

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LODOZ 2,5 mg/6,25 mg comprimate filmate

LODOZ 5 mg/6,25 mg comprimate filmate

LODOZ 10 mg/6,25 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 2,5 mg fumarat de bisoprolol și 6,25 mg hidroclorotiazidă.

Lodoz 5 mg/6,25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 5 mg fumarat de bisoprolol și 6,25 mg hidroclorotiazidă.

Lodoz 10 mg/6,25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg fumarat de bisoprolol și 6,25 mg hidroclorotiazidă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, galbene, biconvexe, gravate pe fața superioară cu o inimă, pe cea inferioară cu 2,5.

Lodoz 5 mg/6,25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, roz-pastel, biconvexe, gravate pe fața superioară cu o inimă, pe cea inferioară cu 5.

Lodoz 10 mg/6,25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, albe, biconvexe, gravate pe fața superioară cu o inimă, pe cea inferioară cu 10.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială ușoară sau moderată.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Doza inițială obișnuită este de un comprimat filmat de Lodoz 2,5 mg/6,25 mg o dată pe zi.

Dacă efectul antihipertensiv al acestei doze este inadecvat, doza zilnică va fi crescută la un comprimat filmat de Lodoz 5 mg/6,25 mg, iar dacă răspunsul este în continuare inadecvat se va administra un comprimat filmat de Lodoz 10 mg/6,25 mg zilnic.

### Durata tratamentului

Tratamentul cu Lodoz este, în general, un tratament de lungă durată.

Se recomandă întreruperea treptată a tratamentului cu bisoprolol, deoarece întreruperea bruscă poate conduce la deteriorarea acută a stării pacientului, în special la bolnavii cu afecțiuni cardiace ischemice.

### Mod de administrare

Comprimatele filmate de Lodoz se vor administra dimineața, cu sau fără alimente.

Acestea trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de lichid și nu trebuie mestecate.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată sau cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance creatinină > 30 ml/min).

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei, în mod normal.

#### *Copii și adolescenți*

Experiența privind administrarea medicamentului Lodoz la copii și adolescenți este limitată, de aceea utilizarea acestuia nu poate fi recomandată pentru această grupă de vârstă.

## 4.3 Contraindicații

Lodoz este contraindicat la pacienții cu

- hipersensibilitate la bisoprolol, hidroclorotiazidă, alte tiazide, sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- insuficiență cardiacă acută sau episoade de decompensare cardiacă ce necesită administrare intravenoasă de medicație inotropă
- șoc cardiogen
- bloc A-V de gradul doi sau trei (fără pacemaker)
- sindrom de sinus bolnav
- bloc sinoatrial
- bradicardie simptomatică
- astm bronșic sever
- forme severe de sindrom Raynaud sau forme severe de arteriopatii periferice obstructive
- feocromocitom netratat
- insuficiență renală severă (clearance creatinină  $\leq$  30 ml/min)
- afectare hepatică severă
- acidoză metabolică
- hipokaliemie refractară

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu bisoprolol nu trebuie oprit brusc decât în cazul unei indicații clare, deoarece întreruperea bruscă a tratamentului cu bisoprolol poate duce la deteriorarea acută a stării pacientului, în special la bolnavii cu boli cardiace ischemice (vezi pct. 4.2).

Lodoz trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu

- insuficiență cardiacă
- diabet zaharat cu fluctuații mari ale valorilor glicemiei; simptomele hipoglicemiei (de exemplu tahicardie, palpitații sau transpirație) pot fi mascate.
- regim alimentar restrictiv
- bloc A-V gradul I
- angină Prinzmetal
- arteriopatie periferică ocluzivă. Poate avea loc agravarea simptomelor în special la inițierea terapiei.
- hipovolemie
- insuficiență hepatică

Precum alte beta-blocante, bisoprololul poate crește atât sensibilitatea pentru alergeni cât și severitatea reacțiilor anafilactice. Acest lucru este valabil și în cazul terapiei de desensibilizare. Este posibil ca în urma tratamentului cu epinefrină să nu se obțină rezultatele dorite.

În cazul pacienților cu psoriazis sau cu istoric de psoriazis, administrarea beta-blocantelor (de exemplu bisoprolol) se face numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc.

Simptomele tireotoxicozei pot fi mascate de tratamentul cu bisoprolol.

La bolnavii cu feocromocitom nu se va administra Lodoz decât după blocarea alfa - receptorilor.

La pacienții care urmează să fie supuși anesteziei generale, blocada receptorilor beta reduce însă riscul de producere a aritmiilor și a ischemiei cardiace în timpul inducerii anesteziei, intubării și perioadei post-operatorii. În prezent se recomandă menținerea blocadei receptorilor beta în perioada pre- și post-operatorie. Medicul anestezist trebuie informat de tratamentul cu beta-blocante datorită potențialului de interacțiuni cu alte medicamente, interacțiuni ce pot conduce la bradiaritmii, atenuarea tahicardiei reflexe și la reducerea capacității reflexe de a compensa pierderea de sânge. Dacă se consideră necesară întreruperea terapiei cu beta-blocante înaintea operației, aceasta trebuie făcută treptat și finalizată cu 48 de ore înaintea anesteziei.

Deși  $\beta$ -blocantele selective ( $\beta_1$ ) pot avea un efect mai mic asupra funcției pulmonare decât  $\beta$ -blocantele neselective și ca toate  $\beta$ -blocantele, acestea ar trebui să fie evitate la pacienții cu boli obstructive ale căilor respiratorii, cu excepția cazului în care există motive clinice întemeiate pentru utilizarea lor. În cazul în care astfel de motive există, Lodoz poate fi folosit, cu precauție. În astmul bronșic sau în alte boli cronice obstructive, care pot duce la apariția unor simptome, este recomandată utilizarea concomitentă a terapiei bronhodilatatoare. Ocazional o creștere a rezistenței aeriene poate apărea la pacienții cu astm, de aceea poate fi necesară o creștere a dozei de agoniști  $\beta_2$ .

Pot apărea reacții de fotosensibilitate datorită diureticului tiazidic.

Dacă aceasta se întâmplă, se recomandă protejarea zonelor afectate de lumina soarelui sau de lumină UV artificială. În cazuri grave, poate fi necesară oprirea tratamentului.

Tratamentul continuu, pe termen lung cu hidroclorotiazidă poate duce la apariția unor tulburări electrolitice, în special hipopotasemie, hiponatremie, precum și hipomagneziemie, hipocloremie, hipercalcemie. Hipopotasemia favorizează apariția aritmiilor severe, în special a celor de tipul torsada vârfurilor, care poate fi fatală.

În timpul tratamentului de lungă durată cu Lodoz, este recomandată monitorizarea concentrațiilor plasmatice de electroliți (în special potasiu, sodiu, calciu), creatinină, uree, lipide serice (colesterol și trigliceride), acid uric precum și glucoză.

La bolnavii cu hiperuricemie, riscul atacurilor de gută poate fi crescut.

Sportivii de performanță trebuie avertizați că acest medicament conține o substanță ce poate da rezultate pozitive la testele de dopaj.

Hidroclorotiazida poate provoca o reacție idiosincronică rezultând miopie tranzitorie acută și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debut acut de scădere a acuității vizuale, durere oculară și apar de obicei în câteva ore până la câteva săptămâni de la începerea administrării medicamentului.

Netratat, glaucomul acut cu unghi închis poate duce la pierderea permanentă a vederii.

Tratamentul primar constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### **Combinatii nerecomandate**

###### **Litiu:**

Lodoz poate intensifica efectul cardiotoxic și neurotoxic al litiului prin diminuarea excreției litiului.

**Antagoniști ai canalelor de calciu** de tip verapamil și într-o măsură mai mică de tip diltiazem: Efecte negative asupra contractilității și conducerii atrioventriculare. Administrarea intravenoasă a verapamilului la pacienții aflați sub tratament cu beta-blocante poate duce la hipotensiune profundă și bloc atrioventricular.

**Antihipertensive cu mecanism central** (de exemplu clonidină, metildopa, moxonidină, rilmenidină): Utilizarea concomitentă a acestora poate conduce la o scădere accentuată a frecvenței cardiace și a debitului cardiac și la vasodilatație. Întreruperea bruscă, în special dacă este făcută înainte de întreruperea tratamentului cu beta-blocante, poate crește riscul de "hipertensiune de rebound".

##### **Combinatii care necesită precauții de utilizare**

**Antagoniști ai canalelor de calciu** de tip dihidropiridină (de exemplu nifedipină, amlodipină): Utilizarea concomitentă poate crește riscul de hipotensiune, iar riscul de deteriorare suplimentară a funcției ventriculare de pompă la pacienții cu insuficiență cardiacă nu poate fi exclus.

**Utilizarea concomitentă a altor medicamente** antihipertensive sau a unor medicamente cu potențial de reducere a tensiunii (de exemplu antidepressive triciclice, barbiturice, fenotiazine), poate crește riscul de hipotensiune.

###### **Inhibitorii Enzimei de Conversie a angiotensinei (IECA), antagoniști ai angiotensinei II:**

Risc de scădere semnificativă a presiunii sanguine și/sau insuficiență renală la inițierea tratamentului cu inhibitori ai ECA la bolnavii cu depleție sodică preexistentă (mai ales la persoanele cu stenoză a arterei renale).

Dacă terapia diuretică deja administrată a produs depleție sodică, fie se va opri diureticul cu 3 zile înaintea începerii tratamentului cu inhibitori ai ECA, fie se va iniția terapia cu inhibitori de ECA cu o doză mică.

**Antiaritmice clasa I** (de exemplu chinidină, disopiramidă, lidocaină, fenitoină, flecainidă, propafenonă): Pot potența efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară și pot intensifica efectul inotrop pozitiv.

###### **Antiaritmice clasa III** (de exemplu amiodarona):

Pot potența efectul asupra timpului de conducere atrio-ventriculară.

**Medicamente antiaritmice care pot induce torsada vârfurilor** (din clasa IA, de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă și din clasa III, de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă): Hipopotasemia poate favoriza apariția torsadei vârfurilor.

**Medicamente non-antiaritmice care pot produce torsada vârfurilor** (astemizol, bepridil, eritromicină i.v., halofantrină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină): Hipopotasemia poate favoriza apariția torsadei vârfurilor.

**Medicamente parasimpatomimetice:**

Utilizarea concomitentă poate crește timpul de conducere atrio-ventriculară și riscul de bradicardie.

**Beta-blocante utilizate local** (de exemplu picături oftalmice pentru tratamentul glaucomului):

Pot intensifica efectele sistemice ale bisoprololului.

**Insulină și antidiabetice orale:**

Intensificarea efectului hipoglicemiant. Blocarea receptorilor adrenergici beta poate masca simptomele hipoglicemiei.

**Anestezice:**

Atenuarea tahicardiei reflexe și creșterea riscului de hipotensiune (pentru informații suplimentare referitoare la anestezia generală, vezi punctul 4.4.).

**Glicozide cardiotonice:**

Creșterea timpului de conducere atrio-ventriculară, reducerea frecvenței cardiace.

Dacă în timpul tratamentului cu Lodoz apare hipopotasemie și/sau hipomagneziemie, sensibilitatea miocardului la glicozidele cardiotonice poate crește, conducând la intensificarea efectului acestora și apariția reacțiilor adverse.

**Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS-uri):**

AINS-urile pot diminua efectul hipotensiv. La pacienții cu hipovolemie, administrarea concomitentă de AINS poate genera insuficiență renală acută.

**Beta-simpatomimetice** (de exemplu izoprenalină, dobutamină):

Asocierea cu bisoprololul poate reduce efectele ambelor medicamente.

**Simpatomimetice care acționează concomitent la nivelul receptorilor alfa și beta** (adrenalină, noradrenalină):

Asocierea cu bisoprololul poate amplifica efectele vasoconstrictoare mediate prin intermediul receptorilor alfa conducând la creșterea tensiunii arteriale și la claudicație intermitentă exacerbată.

Aceste interacțiuni sunt mai probabile la asocierea cu beta blocante neselective.

**Medicamente care cresc eliminarea potasiului** (de exemplu corticosteroizi, ACTH, carbenoxolonă, amfotericină B, furosemidă sau laxative):

Utilizarea concomitentă poate conduce la creșterea excreției de potasiu.

**Metildopa:**

Hemoliză datorită formării de anticorpi pentru hidroclorotiazidă a fost descrisă în cazuri izolate.

**Medicamente hipouricemiente:**

Efectul medicamentelor hipouricemiente poate fi diminuat la administrarea concomitentă de Lodoz.

**Colestiramină, colestipol:**

Reduc absorbția hidroclorotiazidei, substanță activă din Lodoz.

**Combinății de luat în considerare**

**Meflochină:**

Risc crescut de bradicardie.

**Corticosteroizi:**

Diminuarea efectului antihipertensiv (retenție hidro-salină indusă de corticosteroizi).

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Lodoz nu este recomandat în sarcină deoarece conține un diuretic tiazidic.

Bisoprololul are efecte farmacologice care pot fi dăunătoare pentru sarcină și/sau făt/nou-născut.

În general, blocantele receptorilor beta adrenergici, reduc perfuzia placentară, fapt asociat cu întârzierea creșterii, moarte intrauterină, avort sau naștere prematură.

La făt și la copilul nou-născut pot apărea reacții adverse (de exemplu hipoglicemie și bradicardie).

Dacă tratamentul cu blocantele receptorilor beta-adrenergici este necesar, se preferă utilizarea blocantelor beta 1 selective.

Diureticele pot produce ischemie fetoplacentară, cu risc consecutiv de apariție a hipotrofiei fetale.

Este posibil ca hidroclorotiazida să producă trombocitopenie la nou-născut.

### Alăptarea

Lodoz nu este recomandat femeilor care alăptează, deoarece este probabil ca bisoprololul să fie excretat în lapte, iar hidroclorotiazida se excretă în laptele matern în cantități minime.

Hidroclorotiazida poate inhiba secreția de lapte.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În general, Lodoz nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, în funcție de răspunsul individual al pacientului la tratament, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată. Trebuie să se țină cont de aceasta în special la începutul tratamentului, la schimbarea medicamentelor sau la asocierea cu alcoolul.

## 4.8 Reacții adverse

Frecvente ( $\geq 1\%$  dar  $< 10\%$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 0,1\%$  dar  $< 1\%$ ), rare ( $\geq 0,01\%$  dar  $< 0,1\%$ ), foarte rare ( $< 0,01\%$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

### **Tulburări hematologice și limfatice**

Rare: leucopenie, trombocitopenie

Foarte rare: agranulocitoză

### **Tulburări metabolice și de nutriție**

Mai puțin frecvente: scăderea apetitului, hiperglicemie și glucozurie, hiperuricemie, tulburări ale homeostaziei hidro-electrolitice (mai ales hipopotasemie și hiponatremie dar și hipomagneziemie, hipocloremie și hipercalemie)

Foarte rare: alcaloză metabolică

### **Tulburări psihice**

Mai puțin frecvente: tulburări de somn, depresie

Rare: coșmaruri, halucinații

### **Tulburări ale sistemului nervos**

Frecvente: amețeală\*, cefalee\*

### **Tulburări oculare**

Rare: hipolacrimație (atenție la pacienții cu lentile de contact), tulburări de vedere

Foarte rare: conjunctivită

### **Tulburări acustice și vestibulare**

Rare: tulburări de auz

### **Tulburări cardiace**

Mai puțin frecvente: bradicardie, tulburări de conducere AV, agravarea insuficienței cardiace preexistente

### **Tulburări vasculare**

Frecvente: parestezii și senzație de frig la extremități

Mai puțin frecvente: hipotensiune ortostatică

Rare: sincopă

### **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale**

Mai puțin frecvente: bronhospasm la pacienții cu astm bronșic sau obstrucții ale căilor respiratorii în antecedente

Rare: rinită alergică

Cu frecvență necunoscută: boală pulmonară interstițială.

### **Tulburări gastro-intestinale**

Frecvente: tulburări gastro-intestinale precum greață, vărsături, diaree, constipație

Mai puțin frecvente: dureri abdominale

Foarte rare: pancreatită

### **Tulburări hepatobiliare**

Rare: hepatită, icter

### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Rare: reacții de hipersensibilitate precum prurit, eritem în special la nivelul feței dar și în alte regiuni ale corpului, erupții cutanate, exantem fotoalergic, purpură, urticarie;

Foarte rare: alopecie, lupus eritematos cutanat.

Beta-blocantele pot provoca sau agrava psoriazisul sau pot induce un rash psoriaziform.

### **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

Mai puțin frecvente: astenie și crampe musculare

### **Tulburări ale aparatului genital și sânului**

Rare: tulburări ale potenței

### **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

Frecvente: oboseală\*

Mai puțin frecvente: astenie

Foarte rare: dureri ale pieptului

### **Investigații diagnostice**

Mai puțin frecvente: creștere a amilazelor, creștere reversibilă a creatininei serice și ureei, nivel crescut al trigliceridelor și colesterolului, glicozurie

Rare: creșterea enzimelor hepatice (ASAT, ALAT)

\* Aceste simptome apar mai ales la începutul tratamentului. Sunt în general ușoare și dispar adesea în 1-2 săptămâni.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Cele mai frecvente simptome ale supradozei de beta-blocante sunt: bradicardie, hipotensiune, bronhospasm, insuficiență cardiacă acută și hipoglicemie.

Există o variație interindividuală mare în ceea ce privește sensibilitatea la o doză unică ridicată de bisoprolol și este probabil ca pacienții cu insuficiență cardiacă să fie foarte sensibili.

Tabloul clinic în cazul supradozajului acut sau cronic cu hidroclorotiazidă este caracterizat prin pierdere crescută de lichide și electroliți. Cele mai frecvente semne sunt amețeală, greață, somnolență, hipovolemie, hipotensiune, hipopotasemie.

### Abordare terapeutică

În general, dacă se produce supradozarea, se recomandă întreruperea tratamentului cu Lodoz și tratament de suport și simptomatic.

Date limitate sugerează faptul că bisoprololul este greu dializabil.

Gradul în care hidroclorotiazida poate fi eliminată prin hemodializă nu a fost stabilit.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: beta-blocante, beta-blocante selective și tiazide, codul ATC: C07BB07

Studiile clinice au arătat că efectele antihipertensive ale acestor substanțe sunt aditive, demonstrându-se eficacitatea celei mai mici doze (2,5 mg/6,25 mg) în tratarea cazurilor de hipertensiune esențială ușoară sau moderată.

Efectele farmacodinamice, inclusiv hipopotasemia (pentru hidroclorotiazidă) și bradicardia, astenia și cefaleea (pentru bisoprolol) sunt proporționale cu doza.

Combinarea ambelor substanțe la un sfert/jumătate (2,5 mg/6,25 mg) față de dozele utilizate în monoterapie are ca scop reducerea acestor efecte.

Bisoprololul este un  $\beta_1$ - blocant înalt selectiv al adrenoreceptorilor fără activitate simpatomimetică intrinsecă și fără o activitate de stabilizare membranară semnificativă.

Ca și în cazul altor medicamente blocante de receptori  $\beta_1$ , mecanismul efectului antihipertensiv al bisoprololului nu este pe deplin cunoscut. Oricum, s-a demonstrat că medicamentul determină o scădere accentuată a reninei plasmatică și o reducere a frecvenței cardiace.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic cu acțiune antihipertensivă. Efectul diuretic se datorează inhibării transportului activ al  $\text{Na}^+$  din tubii renali în sânge, scăzând astfel reabsorbția  $\text{Na}^+$ .

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### *Bisoprolol*

Absorbție:  $T_{\max}$  variază între 1-4 ore.

Biodisponibilitatea este mare (88%); extracția la primul pasaj hepatic este foarte mică; absorbția nu este afectată de prezența alimentelor. Cinetica este liniară la doze cuprinse între 5-40 mg.

Distribuție: Legarea de proteinele plasmatică este de 30%, iar volumul de distribuție este mare (aproximativ 3 L/kg).

Biotransformare: 40% din doza de bisoprolol este metabolizată în ficat. Metaboliții sunt inactivi.

Eliminare: Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 11 ore.

Clearance-ul renal și cel hepatic sunt oarecum comparabile, circa jumătate dintr-o doză



(netransformată) împreună cu metaboliții eliminându-se prin urină. Clearance-ul total este de aproximativ 15 l/h.

#### *Hidroclorotiazidă*

Absorbție: Biodisponibilitatea hidroclorotiazidei variază de la un subiect la altul între 60 - 80%.

Tmax variază și el între 1,5-5 ore (cu o medie de aproximativ 4 ore).

Distribuție: Legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de 40%.

Eliminare: Hidroclorotiazida nu se metabolizează și se elimină aproape în totalitate sub formă neschimbată prin filtrare glomerulară și secreție activă tubulară. T1/2 terminal pentru hidroclorotiazidă este de aproximativ 8 ore.

Clearance-ul renal este redus și timpul de înjumătățire este prelungit la bolnavii cu insuficiență renală și/sau cardiacă. Aceleași modificări apar și la vârstnici, unde se observă și o creștere a Cmax. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară și este excretată în laptele matern.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Conform testelor preclinice standard de toxicitate, s-a demonstrat că atât bisoprololul cât și hidroclorotiazida nu sunt periculoase pentru specia umană (teste de toxicitate pe termen lung, mutagenicitate, genotoxicitate și potențial carcinogen). Ca și în cazul altor beta-blocante, dozele mari de bisoprolol administrate la animalele de laborator au avut efecte toxice asupra mamei (scăderea aportului alimentar și a greutateii corporale) și asupra embrionului sau fătului (scăderea greutateii corporale, dezvoltare fizică întârziată până la sfârșitul alăptării). Atât bisoprololul cât și hidroclorotiazida nu sunt teratogene. Nu s-a raportat o creștere a toxicității la administrarea combinată a ambelor componente.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Lodoz 2,5 mg/6,25 mg comprimate filmate*

Nucleu:

- Stearat de magneziu
- Crospovidonă
- Amidon de porumb
- Amidon de porumb pregelatinizat
- Celuloză microcristalină
- Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Film (Opadry Yellow):

- Polisorbat 80
- Oxid galben de fer (E 172)
- Macrogol 400
- Dioxid de titan (E 171)
- Hipromeloză 2910/3
- Hipromeloză 2910/6

*Lodoz 5 mg/6,25 mg comprimate filmate*

Nucleu:

- Stearat de magneziu
- Dioxid de siliciu coloidal anhidru
- Amidon de porumb
- Celuloză microcristalină
- Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Film (Opadry Pink):

- Polisorbat 80
- Oxid galben de fer (E 172)
- Oxid roșu de fer (E 172)
- Macrogol 400

Dioxid de titan (E 171)  
Hipromeloză 2910/3  
Hipromeloză 2910/5

*Lodoz 10 mg/6,25 mg comprimate filmate*

Nucleu:

Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Amidon de porumb  
Celuloză microcristalină  
Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Film (Opadry White):

Polisorbat 80  
Macrogol 400  
Dioxid de titan (E 171)  
Hipromeloză 2910/3  
Hipromeloză 2910/5

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PP/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 1 blister din PVC/Al cu 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Romania SRL  
Str. Gara Herăstrău Nr. 4D, Clădirea C, Etaj 6  
Sector 2, 020334 București, România  
Tel: +40 21 319 8850  
Fax: +40 21 319 8848

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9841/2017/01-02-03

9842/2017/01-02-03

9843/2017/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2017.

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie, 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .