

Associazione con litio

Questa associazione deve essere evitata a causa della presenza di diuretico (vedere paragrafo 4.5).

Glicemia

Nei diabetici è necessario controllare la glicemia, soprattutto in presenza di ipocaliemia.

Acido urico

In pazienti affetti da iperuricemia può aumentare il rischio di attacchi di gotta. Il dosaggio deve essere corretto in funzione della concentrazione plasmatica di acido urico.

Funzione renale e diuretici

È possibile sfruttare completamente i benefici dei diuretici tiazidici solo se la funzione renale è normale o quasi (negli adulti: creatinina sierica < 25 mg/L o 220 µmol/L).

La creatinina sierica deve essere corretta in relazione all'età, al peso e al sesso, ad esempio mediante la formula di Cockcroft:

$$ClCr = (140 - \text{età}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatinina sierica}$$

Dove: l'età viene indicata in anni,

il peso in kg e la creatinina sierica in µmol/L.

La formula sopra riportata serve a calcolare la ClCr per gli anziani di sesso maschile e deve essere corretta per gli anziani di sesso femminile moltiplicando per 0,85.

L'ipovolemia secondaria alla perdita di acqua e sodio indotta dai diuretici all'inizio della terapia riduce la filtrazione glomerulare e può quindi determinare un aumento del BUN (azoto ureico nel sangue) e della creatinina sierica.

Questa transitoria compromissione della funzionalità renale non è significativa in pazienti con funzione renale normale, ma può peggiorare una preesistente insufficienza renale.

Associazione con altri farmaci antipertensivi

Qualora questo medicinale venga associato a un altro antipertensivo, si raccomanda di ridurre il dosaggio, almeno nella fase iniziale della terapia.

Fotosensibilità

In casi rari sono state segnalate reazioni di fotosensibilità con diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di interrompere la terapia. Se si ritiene necessaria la risomministrazione della terapia si raccomanda di proteggere le aree esposte alla luce solare o alla luce artificiale UVA.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'idroclorotiazide potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono idroclorotiazide devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di idroclorotiazide nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Atleti agonisti

Gli atleti agonisti devono essere informati del fatto che questo prodotto medicinale contiene un farmaco in grado di dare un risultato positivo nelle prove antidoping.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

L'idroclorotiazide, una solfonamide, può causare una reazione idiosincrasica con conseguente effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono insorgenza acuta della riduzione dell'acuità visiva o dolore oculare e generalmente si sviluppano entro ore o settimane dall'inizio del trattamento con il medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento di base prevede l'interruzione di idroclorotiazide il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata dovrebbe essere considerato un immediato trattamento medico o chirurgico. Fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere anamnesi di allergie alle sulfonamidi o alle penicilline.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

Litio: Lodoz può intensificare l'effetto cardi tossico e neurotossico del litio attraverso una riduzione di escrezione di litio.

Calcio-antagonisti del tipo verapamil e diltiazem: effetto negativo sulla contrattilità e conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con β -bloccanti può causare ipotensione profonda e blocco atrio-ventricolare.

Antipertensivi ad azione centrale: l'uso concomitante di agenti antipertensivi ad azione centrale possono portare ad una ulteriore riduzione della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca e a vasodilatazione. La brusca sospensione può aumentare il rischio di ipertensione di rimbalzo.

Associazioni da usare con cautela

Calcio-antagonisti del tipo diidropiridinico: l'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione, e non può essere escluso un aumento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzione della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.

L'uso concomitante di altri agenti antiipertensivi o con altri medicinali con un potenziale effetto di abbassamento della pressione sanguigna possono aumentare il rischio di ipotensione.

ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II: rischio di calo significativo della pressione arteriosa e/o insufficienza renale acuta durante l'inizio della terapia con ACE inibitori nei pazienti con deplezione di sodio preesistente (in particolare nei pazienti con stenosi dell'arteria renale).

Se una precedente terapia diuretica ha prodotto la deplezione di sodio, o interrompere il diuretico 3 giorni prima di iniziare la terapia con ACE inibitori, o iniziare la terapia con ACE inibitori con una dose bassa.

Classe I farmaci antiaritmici: l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo aumentato.

Classe III farmaci antiaritmici: l'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.

Farmaci antiaritmici che possono indurre torsioni di punta: l'ipocaliemia può facilitare la comparsa di torsioni di punta.

Farmaci non antiaritmici che possono indurre torsioni di punta: l'ipocaliemia può facilitare la comparsa di torsioni di punta.

Agenti parasimpaticomimetici: l'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare e il rischio di bradicardia.

I Beta-bloccanti topici (es. colliri per il trattamento del glaucoma) possono sommare i loro effetti a quelli sistemici del bisoprololo.

Insulina e antidiabetici orali: aumento dell'effetto di abbassamento degli zuccheri nel sangue.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi di ipoglicemia.

Farmaci anestetici: attenuazione della tachicardia riflessa e aumento del rischio di ipotensione.

Glicosidi digitalici: Aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare, riduzione della frequenza cardiaca. Se l'ipocaliemia e/o l'ipomagnesiemia si sviluppano durante il trattamento con Lodoz, il miocardio può mostrare una maggiore sensibilità ai glicosidi cardiaci portando ad un effetto maggiore dei glicosidi e dei loro effetti avversi.

Antiinfiammatori non steroidei (FANS): i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo.

In pazienti che sviluppano ipovolemia la somministrazione concomitante di FANS può provocare insufficienza renale acuta.

Beta-simpaticomimetici: la combinazione con bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi gli agenti.

Simpaticomimetici che attivano i recettori sia beta che alfa-adrenergici: la combinazione con bisoprololo può portare ad un aumento della pressione sanguigna. Tali interazioni sono considerate più probabili con beta-bloccanti non selettivi.

I medicinali che determinano un depauperamento di potassio possono aumentarne le perdite.

Metildopa: l'emolisi dovuta alla formazione di anticorpi verso l'idroclorotiazide è stata descritta in casi isolati.

L'effetto degli agenti che abbassano i livelli di acido urico può essere attenuato con la somministrazione concomitante di Lodoz.

Colestiramina, colestipolo: riduce l'assorbimento dell'idroclorotiazide componente di Lodoz.

Associazioni da considerare

Meflochina: aumento del rischio di bradicardia.

Corticosteroidi: ridotto effetto antipertensivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Lodoz non è raccomandato durante la gravidanza.

Bisoprololo

Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono causare effetti nocivi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. In generale, i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che è stata associata a ritardo nella crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro. Effetti indesiderati (per es. ipoglicemia e bradicardia) possono verificarsi nel feto e nel neonato. Se il trattamento con beta-bloccanti è necessario, sono preferibili bloccanti adrenergici beta1-selettivi.

Idroclorotiazide

Vi è una limitata esperienza con l'idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico dell'idroclorotiazide il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti sul feto e sul neonato come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzata per l'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, tranne in rare situazioni in cui nessun altro trattamento può essere utilizzato.

Allattamento

Lodoz non è raccomandato nelle donne che allattano. L'Idroclorotiazide può inibire la produzione di latte.

Fertilità

Non sono noti dati sulla fertilità nell'uomo per Lodoz 2,5/5/10 mg/6.25 mg.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In funzione della risposta individuale del paziente al trattamento con Lodoz, la capacità di guidare e di usare macchinari può essere alterata. Ciò deve essere attentamente considerato all'inizio del trattamento e anche in caso di assunzione di alcol.

4.8 Effetti indesiderati

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA e per frequenza. Le seguenti definizioni si applicano alla tipologia di frequenza usata di seguito: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Frequenza "non nota": cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: leucopenia, trombocitopenia

Molto raro: agranulocitosi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: perdita di appetito, iperglicemia, iperuricemia, disordini dell'omeostasi dei fluidi e degli elettroliti (in particolare ipocaliemia e ipонатremia, inoltre ipomagnesemia e ipocloremia ed anche ipercalcemia)

Molto raro: alcalosi metabolica

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, disturbo del sonno

Raro: incubo, allucinazione

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiro*, cefalea*

Patologie dell'occhio

Raro: ridotta lacrimazione (da considerare in pazienti che usano lenti a contatto), disturbi della visione.

Molto raro: congiuntiviti

Non nota: effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raro: disturbi dell'udito

Patologie cardiache

Non comune: bradicardia, disturbi della conduzione AV, peggioramento dell'insufficienza cardiaca preesistente

Patologie vascolari

Comune: sensazione di freddo o di intorpidimento alle estremità

Non comune: ipotensione ortostatica

Raro: sincope

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o anamnesi di patologia ostruttiva delle vie respiratorie.

Raro: riniti allergiche

Non nota: malattia polmonare interstiziale

Patologie gastrointestinali

Comune: disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, stipsi

Non comune: disturbi addominali

Molto raro: pancreatiti

Patologie epatobiliari

Raro: epatite, ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni di ipersensibilità come prurito, rossore, eruzione cutanea e angioedema, fotodermatite, porpora, orticaria.

Molto raro: reazioni anafilattiche, necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), alopecia, lupus eritematoso cutaneo. I beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre un'eruzione cutanea simile alla psoriasi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: debolezza muscolare, crampi

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: disfunzione erettile.

Patologie sistemiche

Comune: affaticamento*

Non comune: astenia

Molto raro: dolore toracico

Esami diagnostici

Non comune: aumento delle amilasi, aumento reversibile della creatinina sierica e dell'urea, incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi, glucosuria.

Raro: aumento degli enzimi epatici (ALT, AST)

* Questi sintomi compaiono usualmente all'inizio della terapia. Sono generalmente di scarsa entità e per lo più scompaiono entro 1-2 settimane.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra idroclorotiazide e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi più comuni di un sovradosaggio con beta-bloccante sono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia.

C'è un'ampia variabilità interindividuale nella sensibilità ad una dose singola elevata di bisoprololo e i pazienti con insufficienza cardiaca probabilmente sono i più sensibili.

Il quadro clinico in presenza di sovradosaggio acuto o cronico di idroclorotiazide è caratterizzato dal calo della volemia e degli elettroliti.

I sintomi più comuni sono vertigini, nausea, sonnolenza, ipovolemia, ipotensione, ipocaliemia.

In generale, in presenza di sovradosaggio, si raccomanda l'interruzione del Lodoz ed un trattamento di supporto e sintomatico.

Bradicardia: somministrare atropina per via endovenosa. Se la risposta è inadeguata, somministrare con cautela isoprenalina o un altro agente con azione cronotropica positiva.

In alcuni casi può essere necessaria l'applicazione transvenosa di un pacemaker.

Ipotensione: devono essere somministrati fluidi e sostanze vasopressorie per via endovenosa.

Blocco AV (di secondo o terzo grado): i pazienti devono essere monitorati attentamente e trattati con infusione di isoprenalina o applicazione endovenosa di pacemaker cardiaco.

Aggravamento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare per via endovenosa diuretici, agenti inotropi, vasodilatatori.

Broncospasmo: somministrare una terapia a base di broncodilatatori come isoprenalina, farmaci β_2 – simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio e.v.

Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è difficilmente dializzabile. Il grado di rimozione dell'idroclorotiazide tramite emodialisi non è stato stabilito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazione beta-bloccante (β_1 -selettivo) e diuretico tiazidico.

Codice ATC: C07BB07

Gli studi clinici hanno dimostrato che gli effetti antipertensivi di questi due farmaci sono additivi e che la dose più bassa (2,5 mg / 6,25 mg) è efficace nel trattamento dell'ipertensione essenziale lieve o moderata.

Gli effetti farmacodinamici, inclusa l'ipocaliemia (idroclorotiazide) e la bradicardia, l'astenia e la cefalea (bisoprololo) sono correlati alla dose somministrata.

L'associazione di entrambi i farmaci a un quarto/metà delle dosi usate nella monoterapia (2,5 mg/6,25 mg) ha lo scopo di ridurre questi effetti.

Il bisoprololo è un potente inibitore dei recettori β_1 altamente selettivo, senza attività simpaticomimetica intrinseca e senza una significativa attività di stabilizzazione delle membrane.

Così come per altri β_1 -bloccanti, l'esatto meccanismo d'azione del bisoprololo responsabile degli effetti antipertensivi non è stato ancora completamente individuato. Tuttavia, è stato dimostrato che il farmaco produce una marcata diminuzione della renina plasmatica e una riduzione della frequenza cardiaca.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico con attività antipertensiva. Il suo effetto diuretico è dovuto all'inibizione del trasporto attivo di Na^+ dai tubuli renali al sangue, interessando il riassorbimento di Na^+ .

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra idroclorotiazide e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430,833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di idroclorotiazide (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'idroclorotiazide: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio. È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a un OR pari a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un

utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a un OR pari a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Bisoprololo

- Assorbimento: la T_{max} varia da 1 a 4 ore.
- La biodisponibilità è elevata (88%), l'estrazione dovuta al metabolismo epatico di primo passaggio è molto bassa e l'assorbimento non viene influenzato dalla presenza di alimenti. La cinetica è lineare per dosi di 5-40 mg.
- Distribuzione: il legame con le proteine plasmatiche è pari al 30% e il volume di distribuzione è elevato (circa 3 L/kg).
- Biotrasformazione: il 40% della dose di bisoprololo viene metabolizzato nel fegato. I metaboliti del bisoprololo sono inattivi.
- Eliminazione: l'emivita di eliminazione plasmatica è di 11 ore.

La clearance renale e quella epatica sono approssimativamente comparabili e metà della dose viene rilevata nelle urine (in forma immodificata) così come i metaboliti. La clearance totale è circa 15 L/h.

Idroclorotiazide

- Assorbimento: la biodisponibilità dell'idroclorotiazide mostra una variabilità interindividuale e oscilla dal 60% all'80%. La T_{max} varia da 1,5 a 5 ore (media ≈4 h).
- Distribuzione: il legame con le proteine plasmatiche è del 40%.
- Eliminazione: l'idroclorotiazide non viene metabolizzata ed è escreta pressoché completamente sotto forma di farmaco immodificato tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. Il t_{1/2} finale dell'idroclorotiazide è approssimativamente di 8 ore.
- In pazienti con insufficienza renale e/o cardiaca la clearance renale dell'idroclorotiazide è ridotta e l'emivita di eliminazione è prolungata. Lo stesso è valido per gli anziani, i quali mostrano un simile aumento della C_{max}.
- L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare e viene escreta nel latte materno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base dei test preclinici standard di tossicità (studi di tossicità a lungo termine, mutagenicità, genotossicità, e carcinogenicità), il bisoprololo o l'idroclorotiazide non sono risultati rischiosi per l'uomo. Negli studi su animali, come per altri beta-bloccanti, bisoprololo ad alte dosi ha causato tossicità nelle madri (diminuzione dell'alimentazione e aumento di peso) e nell'embrione/feto (aumento del riassorbimento

tardivo, riduzione del peso alla nascita della prole, ritardo nello sviluppo fisico fino al termine dell'allattamento). Tuttavia, bisoprololo e idroclorotiazide non sono teratogeni. Non vi è aumento della tossicità in seguito alla somministrazione contemporanea dei due componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lodoz 2,5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film.

Nucleo della compressa:

magnesio stearato

crospovidone

amido di mais

amido di mais pregelatinizzato

cellulosa microcristallina

calcio fosfato dibasico anidro.

Rivestimento:

polisorbato 80, ossido di ferro giallo (E172), macrogol 400, titanio diossido (E171), ipromellosa.

Lodoz 5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film.

Nucleo della compressa:

silice colloidale anidra

magnesio stearato

cellulosa microcristallina

amido di mais

calcio fosfato dibasico anidro.

Rivestimento:

ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), polisorbato 80, macrogol 400, titanio diossido (E171), ipromellosa.

Lodoz 10 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film.

Nucleo della compressa:

silice colloidale anidra

magnesio stearato

cellulosa microcristallina

amido di mais

calcio fosfato dibasico anidro.

Rivestimento:

polisorbato 80, macrogol 400, ipromellosa, titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità per il blister PP/Alu e PVC/Alu

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg, 5 mg/6,25 mg e 10 mg/6,25 mg, compresse rivestite con film
5 anni

Periodo di validità per il blister Alu/Alu

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg, compresse rivestite con film
2 anni

Lodoz 5 mg/6,25 mg e 10 mg/6,25 mg compresse rivestite con film
5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Condizioni di conservazione per il blister PP/Alu e PVC/Alu

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Condizioni di conservazione per il blister Alu/Alu

Questo medicinale non richiede nessuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in polipropilene/ alluminio o cloruro di polivinile/alluminio o blister in alluminio/alluminio.
Confezioni da 30, 50, 60, 90 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Serono S.p.A
Via Casilina 125
00176 Roma (Italia)

8. NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lodoz 2,5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film

30 compresse rivestite AIC n. 035583018

50 compresse rivestite AIC n. 035583020

60 compresse rivestite AIC n. 035583032

90 compresse rivestite AIC n. 035583044

100 compresse rivestite AIC n. 035583057

30 compresse rivestite AIC n. 035583160

50 compresse rivestite AIC n. 035583172

60 compresse rivestite AIC n 035583184
90 compresse rivestite AIC n 035583196
100 compresse rivestite AIC n 035583208

30 compresse rivestite AIC n. 035583311
50 compresse rivestite AIC n 035583323
60 compresse rivestite AIC n 035583335
90 compresse rivestite AIC n 035583347
100 compresse rivestite AIC n 035583350

Lodoz 5 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film

30 compresse rivestite AIC n. 035583069
50 compresse rivestite AIC n. 035583071
60 compresse rivestite AIC n. 035583083
90 compresse rivestite AIC n. 035583095
100 compresse rivestite AIC n. 035583107
30 compresse rivestite AIC n 035583210
50 compresse rivestite AIC n 035583222
60 compresse rivestite AIC n 035583234
90 compresse rivestite AIC n 035583246
100 compresse rivestite AIC n 035583259

30 compresse rivestite AIC n. 035583362
50 compresse rivestite AIC n 035583374
60 compresse rivestite AIC n 035583386
90 compresse rivestite AIC n 035583398
100 compresse rivestite AIC n 035583400

Lodoz 10 mg /6,25 mg, compresse rivestite con film

30 compresse rivestite AIC n. 035583119
50 compresse rivestite AIC n. 035583121
60 compresse rivestite AIC n. 035583133
90 compresse rivestite AIC n. 035583145
100 compresse rivestite AIC n. 035583158

30 compresse rivestite AIC n 035583261
50 compresse rivestite AIC n 035583273
60 compresse rivestite AIC n 035583285
90 compresse rivestite AIC n 035583297
100 compresse rivestite AIC n 035583309

30 compresse rivestite AIC n. 035583412
50 compresse rivestite AIC n 035583424
60 compresse rivestite AIC n 035583436
90 compresse rivestite AIC n 035583448
100 compresse rivestite AIC n 035583451

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO

Data della prima autorizzazione: 04 Agosto 2003

Data del rinnovo più recente: 20 Gennaio 2008

10. DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco