

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orloc Comp 5 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Orloc Comp 10 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5,0 mg bisoprololihemifumaraattia (vastaten 4,3 mg bisoprololia) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia tai 10,0 mg bisoprololihemifumaraattia (vastaten 8,6 mg bisoprololia) ja 25,0 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

5 mg/12,5 mg tabletti: Vaaleanpunainen tai punainen, pyöreä, molemmin puolin kupera ja jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti. Toisella puolella merkintä ”B-H” ja toisella puolella ”5-12”.

10 mg/25 mg tabletti: Punainen, pyöreä, molemmin puolin kupera ja jakourteellinen, kalvopäällysteinen tabletti. Toisella puolella merkintä ”B-H” ja toisella puolella ”10-25”.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenpainetauti potilailla, joille yhdistelmähoito on tarkoituksenmukaista ja monoterapia ei ole riittävän tehokas.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annos sovitetaan yksilöllisesti.

Verenpainetaudin hoito aloitetaan 5 mg/12,5 mg:n vuorokausiannoksella aamuisin. Hoitovasteen mukaan annosta voidaan nostaa 10 mg/25 mg:aan aamuisin.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten lievässä tai keskivaikeassa vajaatoiminnassa Orloc Comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg tablettien hydroklooritiatsidikomponentin eliminaatio heikkenee, jolloin voi olla parempi käyttää pienempää annosvahvuutta (Orloc Comp 5 mg/12,5 mg). Valmiste ei sovi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Läkkäät potilaat

Ikääntyminen sinällään ei vaikuta annostukseen.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä lapsilla ei ole kokemuksia ja sen vuoksi Orloc Comp -tabletteja ei suositella alle 12-vuotiaille.

Antotapa

Tabletti nautitaan riittävän nestemäärän (esim. lasillinen vettä) kera yleensä kerran vuorokaudessa. Ruoka ei vaikuta tablettien imeytymiseen. Hoitoa ei yleensä pidä lopettaa yhtäkkisesti (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys muille tiatsideille tai sulfonamideille (ristiallergiat)
- Hoitamaton sydämen vajaatoiminta
- Akuutti sydämen vajaatoiminta tai sydämen vajaatoiminnan dekompensoitumiskohtaus, joka vaatii laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa
- Sydänperäinen sokki
- II–III asteen eteis-kammiokatkos, jos ei ole sydämentahdistinta
- Sairas sinus -oireyhtymä
- Sinus-eteiskatkos
- Oireinen bradykardia (< 60/min) tai hypotensio (systolinen RR < 100 mmHg)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, johon liittyy oliguria tai anuria (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min ja/tai seerumin kreatiniini yli 18 mikrog/ml)
- Akuutti munuaiskerästulehdus
- Vaikea maksan vajaatoiminta (kooma tai prekooma)
- Hoitoon huonosti reagoiva hypokalemia
- Vaikea hyponatremia
- Hyperkalsemia
- Hoitamaton feokromosytooma
- Vaikea keuhkoastma tai vaikea keuhkoastmatauti
- Myöhäisvaiheen vaikeaoireinen ahtauttava perifeerinen verenkiertotauti tai vaikea-asteinen Raynaud'n oireyhtymä
- Metabolinen asidoosi
- Yhteiskäyttö floktafeniinin tai sultopridin kanssa (ks. kohta 4.5)
- Imetys (ks. kohta 4.6)
- Kihti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bisoprololihoitoa ei saa keskeyttää yhtäkkiä, vaan se on lopetettava asteittain annosta pienentäen esimerkiksi yhden tai kahden viikon kuluessa. Äkillinen hoidon lopettaminen altistaa potilaat *angina pectorikselle*, rytmihäiriöille tai akuutille sairauden pahenemiselle etenkin niillä potilailla, jotka sairastavat iskeemistä sydänsairautta.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Orloc Comp 5 mg/12,5 mg tai 10 mg/25 mg -valmistetta seuraavien tilojen yhteydessä:

- Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja varmistuttava siitä, että potilaalla on asianmukainen lääkitys sekä kompensoitu tilanne. Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito tulee aloittaa pelkällä bisoprololivalmisteella käyttäen erityistä titrausvaihetta.

- Diabetes mellitus, jossa verensokeriarvoissa saattaa esiintyä suurta vaihtelua; hypoglykemian oireet saattavat peittyä. Beetasalpaus voi myös hidastaa insuliinin aiheuttaman hypoglykemian korjautumista. Nämä ilmiöt ovat beeta₁-selektiivisillä salpaajilla yleensä lievempiä kuin epäselektiivisillä. Valmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi voi heikentää glukoosinsietoa.
- Tiukka paasto
- Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos
- Vasospastista *angina pectorista* (*Prinzmetal*in *angina*) sairastavia potilaita on hoidettava harkiten beetasalpaajilla. Beetasalpaajien on kuvattu aiheuttaneen *angina pectoris* -kohtauksia näillä potilailla.
- Ahtauttava perifeerinen verenkiertotauti (oireet saattavat pahentua etenkin hoidon alussa)
- Hypovolemia
- Maksan heikentynyt toiminta.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän (tyvisolusyövän ja okasolusyövän) riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Vaikka bisoprololi ei salpaakaan merkittävästi beeta₂-reseptoreita, keuhkoastmaa tai muun kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta sairastavien potilaiden tilaa on seurattava bisoprololilääkityksen aikana ja tarvittaessa tehostettava keuhkoputkia laajentavaa lääkitystä. Oireiden pahenemista saattaa esiintyä etenkin hoidon alussa. Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastus saattaa lisääntyä astmaattisilla potilailla ja siitä syystä beeta-2-stimulanttien annosta voi olla tarpeen lisätä.

Perifeeristä verenkiertohäiriötä (*ASO* ja *claudicatio intermittens*) sairastavia potilaita on hoidettava bisoprololilla varoen. Oireet voivat verenpaineen laskun vuoksi voimistua hoidon alkuvaiheessa. Muutokset vaskulaaritonuksessa ovat vähäisiä beeta₁-selektiivisyyden ansiosta.

Hydroklooritiatsidikomponentista johtuen Orloc Comp -tablettien pitkäaikainen, jatkuva käyttö voi aiheuttaa neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriötä. Tästä syystä seerumin elektrolyyttitasapainoa on syytä seurata hypokalemian, hyponatremian, hypomagneemian, hypokloremian ja hyperkalsemian välttämiseksi. Hypokalemia edistää vaikeiden rytmihäiriöiden, erityisesti *torsades de pointesin* kehittymistä, joka saattaa johtaa kuolemaan.

Orloc Comp -hoidon aikana tulee seurata säännöllisesti seuraavia arvoja: seerumin elektrolyytit (erityisesti kalium, natrium ja kalsium), kreatiniini, urea, seerumin lipidit (kolesteroli ja triglyseridit), virtsahappo sekä verensokeri.

Metabolinen alkaloosi saattaa pahentua neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöiden vuoksi.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erityistä munuaisten kautta, joten niitä ei tule käyttää, jos potilaalla on hyperkalsemia.

Hydroklooritiatsidi hidastaa virtsahapon poistumista, mikä saattaa altistaa potilaan hyperurikemialle tai kihdille.

Bisoprololi saattaa peittää tyreotoksikoosin oireita.

Jos bisoprololilla hoidetaan feokromosytooman oireita, potilaalla tulee olla myös alfasalpaus.

Beetasalpaajia (esim. bisoprololia) saa määrätä potilaille, joilla on psoriaasi tai joiden suvussa on esiintynyt psoriaasia, vasta huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen.

Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa valoyliherkkyysoireita sekä pahentaa punahukan ihomanifestaatioita. Mikäli valonyliherkkyysoireita ilmenee, on suositeltavaa suojata altistuneet alueet auringolta tai keinotekoiselta UVA-valolta. Vakavissa tapauksissa hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Siedätyshoito: Muiden beetasalpaajien tavoin myös bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että anafylaktisten reaktioiden voimakkuutta. Adrenaliinihoito ei beetasalpaajahoidon aikana aina tuota haluttua terapeuttista vaikutusta.

Bisoprololilla voi olla yhteisvaikutuksia yleisanestesian aikana käytettyjen muiden lääkkeiden kanssa. Anestesia- ja analgeesia-aineille on ilmoitettava potilaan bisoprololihoidosta (ks. kohta 4.5). Mikäli beetasalpaajalääkitys joudutaan lopettamaan ennen leikkausta, tulisi beetasalpaajien lopettamisen tapahtua vähitellen ja hoidon loppua viimeistään 48 tuntia ennen anestesian alkua.

Sappikivipotilailla on kuvattu akuuttia sappirakkotulehdusta.

Bisoprololi voi vähentää kyynelnesteen eritystä ja kuivattaa silmiä (tästä on syytä mainita piilolinssien käyttäjille).

I.v. verapamiilia ei pidä antaa beetasalpaajia käyttäville potilaille.

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma:

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita, jotka tyypillisesti ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkehoidon aloittamisesta, ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on keskeyttää hydroklooritiatsidihoito mahdollisimman nopeasti. Pikaista lääkehoitoa tai leikkaustoimenpiteitä voidaan harkita, jos silmänsisäinen paine pysyy hallitsemattomana. Akuutin ahdaskulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät:

- Floktafeniini: beetasalpaajat voivat estää kompensatorisen reaktion verenpaineen laskulle tai sokille, jonka floktafeniini voi aiheuttaa.
- Sultopridi: yhteiskäyttö bisoprololin kanssa voi aiheuttaa potilaalle kammioperäisiä rytmihäiriöitä.

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella:

- Kalsiuminestäjät: fenyylialkyyliamiinijohdokset, kuten verapamiili, ja bentsodiatsepiinijohdokset, kuten diltiatseemi: negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteiskammiojohtumiseen. Suonensisäisesti annettu verapamiili voi aiheuttaa vakavan hypotension ja eteiskammiokatkoksen potilaille, joilla on beetasalpaajahoido.
- Keskushermostoon vaikuttavat, verenpainetta alentavat valmisteet (esim. klonidiini, metyyliidopa, guanfansiini, moksonidiini, rilmenidiini): keskushermostoon vaikuttavien, verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi aiheuttaa liiallista sydämen sykkeen hidastumista ja minuuttitilavuuden pientymistä sekä vasodilataatiota. Tällaisen lääkehoidon äkillinen keskeyttäminen voi lisätä rebound-

hypertension riskiä.

- Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO-B:n estäjiä lukuun ottamatta): beetasalpaajien verenpainetta laskevan vaikutuksen voimistuminen mutta myös hypertensiivisen kriisin riski.
- Litium: Orloc Comp 5 mg/12,5 mg tai 10 mg/25 mg -valmisteen käyttö samanaikaisesti litiumin kanssa voimistaa litiumin kardiotoksista ja neurotoksista vaikutusta vähentämällä litiumin erittymistä.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää varoen:

- Kalsiuminestäjät: dihydropyridiini johdannaiset (esim. nifedipiini): samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kammion pumppauskyky voi heiketä entisestään.
- Muiden verenpainelääkkeiden sekä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit, fentiatsiinit, baklofeeni, titsanidiini tai amifostiini): samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa saattaa voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta.
- ACE:n estäjät sekä angiotensiini II antagonistit: verenpaineen liiallisen alenemisen ja/tai munuaisten akuutin vajaatoiminnan vaara hoidon alkuvaiheessa potilailla, joilla on natriumvaje (erityisesti potilailla, joilla on munuaisvaltimostenosi). Jos aiempi diureettihoito on aiheuttanut natriumvajeen, tulee diureettihoito lopettaa kolme vuorokautta ennen hoidon aloittamista ACE:n estäjällä, tai hoito ACE:n estäjällä on aloitettava pienellä annoksella.
- Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): vaikutus eteis-kammiojohtumiseen saattaa voimistua.
- Ryhmän I rytmihäiriölääkkeet (esim. disopyramidi, kinidiini): vaikutus eteis-kammiojohtumiseen sekä negatiivinen inotrooppinen vaikutus saattavat voimistua.
- Parasymptomimeetit (kuten takriini tai donepetsiili, neostigmiini tai pyridostigmiini, pilokarpiini tai fysostigmiini): samanaikainen käyttö saattaa pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa ja lisätä bradykardian riskiä.
- Rytmihäiriölääkkeet, jotka voivat aiheuttaa torsades de pointesia: hypokalemia voi edistää torsades de pointesin esiintymistä.
- Muut kuin rytmihäiriölääkkeet, jotka voivat aiheuttaa torsades de pointesin esiintymistä: Hypokalemia voi edistää torsades de pointesin esiintymistä.
- Hydroklooritiatsidin mahdollisesti aiheuttama hypokalemia saattaa myös lisätä rytmihäiriöiden riskiä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa käytettäessä.
- Paikalliset beetasalpaajat, esim. glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat, voivat voimistaa bisoprololin systeemistä vaikutusta.
- Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: verensokeria laskevan vaikutuksen voimistuminen. β -adrenoreseptorien salpaus saattaa naamioda hypoglykemian oireet (ks. kohta 4.4). Hydroklooritiatsidi voi heikentää oraalisten diabeteslääkkeiden tehoa.
- Anesteetit: reflektorisen takykardian heikkeneminen ja hypotensioriskin suureneminen. Beetasalpausten jatkaminen anestesian aikana kuitenkin vähentää rytmihäiriöriskiä induktion ja intubaation aikana (ks. kohta 4.4).
- Digitalisglykosidit: eteis-kammiojohtumisajan piteneminen, sydämen sykkeen hidastuminen. Jos potilaalle kehittyy Orloc Comp 5 mg/12,5 mg tai 10 mg/25 mg -hoidon aikana hypokalemia ja/tai hypomagnesemia, sydänlihaksen herkkyys sydänglykosideille voi lisääntyä, jolloin niiden vaikutus ja mahdolliset haittavaikutukset voivat voimistua.
- Sympatomimeettien, kuten adrenaliinin, vaikutukset voivat heikentyä. Akuuttitilanteiden, esim. anafylaktisen sokin hoidossa saatetaan tarvita tavallista suurempia sympatomimeettiannoksia.
- Beetasympatomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini): samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi vähentää molempien lääkkeiden vaikutusta.
- Sekä beeta- että alfa-adrenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi johtaa verenpaineen nousuun. Nämä haittavaikutukset ovat todennäköisempiä ei-selektiivisten beetasalpaajien käytön yhteydessä.
- Kaliumkatoa aiheuttavien lääkevalmisteiden (esim. kortikosteroidit, kortikotropiini, β_2 -agonistit (esim. salbutamoli), karbenoksoloni, amfoterisiini ja reboksetiini): samanaikainen käyttö saattaa lisätä kaliumhukkaa.
- Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) voivat heikentää verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tämä on syytä huomioida etenkin hoidon alkuvaiheessa annostitruuksen aikana. Jos

potilaalle kehittyy hypovolemia, voi samanaikainen tulehduskipulääkkeiden käyttö johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan. Suurina annoksina salisylaattien keskushermostotoksisuus voi voimistua.

- Metyylidopa: yksittäistapauksissa on kuvattu hydroklooritiatsidivasta-ainemuodostuksesta johtuvaa hemolyyysiä.
- Virtsahappopitoisuutta pienentävien lääkkeiden vaikutus saattaa heikentyä samanaikaisen Orloc Comp -hoidon aikana.
- Ergotamiinijohdokset ja beetasalpaajat voivat altistaa perifeerisille verenkiertohäiriöille yhteiskäytössä.
- Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, fluorourasiili, metotreksaatti): luuydintoksisuus saattaa lisääntyä.
- Rifampisiini on voimakas maksaentsyymi-induktori ja se saattaa nopeuttaa bisoprololin metaboliaa. Tällä on harvoin kliinistä merkitystä.
- Kolestyramiini ja kolestipoli vähentävät Orloc Comp -valmisteiden hydroklooritiatsidikomponentin imeytymistä.
- Hydroklooritiatsidin mahdollisesti aiheuttama hypokalemia saattaa tehostaa kompetitiivisten lihasrelaksanttien vaikutusta.
- Karbamatsepiini ja trimetopriimi saattavat lisätä hydroklooritiatsidin hyponatremista vaikutusta.
- Allopurinolin ja tetrasykliinien toksisuus saattaa lisääntyä tiatsidien vaikutuksesta.
- Posturaalinen hypotensio saattaa voimistua käytettäessä tiatsideja yhdessä alkoholin, barbituraattien tai opioidien kanssa.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää harkiten:

- Meflokiini: bradykardiariskin suureneminen.
- Kortikosteroidit: alentunut verenpainetta laskeva vaikutus.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololi: Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Yleisesti voidaan sanoa, että beeta-adrenoreseptorisalpaajat heikentävät istukan läpivirtausta, mikä voi aiheuttaa sikiön kasvun hidastumista, sikiön kuoleman, keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen. Haittavaikutuksia (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voi ilmetä sikiössä tai vastasyntyneessä. Jos beeta-adrenoreseptorisalpaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta-1-selektiivisiä salpaajia.

Hydroklooritiatsidi: Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, on olemassa vain vähän kokemusta. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriötä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman, että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Orloc Comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Orloc Comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -valmisteilla on vähän tai ei ollenkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Lääkkeen aiheuttamat reaktiot saattavat kuitenkin vaihdella yksilöllisesti, ajokyky tai koneiden käyttökyky saattaa heiketä. Tämä on huomioitava erityisesti hoidon alussa, lääkitystä muutettaessa tai alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu bisoprololin käytön yhteydessä verenpaine- ja sepelvaltimotautipotilailla. Useimmat haittavaikutuksista ilmenevät hoidon alussa ja lievittyvät tai häviävät hoidon jatkuessa.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos			Autoimmuuni hemolyysi, trombositopenia, leukopenia, aplastinen anemia	Agranulosytoosi	
Immuunijärjestelmä			Anafylaksia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia, hyperurikemia, neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt (erityisesti hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypokloremia ja hyperkalsemia)	Heikentynyt glukoosinsieto, hypokloreeminen alkaloosi, ruokahaluttomuus	Triglyseridien kohoaminen, kokonaiskolesterolin kohoaminen, HDL-kolesterolin lasku, kihti	Metabolinen alkaloosi	
Hermosto	Huimaus*,		Parestesia,		

	päänsärky*		pyörtyminen		
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt, masennus	Painajaiset, hallusinaatiot		
Silmät			Vähentynyt kyynelnesteen erityys (huomioitava potilailla, jotka käyttävät piilolinsejä), näköhäiriöt, värinäön häiriöt (keltaisena näkeminen)	Konjunktiviitti	Suonikalvon effuusio, ahdaskulma-glaukooman akutisoituminen
Kuulo ja tasapainoelin			Kuulon alenema, kuulohäiriöt		
Sydän		Bradykardia, eteis-kammiojohtumishäiriöt, sydämen vajaatoiminnan paheneminen	Rintakipu		
Verisuonisto	Raajojen kylmyys tai tunnottomuus	Ortostaattinen hypotensio	Vaskuliitit		
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		Bronkospasmi (astmaatikoilla ja muilla potilailla, joilla on obstruktiivinen keuhkosairaus)	Allerginen nuha, äkillinen keuhkoödeema, pneumoniitti		
Ruuansulatuselimistö	Maha-suolikanavan vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli	Koliikki, vatsavaivat, pankreatiitti			
Maksa ja sappi			Hepatiitti, sappirakon tulehdus, kolestaattinen keltaisuus, maksaentsyymiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen		
Iho ja ihonalainen kudος			Yliherkkyysreaktiot, kuten kutina, punoitus, ihottumat, valoyliherkkyysreaktiot, purppura ja urtikaria, punajäkälä, Stevens-Johnsonin oireyhtymä,	Alopesia, ihon lupus erythematosus, beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityypistä	

			toksinen epidermaalinen nekrolyysi	ihottumaa	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashyökköus ja suonenveto, nivel- ja lihassäryt, lihaskouristukset			
Munuaiset ja virtsatiet			Interstitiaalinen nefriitti, uraattikivet, munuaisten vajaatoiminta		
Sukupuolielimet ja rinnat			Potenssihäiriöt		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, uupumus*	Voimattomuus		Rintakipu	
Tutkimukset	Kohonneet triglyseridi- ja kolesteroliarvot, glukosuria	Amylaasiarvon kohoaminen, seerumin kreatiniini- ja urea-arvojen palautuva nousu			

* Näitä oireita esiintyy erityisesti hoidon alussa. Ne ovat yleensä lieviä ja häviävät usein 1-2 viikon kuluessa.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yleisimpiä odotettavissa olevia beetasalpaajan yliannostuksen oireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydämen vajaatoiminta, hypoglykemia, hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreminen alkaloosi. Elektrolyyttihäiriöt voivat ilmetä uneliaisuutena tai koomana. Herkkyys yksittäiselle korkealle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti ja potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta, ovat todennäköisesti erittäin herkkiä.

Hydroklooritiatsidin akuutin tai kroonisen yliannostuksen klininen kuva määräytyy menetetyin neste- ja elektrolyyttimäärän mukaan. Yleisimmät oireet ovat huimaus, pahoinvointi, uneliaisuus, hypovolemia, hypotensio ja hypokalemia.

Hoito

Yliannostustapauksissa Orloc Comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa.

Jos yliannoksen nauttimisesta on lyhyt aika, voidaan harkita mahahuuhtelua, mutta tämä ei saa hidastaa aktiivihiihen antoa. Syketaajuutta, verenpainetta, verensokeritasoa, elektrolyyttejä, happo-emästasapainoa ja potilaan kliinistä tilannetta seurataan. Verenpaineen laskua korjataan nesteytyksellä ja vasopressoreilla. Bradykardiaa hoidetaan atropiinilla, isoprenaliinilla tai väliaikaisella tahdistuksella. Muilta osin hoito on oireenmukaista.

Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetasalpaajat, selektiiviset beetasalpaajat ja tiatsidit. ATC-koodi: C07BB07.

Bisoprololi on kompetitiivinen, beeta₁-selektiivinen adrenerginen antagonistin ilman osittaista agonisti- (ISA) tai membraaneja stabilisoivaa vaikutusta. Sydämessä sinussolmukkeeseen toimintasykli ja palautumisaika pitenevät samoin kuin AV-solmukkeeseen palautumisaika ja AH-intervalli - nämä ovat puhtaita luokan II antiarytmogeenisiä vaikutuksia ja verrannollisia propranololin vaikutuksiin. Bisoprololi muuttaa hemodynamiikkaa hidastamalla sydämen syketaajuutta (negatiivinen kronotrooppinen vaikutus) sympaattisen stimulaation aikana, mikä vaskulaaritonuksen säilyessä muuttumattomana (merkityksetön tai puuttuva vaikutus vasodilatoiviin vaskulaarisin beeta₂-reseptoreihin) johtaa sydämen minuuttitilavuuden ja verenpaineen laskuun. Ejektiofraktio tai PEP/LVET eivät merkittävästi muutu. Negatiivinen inotrooppinen vaikutus on vähäinen. Systolinen funktio säilyy ja diastolinen funktio paranee vasemman kammion hypertrofiasta kärsivillä verenpainepotilailla, kun pitkäaikaiskäytössä kammioseinämiä massa ja paksuus pienenevät. Lyhytaikaisessa käytössä bisoprololi heikentää munuaisperfuusiota, glomerulusfiltraatiota ja natriureesia sekä vähentää jonkin verran virtsan määrää. Pitkäaikaiskäytössä nämä ilmiöt ovat palautuvia. Bisoprololi alentaa muiden beeta₁-selektiivisten salpaajien tavoin plasman reniinipitoisuutta. Tämä on osoitettu myös käytettäessä bisoprololia diureetti- tai ACE-estäjähoitoon aikana, jotka muuten pyrkisivät nostamaan plasman reniinipitoisuutta.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureettien prototyyppi ja se on ollut kliinisessä käytössä 50-luvun lopulta. Vaikutuskohde on Na⁺-Cl⁻-symportteri distaalissa tubuluksessa, jossa kloridin reabsorptio ja samalla natriumin reabsorptio pysähtyvät. Koska yli 90 % glomerulussuodoksen natriumista reabsorptoituu ennen distaalista tubulusta, hydroklooritiatsidi voi lisätä natriureesia vain noin 5 % suodattuneesta määrästä. Tämä on hydroklooritiatsidin keskeisin verenpaineeseen vaikuttava mekanismi. Hydroklooritiatsidi on myös heikko hiilihappoanhydraasin estäjä ja näin se lisää HCO₃⁻ ja fosfaatin eritystä. Hydroklooritiatsidi lisää hoidon alussa virtsahaponeritystä mutta jatkuvassa käytössä tämä vaikutus kääntyy päinvastaiseksi. Hydroklooritiatsidi lisää kaliumin ja hapon eritystä, mikä johtuu lisääntyneestä natriumpitoisuudesta distaalissa tubuluksessa. Hydroklooritiatsidi vähentää kalsiumin eritystä tehostamalla sen reabsorptiota. Se myös lisää magnesiumin eritystä tuntemattomalla mekanismilla. Hydroklooritiatsidi vähentää munuais-suodoksen määrää ja pienentää solunulkoisen nesteen tilavuutta. Se heikentää verisuonten supistumisvastetta, laajentaa jonkin verran verisuonia ja vähentää näin verenvirtauksen ääreisvastusta.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja

8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten ($\sim 25\,000$ mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella ($\sim 100\,000$ mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Bisoprololi on rasvaliukoinen beetasalpaaja ja se imeytyy lähes täydellisesti. Sen biologinen hyötyosuus on 90 % ja alkureitin metabolia vähäinen. Yksilöiden väliset erot plasmapitoisuuksissa ovat pienet. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen. Noin 30 % bisoprololista sitoutuu plasman proteiineihin. Farmakokineetiikka on lineaarinen ohjeellisilla annostasoilla. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa ja se on 5 mg:n tableteilla 20–25 ng/ml ja 10 mg:n tableteilla 40–50 ng/ml. Jatkuvassa käytössä bisoprololi ei merkittävästi kumuloidu. Bisoprololi jakautuu useimpiin kudoksiin, läpäisee veri-aivoesteen sekä istukan ja sen jakautumistilavuus on noin 3 l/kg. Eliminaation puoliintumisaika on 10–12 tuntia, mikä mahdollistaa kerran vuorokaudessa annostelun. Puolet bisoprololista erittyy muuttumattomana munuaisten kautta (2/3 glomerulusfiltraatio ja 1/3 aktiivinen tubulaarinen orgaanisten kationien sekreetio) virtsaan ja toinen puoli metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka myös erittyvät munuaisten kautta virtsaan. Ulosteeseen kertyy alle 2 % annoksesta. Oksidatiiviseen metaboliaan osallistuvat CYP3A (28 % kokonaispuhdistumasta) ja CYP2D6 (7 % kokonaispuhdistumasta). CYP2D6:n geneettisellä polymorfismilla ei ole kliinistä merkitystä bisoprololin eliminaatiossa. Vaihtoehtoisten eliminaatioreittien ansiosta maksaentsyymi-induktio tai -inhibitio ei merkittävästi vaikuta bisoprololin eliminaatioon. Bisoprololin enantiomeerien farmakokineettiset ominaisuudet eivät eroa toisistaan käytännössä. Ikääntyminen ei vaikuta bisoprololin farmakokineetiikkaan. Bisoprololin farmakokineetiikkaa lapsilla ei tunneta. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa bisoprololin imeytyminen hidastuu ja eliminaation puoliintumisaika pitenee noin puolitoistakertaiseksi. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (hemodialyysipotilaat) eliminaation puoliintumisaika voi kaksinkertaistua.

Hydroklooritiatsidi imeytyy suun kautta nautittuna lähes täydellisesti ja sen biologinen hyötyosuus on 65–70 %. Imeytyminen tapahtuu pohjukais- ja ohutsuolessa. Ruokailu ei vaikuta imeytymiseen. Antikolinergiset lääkkeet parantavat imeytymistä hidastamalla suoliston motiliteettia. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Plasman proteiineihin sitoutumisaste 40–60 %. Jakautumistilavuus on 1–3 l/kg. Terveellä ihmisellä hydroklooritiatsidi erittyy yli 95 % prosenttisesti muuttumattomana munuaisten kautta. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan ja sen pitoisuus lapsivedessä ylittää äidin plasmapitoisuuden. Äidinmaitoon hydroklooritiatsidi erittyy huonosti. Hydroklooritiatsidilla on kaksivaiheinen eliminaatiokineetiikka - 1. vaiheen puoliintumisaika on noin 2,5 tuntia ja 2. vaiheen 8–12 tuntia. Eliminaatio tapahtuu munuaisten kautta (aktiivinen sekreetio) ja maksametabolialla ei ole. Munuaisten vajaatoiminnassa eliminaation puoliintumisaika kasvaa. Jos kreatiiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, hydroklooritiatsidi voi kumuloidua ja toisaalta sen teho heikkenee merkittävästi - lääkkeen on päästävä tubulukseen vaikuttaakseen. Diureettinen vaikutus alkaa noin 2 tunnissa, on huipussaan 3–4 tunnissa ja kestää 6–12 tuntia. Verenpainetta alentava vaikutus kehittyy 3–4 vrk:ssa ja se kestää noin viikon lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuuskokeissa ei ole tullut esille kliinisesti merkittäviä tai palautumattomia elinvaurioita. Bisoprololi ja hydroklooritiatsidi eivät vaikuta fertiiliteettiin eivätkä ole mutageenisia, karsinogeenisiä tai teratogeenisiä yhdisteitä. Yhteiskäytössä potensioituvia vaikutuksia ei ole osoitettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Selluloosa, mikrokiteinen
Tärkkelys, esigelatinoitu
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Dimetikoni 350
Makrogolit
Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC/Alumiini -läpipainopakkaus; 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg/12,5 mg tabletti: 16739
10 mg/25 mg tabletti: 16740

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orloc Comp 5 mg/12,5 mg filmdragerad tablett

Orloc Comp 10 mg/25 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5,0 mg bisoprololhemifumarat (motsvarande 4,3 mg bisoprolol) och 12,5 mg hydroklortiazid eller 10,0 mg bisoprololhemifumarat (motsvarande 8,6 mg bisoprolol) och 25,0 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

5 mg/12,5 mg tablett: Rosa eller röd, rund, filmdragerad tablett med brytskåra, som är konvex på båda sidorna. Ena sidan är märkt "B-H" och den andra "5-12".

10 mg/25 mg tablett: Röd, rund, filmdragerad tablett med brytskåra, som är konvex på båda sidorna. Ena sidan är märkt "B-H" och den andra "10-25".

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Högt blodtryck hos patienter, för vilka kombinationsbehandling är tillämpligt och monoterapi inte är tillräckligt effektivt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Dosen justeras individuellt.

Behandlingen av högt blodtryck inleds med en dygnsdos på 5 mg/12,5 mg som intas på morgonen. Dosen kan höjas till en dos på 10 mg/25 mg som intas på morgonen, i enlighet med behandlingssvaret.

Njursvikt

Vid mild eller medelsvår njursvikt försvagas elimineringen av hydroklortiazidkomponenten i Orloc Comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg tablettarna, varvid det kan vara bättre att använda en mindre dosstyrka (Orloc Comp 5 mg/12,5 mg). Preparatet lämpar sig inte för patienter som lider av svår njursvikt (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Äldre patienter

Åldrandet i sig påverkar inte doseringen.

Pediatrik population

Erfarenhet saknas av användning av bisoprolol hos barn, och därför rekommenderas Orloc Comp-tabletter inte för barn under 12 år.

Administreringssätt

Tabletten intas med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten), vanligtvis en gång per dygn. Föda påverkar inte absorptionen av tabletterna. Behandlingen ska vanligtvis inte avbrytas plötsligt (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot andra tiazider eller sulfonamider (korsallergier)
- Obehandlad hjärtsvikt
- Akut hjärtsvikt eller dekompressionsattack som kräver intravenös inotropisk behandling
- Kardiogen chock
- AV-block av grad II–III, utan pacemaker
- Sjuka sinus-syndrom
- Sinoatriellt block
- Symptomatisk bradykardi (< 60/min) eller hypotension (systoliskt RR < 100 mmHg)
- Svår njursvikt med relaterad oliguri eller anuri (kreatininclearance under 30 ml/min och/eller kreatininhalt i serum över 18 mikrog/ml)
- Akut glomerulonefrit
- Svår leversvikt (koma eller prekoma)
- Hypokalemi som reagerar dåligt på behandling
- Svår hyponatremi
- Hyperkalcemi
- Obehandlat feokromocytom
- Svår astma eller svår obstruktiv lungsjukdom
- Sent skede av obstruktiv perifer blodcirkulationssjukdom med svåra symptom eller svårt Raynauds syndrom
- Metabol acidosis
- Användning tillsammans med floktafenin eller sultoprid (se avsnitt 4.5)
- Amning (se avsnitt 4.6)
- Gikt.

4.4 Varningar och försiktighet

Bisoprololbehandlingen får inte avbrytas plötsligt, utan ska avslutas gradvis genom att minska på dosen under t.ex. en eller två veckor. Ett plötsligt avbrytande av behandlingen utsätter patienterna för *angina pectoris*, arytmier eller akut försämring av sjukdomen, särskilt hos patienter som lider av ischemisk hjärtsjukdom.

Försiktighet ska iakttas vid användningen av Orloc Comp 5 mg/12,5 mg eller 10 mg/25 mg i samband med följande tillstånd:

- Vid behandling av hjärtsviktpatienter ska särskild försiktighet iakttas, och det ska säkerställas att patienten har en lämplig medicinerings samt kompenserat tillstånd. Behandling av stabil, kronisk hjärtsvikt ska inledas med endast bisoprololpreparat med hjälp av en speciell titreringsfas.

- *Diabetes mellitus*, varvid stora variationer kan förekomma i blodssockervärdena; symptom på hypoglykemi kan döljas. Betablockering kan också fördröja korrigeringen av insulinorsakad hypoglykemi. Dessa fenomen är vanligtvis mildare med beta₁-selektiva blockerare än med icke-selektiva. Preparatets hydroklortiazid kan försvaga glukostoleransen.
- Strängt fastande
- AV-block av grad I
- Patienter som lider av vasospastisk *angina pectoris* (Prinzmetals angina) ska behandlas försiktigt med betablockerare. Betablockerare har beskrivits orsaka *angina pectoris*-attacker hos dessa patienter.
- Obstruktiv perifer blodcirkulationssjukdom (symptomen kan förvärras särskilt i början av behandlingen)
- Hypovolemi
- Försvagad leverfunktion.

Icke-melanom hudcancer

I två epidemiologiska studier som baserar sig på Danmarks nationella cancerregister har det iakttagits att exponering för en ökande kumulativ hydroklortiaziddos ökar risken för icke-melanom hudcancer (basaliom och spinocellulär cancer). Verknings sättet av hydroklortiazid, som sensibiliserar för ljus, kan vara mekanismen bakom utvecklingen av icke-melanom hudcancer.

Patienter som använder hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer, och de ska uppmanas att granska sin hud med jämna mellanrum för eventuella nya förändringar och omedelbart meddela om misstänkta hudförändringar. Patienterna ska också informeras om möjliga förebyggande åtgärder (t.ex. så liten exponering för solljus och ultraviolett strålning som möjligt samt lämpligt skydd i samband med exponering), så att risken för hudcancer kan hållas så liten som möjligt. Misstänkta hudförändringar ska undersökas genast, och histologisk undersökning av eventuella biopsier ska genomföras omedelbart. Användning av hydroklortiazid hos patienter som tidigare haft icke-melanom hudcancer ska vid behov omvärderas (se även avsnitt 4.8).

Även om bisoprolol inte betydligt hämmar beta₂-receptorer, ska tillståndet av patienter som lider av astma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom övervakas under bisoprololmedicinering och vid behov ska den luftrörsvidgande medicineringen förstärkas. Förvärrade symptom kan förekomma särskilt i början av behandlingen. I enstaka fall kan flödesmotståndet i luftvägarna öka hos astmatiker, och därför kan en ökning av beta-2-stimulandtdosen behövas.

Patienter som lider av perifera blodcirkulationsstörningar (åderförkalkning och *claudicatio intermittens*) ska behandlas försiktigt med bisoprolol. Symptomen kan förstärkas i början av behandlingen på grund av blodtryckssänkningen. Förändringar i vaskulär tonus är lindriga tack vare beta₁-selektiviteten.

Långvarig, kontinuerlig användning av Orloc Comp-tabletter kan på grund av hydroklortiazidkomponenten orsaka störningar i vätske- och elektrolytbalansen. Därför ska serumets elektrolytbalans övervakas för att undvika hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokloremi och hyperkalcemi. Hypokalemi främjar utvecklingen av svåra arytmier, särskilt *torsades de pointes*, som kan leda till döden.

Följande värden ska övervakas regelbundet under Orloc Comp-behandling: serumets elektrolyter (särskilt kalium, natrium och kalcium), kreatinin, urea, serumets lipider (kolesterol och triglycerider), urinsyra och blodsocker.

Metabol alkalos kan förvärras på grund av störningarna i vätske- och elektrolytbalansen.

Tiazider minskar på utsöndringen av kalcium via njurarna, och ska inte användas om patienten lider av hyperkalcemi.

Hydroklortiazid fördröjer elimineringen av urinsyra, vilket kan utsätta patienten för hyperurikemi eller gikt.

Bisoprolol kan dölja symptom på tyreotoxikos.

Om symptom på feokromocytom behandlas med bisoprolol ska patienten också ha en alfablockad.

Betablockerare (t.ex. bisoprolol) får endast förskrivas till patienter med psoriasis eller med psoriasis i släkten efter noggranna utvärderingar av nyttorna och riskerna.

Hydroklortiazid kan orsaka ljusöverkänslighetsreaktioner och förvärra kutana manifestationer av *lupus erythematosus disseminatus*. Om ljusöverkänslighetsreaktioner uppträder, rekommenderas det att utsatta områden skyddas från ljus eller konstgjort UVA-ljus. I allvarliga fall kan avslutad behandling vara nödvändig.

Desensibilisering: I likhet med andra betablockerare kan bisoprolol både öka känsligheten mot allergener och styrkan av anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling under betablockerarbehandling ger inte alltid önskad terapeutisk effekt.

Bisoprolol kan ha interaktioner med andra läkemedel som används vid generell anestesi. Anestesiologen ska informeras om patientens bisoprololmedicinering (se avsnitt 4.5). Om betablockerarmedicineringen måste avslutas före operation, bör avslutandet ske gradvis och behandlingen avslutas senast 48 timmar före inledandet av anestesi.

Akut kolecystit har beskrivits hos gallstenspatienter.

Betablockerare kan minska på utsöndringen av tårvätska och orsaka torra ögon (patienter som använder kontaktlinser ska informeras om detta).

I.v. verapamil ska inte ges till patienter som använder betablockerare.

Effusion av åderhinnan, akut närsynthet och sekundär trångvinkelglaukom:

Sulfonamider eller deras derivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till effusion av åderhinnan och relaterad hemianopsi, övergående närsynthet och akut trångvinkelglaukom. Symptom, som vanligtvis uppträder under några timmar eller veckor efter inledd läkemedelsbehandling, är plötsligt försvagad synskärpa eller ögonsmärta. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Primär behandling är så snabbt avslutande av hydroklortiazidbehandlingen som möjligt. Hastig medicinsk vård eller kirurgiska ingrepp kan övervägas om ögontrycket inte fås under kontroll. Riskfaktorer för akut trångvinkelglaukom kan vara tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer:

- Floktafenin: betablockerare kan hämma den kompensatoriska reaktionen på hypotension eller chock som orsakas av floktafenin.
- Sultoprid: samtidig användning med bisoprolol kan utsätta patienten för kammararytmier.

Följande kombinationer rekommenderas inte:

- Kalciumantagonister: fenylalkylaminderivat, såsom verapamil, och bensodiazepinderivat, såsom diltiazem: negativ effekt på hjärtats kontraktilitet och AV-ledning. Intravenöst administrerat verapamil kan orsaka allvarlig hypotension och AV-block hos patienter med betablockerarbehandling.
- Blodtryckssänkande medel med en verkan i det centrala nervsystemet (t.ex. klonidin, metyldopa, guanfacin, moxonidin, rilmenidin): samtidig användning av blodtryckssänkande läkemedel som har en effekt på det centrala nervsystemet med bisoprolol kan orsaka en överdriven sänkning av hjärtfrekvensen, minskad minutvolym och vasodilatation. Plötsligt avbrytande av denna typ av medicinering kan öka risken för rebound-hypertension.

- Hämmare av monoaminoxidas (förutom selektiva MAO-B-hämmare): förstärkt blodtryckssänkande effekt av betablockerare men även risk för hypertensiv kris.
- Litium: användning av Orloc Comp 5 mg/12,5 mg eller 10 mg/25 mg samtidigt med litium kan förstärka den kardiotoxiska och neurotoxiska effekten av litium genom att minska på dess utsöndring.

Kombinationer som ska användas med försiktighet:

- Kalciumantagonister: dihydropyridinderivat (t.ex. nifedipin): samtidig användning kan öka risken för hypotension. Hos hjärtsviktpatienter kan kammarens pumpfunktion försvagas ytterligare.
- Samtidig användning av övriga antihypertensiva läkemedel och andra blodtryckssänkande medel (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner, baklofen, tizanidin eller amifostin): samtidig användning med bisoprolol kan förstärka den blodtryckssänkande effekten.
- ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister: risk för överdriven blodtryckssänkning och/eller akut njursvikt i början av behandlingen hos patienter med natriumbrist (särskilt patienter med njurartärstenos). Om tidigare diuretikabehandling orsakat natriumbrist, ska diuretikabehandlingen avslutas tre dygn före inledandet av behandling med ACE-hämmare, eller alternativt ska behandlingen med ACE-hämmare inledas med en liten dos.
- Antiarytmika ur grupp III (t.ex. amiodaron): effekten på AV-ledningen kan förstärkas.
- Antiarytmika ur grupp I (t.ex. disopyramid, kinidin): eventuell förstärkt effekt på AV-ledning och förstärkt negativ inotropisk effekt.
- Parasympatomimetika (såsom takrin eller donepezil, neostigmin eller pyridostigmin, pilokarpin eller fysostigmin): samtidigt bruk kan förlänga AV-ledningstiden och öka risken för bradykardi.
- Antiarytmika, som kan orsaka *torsades de pointes*: hypokalemi kan främja förekomsten av *torsades de pointes*.
- Andra än antiarytmika, som kan orsaka *torsades de pointes*: hypokalemi kan främja förekomsten av *torsades de pointes*.
- Hypokalemi, som hydroklortiazid eventuellt orsakar, kan också öka risken för arytmier vid samtidig användning med läkemedel som förlänger QT-tiden.
- Lokala betablockerare, t.ex. ögondroppar som används i behandlingen av glaukom, kan förstärka den systemiska effekten av bisoprolol.
- Insulin och orala antidiabetika: förstärkt blodsockersänkande effekt. Inhibering av β -adrenoreceptorer kan dölja symptom på hypoglykemi (se avsnitt 4.4). Hydroklortiazid kan försvaga effekten av orala antidiabetika.
- Anestetika: försvagad reflektorisk takykardi och ökad risk för hypotension. Fortsatt användning av betablockerare under anestesi minskar risken för arytmier under induktion och intubering (se avsnitt 4.4).
- Digitalisglykosider: förlängd AV-ledningstid, långsammare puls. Om patienten under behandling med Orloc Comp 5 mg/12,5 mg eller 10 mg/25 mg utvecklar hypokalemi och/eller hypomagnesemi, kan hjärtmuskeln känslighet mot hjärtglykosider öka, varvid deras effekt och eventuella biverkningar kan förstärkas.
- Effekterna av sympatomimetika, såsom adrenalin, kan försvagas. Vid behandling av akuta situationer, t.ex. anafylaktisk chock, kan högre doser av sympatomimetika än vanligt behövas.
- Betasympatomimetika (t.ex. isoprenalin, dobutamin): samtidigt bruk med bisoprolol kan minska på effekten av båda läkemedlen.
- Sympatomimetika som aktiverar både beta- och alfa-adrenoreceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): samtidig användning med bisoprolol kan leda till förhöjt blodtryck. Dessa biverkningar är mer sannolika vid användning av icke-selektiva betablockerare.
- Läkemedel som orsakar kaliumbrist (t.ex. kortikosteroider, kortikotropin, β_2 -agonister (t.ex. salbutamol), karbenoxolon, amfotericin och reboxetin): samtidigt bruk kan öka kaliumbristen.
- NSAID-läkemedel kan försvaga den blodtryckssänkande effekten. Detta ska beaktas särskilt i början av behandlingen under dositeringen. Om patienten utvecklar hypovolemi, kan samtidigt bruk av NSAID-läkemedel leda till akut njursvikt. Med höga doser kan CNS-toxiciteten av salicylater öka.
- Metyldopa: i enstaka fall har det beskrivits hemolys som orsakats av hydroklortiazidens antikroppsproduktion.

- Effekten av läkemedel som sänker urinsyrahalten kan försvagas under samtidig Orloc Comp-behandling.
- Ergotaminderivat och betablockerare kan utsätta patienten för perifera blodcirkulationsstörningar vid samtidig användning.
- Cytostatika (t.ex. cyklofosfamid, fluorouracil, metotrexat): benmärgstoxiciteten kan öka.
- Rifampicin är en potent leverenzyminducerare och kan påskynda metabolismen av bisoprolol. Detta har sällan någon klinisk betydelse.
- Kolestyramin och kolestipol minskar på absorptionen av hydroklortiazidkomponenten i Orloc Comp.
- Hypokalemin som hydroklortiazid eventuellt orsakar kan förstärka effekten av kompetitiva muskelrelaxanter.
- Karbamazepin och trimetoprim kan öka den hyponatremiska effekten av hydroklortiazid.
- Toxiciteten av allopurinol och tetracykliner kan öka på grund av effekten av tiazider.
- Postural hypotension kan förstärkas vid samtidigt bruk av tiazider tillsammans med alkohol, barbiturater eller opioider.

Kombinationer som ska användas med försiktighet:

- Meflokin: ökad risk för bradykardi.
- Kortikosteroider: försvagad blodtryckssänkande effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol: Bisoprolol har farmakologiska effekter som kan orsaka skadliga biverkningar under graviditet och/eller hos fostret / den nyfödda. I allmänhet kan man säga att beta-adrenoreceptorblockerare försvagar genomflödet i placentan, vilket kan orsaka fördröjd tillväxt hos fostret, orsaka dess död, missfall eller tidig förlossning. Biverkningar (t.ex. hypoglykemi och bradykardi) kan uppträda hos fostret eller den nyfödda. Om behandling med beta-adrenoreceptorblockerare är nödvändigt, rekommenderas användning av beta-1-selektiva blockerare.

Hydroklortiazid: Det finns endast begränsat med erfarenhet om användning av hydroklortiazid under graviditeten, särskilt den första trimestern. Tillräckliga djurförsök har inte genomförts.

Hydroklortiazid passerar placentan. På grund av den farmakologiska effekten av hydroklortiazid kan dess användning under den andra och tredje graviditetstrimestern försvaga fetoplacental blodcirkulation och orsaka biverkningar hos fostret och den nyfödda, såsom ikterus, störningar i elektrolytbalansen eller trombocytopeni.

Hydroklortiazid får inte användas för behandling av svullnader, förhöjt blodtryck eller havandeskapsförgiftning som uppträtt under graviditeten, eftersom det kan orsaka minskad plasmavolym och försvagad blodcirkulation i placentan utan fördelaktiga effekter för den behandlade sjukdomen. Hydroklortiazid får inte användas i behandling av primär hypertoni under graviditet, förutom i de sällsynta situationer, där andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Amning

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i människans bröstmjolk. Höga tiaziddoser kan orsaka kraftig urinutsöndring och därmed hämma mjölkproduktionen. Orloc Comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg får inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Orloc Comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Reaktionerna som läkemedlet orsakar kan ändå variera individuellt – körförmågan eller förmågan att använda maskiner kan försvagas. Detta ska beaktas särskilt i början av behandlingen, vid ändring av medicineringen eller i samband med alkoholanvändning.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i samband med användningen av bisoprolol hos patienter med högt blodtryck eller kranskärslsjukdom. De flesta biverkningarna uppträder i början av behandlingen och lindras eller försvinner vid fortsatt behandling.

Biverkningarnas frekvensklasser definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					Icke-melanom hudcancer (basaliom och spinocellulär cancer)
Blodet och lymfsystemet			Autoimmun hemolys, trombocytopeni, leukopeni, aplastisk anemi	Agranulocytos	
Immunsystemet			Anafylaxi		
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi, hyperurikemi, störningar i vätske- och elektrolytbalansen (särskilt hypokalemi, hyponatremi, hypomagnesemi, hypokloremi och hyperkalcemi)	Försvagad glukostolerans, hypokloremisk alkalos, aptitlöshet	Förhöjda triglyceridvärden, förhöjning av totalt kolesterol, sänkning av HDL-kolesterol, gikt	Metabol alkalos	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel*, huvudvärk*		Parestesi, svimning		
Psykiska störningar		Sömnstörningar, depression	Mardrömmar, hallucinationer		

Ogon			Minskad utsöndring av tårvätska (ska beaktas hos patienter som använder kontaktlinser), synrubbningar, störningar i färgseende (gulseende)	Konjunktivit	Effusion av åderhinnan, akutisering av trångvinkelglaukom
Öron och balansorgan			Nedsatt hörsel, hörselstörningar		
Hjärtat		Bradykardi, störningar i AV-ledning, förvärrad hjärtsvikt	Bröstmärta		
Blodkärl	Kyla eller domning av extremiteter	Örtostatisk hypotension	Vaskuliter		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm (hos astmatiker och andra patienter med obstruktiv lungsjukdom)	Allergisk snuva, plötsligt lungödem, pneumonit		
Magtarmkanalen	Gastrointestinala besvär, såsom illamående, kräkningar, förstoppning, diarré	Kolik, magbesvär, pankreatit			
Lever och gallvägar			Hepatit, kolecystit, kolestatisk gulsot, förhöjda leverenzymvärden (ALAT och ASAT)		
Hud och subkutan vävnad			Överkänslighetsreaktioner, såsom klåda, rodnad, utslag, ljusöverkänslighetsreaktioner, purpura och urtikaria, <i>lichen ruber</i> , Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	Alopeci, kutan <i>lupus erythematosus</i> , betablockerare kan utlösa psoriasis eller förvärra det eller orsaka psoriasisaktigt utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet och sendrag, led- och muskelsmärter, muskelkramper			
Njurar och urinvägar			Interstitiell nefrit, uratstenar, njursvikt		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Potensstörningar		

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Trötthet, utmattning*	Kraftlöshet		Bröstsmärta	
Undersökningar	Förhöjda triglycerid- och kolesterolvärden, glukosuri	Förhöjt amylasvärde, återhämtande ökning av serumets kreatinin- och ureavärden			

* Dessa symptom förekommer särskilt i början av behandlingen. De är vanligtvis lindriga och försvinner ofta på 1–2 veckor.

Beskrivning av vissa biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på information från epidemiologiska studier har en koppling mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer iakttagits som har att göra med kumulativ dos (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

De vanligaste symptomen som kan förväntas vid överdosering av betablockerare är bradykardi, hypotension, bronkospasm, akut hjärtsvikt, hypoglykemi, hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos. Elektrolytstörningar kan uppträda i form av sömnhet eller koma. Känslighet mot enstaka höga bisoprololdoser varierar stort och hjärtsviktpatienter är sannolikt väldigt känsliga.

Den kliniska bilden av akut eller kronisk överdosering av hydroklortiazid bestäms i enlighet med den förlorade vätske- eller elektrolytmängden. De vanligaste symptomen är yrsel, illamående, sömnhet, hypovolemi, hypotension och hypokalemi.

Behandling

I överdoseringsfall ska behandlingen med Orloc Comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg avslutas och patienten ges symptomatisk behandling.

Om överdoseringen skett nyligen, kan magsköljning övervägas, men detta får inte fördröja administreringen av aktivt kol. Pulsfrekvensen, blodtrycket, blodsockernivån, elektrolyter, syra-basjämvikten och patientens kliniska tillstånd ska övervakas. Blodtryckssänkningen korrigeras med rehydrering och vasopressorer. Bradykardi behandlas med atropin, isoprenalin eller tillfällig pacing. För övrigt är behandlingen symptomatisk.

Baserat på den begränsade, tillgängliga informationen elimineras bisoprolol inte betydligt genom dialys. Man vet inte i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerande medel, selektiva beta-receptorblockerare och tiazider, ATC-kod: C07BB07.

Bisoprolol är en kompetitiv, β_1 -selektiv adrenerg antagonist utan partiell agonist- (ISA) eller membranstabiliserande effekt. I hjärtat förlängs funktionscykeln och återhämtningsperioden av sinusknutan på samma sätt som AV-knutans återhämtningsperiod och AH-intervallet – dessa är rena grad II antiarytmogena effekter och jämförbara med effekterna av propanolol. Bisoprolol ändrar hemodynamiken genom att göra hjärtats slagfrekvens långsammare (negativ kronotropisk effekt) under sympatisk stimulering, vilket leder till hjärtats minskade minutvolym och blodtryckssänkning när vaskulär tonus hålls oförändrad (obetydlig eller saknad effekt på vasodilaterande vaskulära β_2 -receptorer). Ejektionsfraktionen eller PEP/LVET förändras inte betydligt. Negativ inotropisk effekt är lindrig. Systolisk funktion bibehålls och diastolisk funktion förbättras hos patienter med högt blodtryck som lider av vänsterkammarrhypertrofi, när kammarväggarnas massa och tjocklek minskar i långvarigt bruk. I kortvarigt bruk försvagar bisoprolol njurperfusion, glomerulusfiltrering och natriures samt minskar något på mängden urin. I långvarigt bruk är dessa fenomen reversibla. I likhet med andra β_1 -selektiva hämmare sänker bisoprolol reninhalten i plasma. Detta har också påvisats vid användning av bisoprolol under behandling med diuretika och/eller ACE-hämmare, som annars skulle sträva efter att höja reninhalten i plasma.

Hydroklortiazid är en prototyp av tiaziddiuretika och har varit i kliniskt bruk sedan slutet på 50-talet. Målet är Na^+ -Cl⁻-symporter i en distal njurkanal, där reabsorptionen av både klorid och natrium stannar upp. Eftersom över 90 % av natriumet i glomerulusfiltreringen reabsorberas före den distala njurkanalen, kan hydroklortiaziden öka mängden natriures med endast ca 5 % av den filtrerade mängden. Detta är den centrala effekten av hydroklortiazid på blodtrycket. Hydroklortiazid är också en svag hämmare av karbanhydras och ökar därmed utsöndringen av HCO_3^- och fosfat. Hydroklortiazid ökar urinsyrautsöndringen i början av behandlingen, men vid kontinuerlig användning omvandlas denna effekt och blir den motsatta. Hydroklortiazid ökar utsöndringen av kalium och syra, vilket beror på ökad natriumhalt i den distala njurkanalen. Hydroklortiazid minskar på utsöndringen av kalcium genom att göra dess reabsorption mer effektiv. Den ökar också utsöndringen av magnesium med en okänd mekanism. Hydroklortiazid minskar på mängden njurfiltrering och minskar på vätskevolymen utanför cellerna. Den minskar på blodkärlens kontraktionssvar, utvidgar blodkärlen en aning och minskar så på det perifera blodflödesmotståndet.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på information från epidemiologiska studier har en koppling mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer iakttagits som har att göra med kumulativ dos. En studie omfattade en population med 71 533 fall av basaliom och 8 629 fall av spinocellulär cancer, och de matchades med kontrollpopulationer som omfattade 1 430 833 respektive 172 462 patienter. Den justerade oddskvoten associerad med höga doser av hydroklortiazid (kumulativt $\geq 50\ 000$ mg) var 1,29 (95-procentigt konfidensintervall: 1,23–1,35) vid basaliom och 3,98 (95-procentigt konfidensintervall: 3,68–4,31) vid spinocellulär cancer. Ett tydligt kumulativt dos-svarförhållande iaktogs vid både basaliom och spinocellulär cancer. Den andra studien visade att det finns en möjlig koppling mellan läppcancer (spinocellulär cancer) och exponeringen för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med kontrollpopulationer som omfattade 63 067 patienter med hjälp av en riskbaserad samplingsstrategi. Kumulativt dos-svarförhållande påvisades när den justerade oddskvoten var 2,1 (95-procentigt konfidensintervall: 1,7–2,6), som ökade till 3,9 (3,0–4,9) i samband med höga doser (~ 25 000 mg) och till 7,7 (5,7–10,5) med den högsta kumulativa dosen (~ 100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bisoprolol är en fettlöslig betablockerare och absorberas nästan fullständigt. Dess biotillgänglighet är 90 % och förstapassagemetabolismen knapp. Interindividuella skillnader i plasmakoncentrationerna är små. Föda påverkar inte absorptionen, och ca 30 % av bisoprolol binder sig till plasmans proteiner. Farmakokinetiken är linjär med rekommenderade dosnivåer. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås på 1,5–2 timmar och är 20–25 ng/ml med 5 mg tabletter och 40–50 ng/ml med 10 mg tabletter. Vid kontinuerlig användning ackumuleras bisoprolol inte betydligt. Bisoprolol distribueras i de flesta vävnaderna, passerar blod-hjärnbarriären samt placenta, och dess distributionsvolym är ca 3 l/kg. Elimineringens halveringstid är 10–12 timmar, vilket möjliggör dosering en gång per dygn. Hälften av bisoprololen utsöndras oförändrad i urinen via njurarna (2/3 glomerulusfiltrering och 1/3 aktiv tubulär sekretion av organiska katjoner) och resten metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern, vilka också utsöndras i urinen via njurarna. Mindre än 2 % av dosen ansamlas i avföringen. CYP3A (28 % av total clearance) och CYP2D6 (7 % av total clearance) deltar i den oxidativa metabolismen. Den genetiska polymorfismen av CYP2D6 har ingen klinisk betydelse för elimineringen av bisoprolol. Tack vare alternativa elimineringsrutter påverkar leverenzyminduktion eller -inhibering inte elimineringen av bisoprolol betydligt. De farmakokinetiska egenskaperna av bisoprololens enantiomerer skiljer sig inte i praktiken från varandra. Åldrandet påverkar inte farmakokinetiken av bisoprolol. Farmakokinetiken av bisoprolol hos barn är inte känd. Vid svår leversvikt fördröjs absorptionen av bisoprolol och elimineringens halveringstid förlängs ca 1,5-faldigt. Vid svår njursvikt (hemodialyspatienter) kan elimineringens halveringstid fördubblas.

Hydroklortiazid absorberas nästan fullständigt vid oral administrering och dess biotillgänglighet är 65–70 %. Absorptionen sker i tolvfingertarmen och tunntarmen. Födointag påverkar inte absorptionen. Antikolinerga läkemedel förbättrar absorptionen genom att göra tarmmotiliteten långsammare. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås på 2–4 timmar, och bundenheten till plasmans proteiner är 40–60 %. Distributionsvolymen är 1–3 l/kg. Hos en frisk person utsöndras hydroklortiazid till över 95 % oförändrat via njurarna. Hydroklortiazid passerar placentan och dess koncentration i fostervattnet överskrider plasmakoncentrationen hos modern. Hydroklortiazid utsöndras dåligt i modersmjölken. Hydroklortiazid har en tvåfasig elimineringskinetik – halveringstiden för den första fasen är ca 2,5 timmar och för den andra fasen 8–12 timmar. Elimineringen sker via njurarna (aktiv sekretion) och levermetabolism saknas. Vid njursvikt blir elimineringens halveringstid längre. Om kreatininclearance är under 30 ml/min, kan hydroklortiazid kumuleras, och samtidigt försvagas dess effekt betydligt – läkemedlet måste ta sig till njurkanalen för att verka. Den diuretiska effekten börjar på ca 2 timmar, är som högst vid 3–4 timmar och varar 6–12 timmar. Den blodtryckssänkande effekten utvecklas på 3–4 dygn och varar ca en vecka efter avslutad användning av läkemedlet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier har inga kliniskt betydande eller icke-reversibla organskador framkommit. Bisoprolol och hydroklortiazid påverkar inte fertiliteten och är inte mutagena, karcinogena eller teratogena föreningar. Vid samtidigt bruk har inga potentierande effekter påvisats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kalciumvätefosfat, vattenfritt
Cellulosa, mikrokristallin
Stärkelse, pregelatiniserad
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Dimetikon 350
Makrogol
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackning. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-/PE-/PVDC-/aluminiumblisterförpackning; 30 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/12,5 mg tablett: 16739

10 mg/25 mg tablett: 16740

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.12.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 7.5.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.7.2020