

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol Comp Avansor 5 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Bisoprolol Comp Avansor 5 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää:
5 mg bisoprololifumaraattia (vastaten 4,24 mg bisoprololia)
12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen tai punainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakoura molemmilla puolilla. Tabletin toisella puolella merkinnät "B-H" ja "5-12".

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

4 KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Kiinteät annosyhdistelmät ovat indisoituja sellaisille potilaille, joiden verenpainetta ei voida hallita riittävän tehokkaasti pelkästään bisoprololihemifumaraatilla tai hydroklooritiatsidilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kiinteää annosyhdistelmää (bisoprololihemifumaraatti 5 mg/hydroklooritiatsidi 12,5 mg) voidaan antaa sellaisille potilaille, joiden verenpainetta ei voida hallita riittävän tehokkaasti bisoprololihemifumaraatilla 5 mg tai hydroklooritiatsidilla 12,5 mg.

Suosittelaa annostitrausta annosyhdistelmän sisältämällä komponenteilla.

Monoterapiasta voidaan siirtyä suoraan kiinteään yhdistelmään, jos tämä on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

l äkk äät potilaat

Annosta ei tarvitse normaalisti muuttaa. On suositeltavaa aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta annosta ei tarvitse pienentää, mutta maksan toiminnan seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

Jos potilas kärsii lievästä tai keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta, bisoprololihemifumaraatin/hydroklooritiatsidin hydrokloorotiatsidinkomponentin eliminoituminen vähenee, jolloin on ehkä siirryttävä käyttämään pienempää annosta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Bisoprololifumaraatin/hydroklooritiatsidin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit on nieltävä pureskelematta nesteen kera aamiaisen yhteydessä.

Jos hoitoaika on ollut pitkä, Bisoprolol Comp Avansor 5 mg/12,5 mg-tablettien antaminen on lopetettava vähitellen (etenkin iskeemisen sydänsairauden yhteydessä) puolittamalla annos 7-10 vuorokauden kuluessa, koska valmisteen antamisen äkillinen lopettaminen voi johtaa potilaan tilan akuuttiin heikentymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Akuutti sydämen vajaatoiminta tai kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, joka vaatii laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa.
- Kardiogeeninen sokki.
- II tai III asteen AV-katkos (ilman tahdistinta).
- Sairas sinus –oireyhtymä.
- Sinoatriaalikatkos.
- Oireinen bradykardia.
- Ääreisvaltimoiden tukkeumasairauden ja Raynaudin syndrooman myöhäiset vaiheet.
- Vaikea bronkiaalinen astma tai vaikea, krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus.
- Metabolinen asidoosi.
- Refraktaarinen hypokalemia.
- Vaikea hyponatremia.
- Hyperkalsemia.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, johon liittyy oliguria tai anuria (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min ja/tai seerumin kreatiini > 159 mikromoolia/l).
- Vaikea maksan vajaatoiminta mukaan lukien hepaattinen prekooma ja kooma.
- Hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4).
- Kihti.
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa

ei-melanoomatyypin ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypin ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttävillä potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypin ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (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-melanoomatyypin ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Bisoprololihoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti ellei tämä ole selvästi indisoitua, sillä hoidon äkillinen lopettaminen altistaa potilaat akuutille sairauden pahenemiselle etenkin niillä potilailla, jotka sairastavat iskeemistä sydänsairautta (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla on jokin seuraavista tiloista, potilasta on seurattava tarkasti:

- sydämen vajaatoiminta (potilailla, joilla on samanaikainen vakaa, krooninen sydämen vajaatoiminta, hoito on aloitettava monoterapiana pelkällä bisoprololihemifumaraatilla annos huolellisesti titratena).
- diabetes mellitus, johon liittyy merkittävät verensokeritasen vaihtelut; hypoglykeemisen tilan oireet voivat peittyä.
- tiukka paasto.
- I asteen AV-katkos.
- Prinzmetalin angina.
- ääreisvaltimoiden tukkeumasairaus (oireet voivat pahentua etenkin hoidon alussa).
- hypovolemia.
- maksan vajaatoiminta.

Jos potilaalla on bronkiaalinen astma tai muita kroonisia, obstruktiivisia keuhkosairauksia, jotka voivat aiheuttaa oireita, on annettava samanaikaisesti hengitysteitä laajentavaa hoitoa. Astmapotilaiden hengitystievastus voi joskus nousta, jolloin beeta₂-stimulanttien annosta voidaan joutua nostamaan.

Hydroklooritiatsidin pitkäaikainen, jatkuva antaminen voi johtaa neste- ja elektrolyytitasapainon häiriöön etenkin hypokalemiaan ja hyponatremiaan ja edelleen hypomagnesemiaan ja hypokloremiaan sekä hyperkalsemiaan.

Hypokalemia edistää vakavien rytmihäiriöiden kehittymistä etenkin kääntyvien kärkien takykardiaa, mikä voi olla hengenvaarallista.

Metabolinen alkaloosi voi pahentua neste- ja elektrolyytti homeostaasin häiriön vuoksi.

Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi voi lisätä herkyyttä allergeeneille ja anafylaktisten reaktioiden vaikeutta. Adrenaliinihoito ei aina välttämättä anna odotettua terapeutista tehoa.

Jos potilas kärsii tai on kärsinyt psoriasisesta, potilaalle saa antaa beetasalpaajia (esimerkiksi bisoprololia) vain, jos hoidon hyödyt ja haitat on arvioitu huolellisesti.

Feokromosytoomapotilaille tulisi antaa beetasalpaajia (esimerkiksi bisoprololia) vasta alfasalpauksen jälkeen.

Anestesia- ja sedatiivilääkärin pitää tietää beetasalpaajalääkityksestä, jos potilaalle suunnitellaan yleisanestesiaa. Mikäli beetasalpaajalääkitys joudutaan lopettamaan ennen leikkausta, tulisi beetasalpauksen lopettamisen tapahtua vähitellen ja hoidon loppua viimeistään 48 tuntia ennen anestesian alkua.

Jos valoyliherkkyysoireita ilmenee, on suositeltavaa suojata altistuneet alueet auringolta tai keinotekoiselta UVA-valolta. Vakavissa tapauksissa saattaa hoidon lopettaminen olla tarpeen.

Bisoprololi-hoito saattaa peittää tyreotoksikoosin oireet.

Pitkäaikaisen bisoprololi/hydroklooritiatsidi-hoidon aikana on seurattava säännöllisesti seuraavia veriarvoja: seerumin elektrolyytit (erityisesti kalium, natrium ja kalsium), kreatiniini ja urea sekä seerumin lipidit (kolesteroli ja triglyseridit), virtsahappo sekä verensokeri.

Kihtihoitojen riski voi kasvaa potilailla, joilla on hyperurikemia.

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. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yleiset tiedot

Seerumin kaliumtasapainon häiriöillä voi olla vaikutusta tiettyihin lääkevalmisteisiin, mikä tulee huomioida.

Yhdistelmät, joita ei suositella

Kalsiumantagonistit, kuten verapamiili, ja diltiatseemi: Negatiivinen vaikutus supistumiskykyyn ja eteis-kammiojohtumiseen. Verapamiilin laskimonsisäinen antaminen beetasalpaajahoitoa saaville potilaille voi johtaa vaikeaan hypotensioon ja eteis-kammiokatkokseen.

Keskushermostoon vaikuttavat, verenpainetta alentavat valmisteet (esim. reserpiini, alfametyylidopa, guanfaani tai klonidiini): Keskushermostoon vaikuttavien, verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi aiheuttaa liiallista sydämen sykkeen hidastumista ja minuuttilavuuden pienentymistä sekä vasodilataatiota. Tällaisen lääkehoidon äkillinen keskeyttäminen voi lisätä rebound-hypertension riskiä.

Litium: Bisoprolol Comp Avansor 5 mg/12,5 mg-valmisteen käyttö voi tehostaa litiumin kardiotoksista ja neurotoksista vaikutusta heikentämällä litiumin eritystä.

Varoen käytettävät yhdistelmät

Kalsiumantagonistit, kuten dihydropyridiinijohdannaiset: Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kammion pumppauskyky voi heiketä entisestään.

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 I rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi disopyramidi, kinidiini): Vaikutus eteisjohtumisaikaan voi tehostua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus voi lisääntyä.

Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esimerkiksi amiodaroni): Vaikutus eteisjohtumisaikaan voi tehostua.

Tietyt rytmihäiriölääkkeet voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa: Ryhmän IA lääkevalmisteet (kinidiini, disopyramidi), amiodaroni, sotaloli. Hypokalemia voi edistää torsade de pointesin esiintymistä. Estä hypokalemia ja korjaa se tarvittaessa. Seuraa QT-väliä. Jos potilaalle tulee kääntyvien kärkien takykardia, älä anna rytmihäiriölääkkeitä (sähköinen tahdistus).

Muut kuin rytmihäiriölääkkeet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (kuten astemitsoli, i.v. erytromysiini, halofantriini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, ja vinkamiini). Hypokalemia saattaa suurentaa kääntyvien kärkien takykardian vaaraa. Hypokalemian ilmetessä on käytettävä lääkkeitä, jotka ei aiheuta kääntyvien kärkien takykardiaa.

Parasympatomimeettiset lääkeaineet (mukaan lukien takriini): Samanaikainen käyttö saattaa pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa ja lisätä bradykardian riskiä.

Paikalliset beetasalpaajat, esim. glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat, voivat voimistaa bisoprololin systeemistä vaikutusta.

Muiden verenpainelääkkeiden sekä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa saattaa voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Verensokeritasoa alentavan vaikutuksen tehostuminen. Beeta-adrenoreseptorien salpautuminen voi peittää hypoglykemian oireet.

Nukutusainelääkkeet: Reflektorisen takykardian vaimeneminen ja hypotension vaaran lisääntyminen. Beetasalpaajahoidon jatkaminen vähentää rytmihäiriön riskiä induktion ja intubaation yhteydessä. Nukutuslääkärille on kerrottava, jos potilas saa beetasalpaajaa (esimerkiksi bisoprololia).

Digitálisglykosidit: Eteis-kammiojohtumisajan piteneminen, sydämen sykkeen hidastuminen. Jos potilaalle kehittyy bisoprololi/ hydroklooritiatsidi-hoidon yhteydessä hypokalemia ja/tai hypomagnesemia, sydänlihaksen voi herkistyä sydänglykosideille, mikä puolestaan johtaa niiden vaikutusten ja haittavaikutusten tehostumiseen.

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID): Heikentynyt hypotensiivinen teho. Jos potilaalle kehittyy hypovolemia ja potilaalle annetaan samanaikaisesti ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), voi kehittyä akuutti munuaisen vajaatoiminta.

Ergotamiini-johdannaiset: Ääreisverenkierron häiriöiden paheneminen.

Beta-sympatomimeettiset lääkevalmisteet: Jos sympatomimeettisiä lääkkeitä annetaan yhdessä bisoprololin kanssa, kummankin lääkkeen teho voi heikentyä. Allergisten reaktioiden hoitoon voidaan tarvita suurempia adrenaliiniannoksia.

Sekä beeta- että alfa-adrenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit: Samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi johtaa verenpaineen nousuun. Nämä haittavaikutukset ovat todennäköisempiä ei-selektiivisten beetasalpaajien käytön yhteydessä.

Trisykliset antidepressantit, barbituraatit, fenotiatsiinit kuten myös muut verenpainetta alentavat lääkkeet: tehostunut verenpainetta alentava vaikutus.

Rifampisiini: Bisoprololin puoliintumisajan lievä lyheneminen, joka johtuu maksan lääkeainemetabolian katalysoivien entsyymien induktiosta. Annosta ei tarvitse normaalisti muuttaa.

Virtsahapon pitoisuutta alentavien lääkkeiden teho voi heikentyä, kun niitä annetaan yhdessä bisoprololifumaraatti/hydroklooritiatsidi-hoidon kanssa.

Kaliumin erityös voi tehostua, jos bisoprololifumaraatti/hydroklooritiatsidia ja glukokortikoideja, ACTH:ta, karbenoksoliinia, amfoterisiini B:tä, furosemiidiä tai laksatiiveja annetaan samanaikaisesti.

Kolestyramiini, kolestipoli: vähentävät bisoprololifumaraatti/hydroklooritiatsidi-valmisteiden hydroklooritiatsidikomponentin imeytymistä.

Metyylidopa: yksittäisissä tapauksissa on kuvattu hemolyysia, joka aiheutuu hydroklooritiatsidin vasta-aineiden muodostumisesta.

Muita varoen käytettäviä samanaikaisia hoitoja ovat oraaliset antikoagulantit (tiatsidien käyttö voi heikentää antitromboottista vaikutusta) ja probenesidi (heikentynyt diureettinen vaikutus).

Yhdistelmät, joiden kohdalla on otettava huomioon erityisiä seikkoja

Meflokiini: bradykardian riski kasvaa.

Kortikosteroidit: Alentunut verenpainetta laskeva vaikutus.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololi

Bisoprololilla aiheuttaa haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Yleisesti voidaan sanoa, että beetaadrenoreseptorisalpaajat 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 beetaadrenoreseptorisalpaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta-1-selektiivisiä salpaajia.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen 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 feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä 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

Bisoprololifumaratti/hydroklooritiatsisi--valmisteita ei pidä käyttää imetysaikana. Hydroklooritiatsidi voi estää maidontuotannon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bisoprolol Comp Avansor 5 mg/12,5 mg-valmisteilla ei ole vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita tai vaikutus on hyvin pieni.

Sepelvaltimotautipotilailla tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei heikentänyt potilaiden ajokykyä. Koska potilaiden reagoititapa lääkevalmisteisiin kuitenkin vaihtelee, ajokyky tai kyky käyttää koneita voi heikentyä tietyissä tapauksissa. Tämä on otettava huomioon etenkin hoidon alussa, lääkitystä muutettaessa ja yhdessä alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Tämän lääkevalmisteen raportoidut haittavaikutukset liittyvät tavallisesti sen farmakologisiin vaikutuksiin.

	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10000$)	Tuntematon
--	--	--	--	--------------------------------------	------------

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)					- ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos			- leukopenia -trombosytopenia	- agranulosytoosi	
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	- hyperglykemia - hyperurikemia - neste- ja elektrolyyttihomöostaasin häiriöt (etenkin hypokalemia ja hyponatremia, hypomagnesemia ja hypokloremia sekä hyperkalsemia) -	- ruoka-haluttomuus		- metabolinen alkaloosi	
Psyykkiset häiriöt		unihäiriöt, masennus	painajaiset, hallusinaatiot		
Hermosto	- huimaus * - päänsärky *				
Silmät			- vähentynyt kyynelnesteen erityys (otettava huomioon, jos potilas käyttää piilolinssijä) - näköhäiriöt	-sidekalvotulehdus	- akuutti ahdaskuuma -suonikalvon effuusio
Kuulo ja tasapainoelin			- kuulon heikkeneminen		
Sydän		- bradykardia - AV-johtumisen häiriöt - sydänvian paheneminen			
Verisuonisto	- raajojen kylmyys tai tunnottomuus	- ortostaattinen hypotensio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		- bronkospasmit potilailla, jotka kärsivät bronkiaalisesta astmasta tai	- allerginen nuha	keuhkoedeema	

		joilla on ollut obstruktiivinen hengitysteiden sairaus			
Ruuansulatuselimi- stö	- pahoinvointi - oksentelu - ripuli - ummetus	- vatsavaivat - haimatulehdus			
Maksa ja sappi			- hepatiitti - ikterus		
Iho ja ihonalainen kudos			- yliherkkyys- reaktiot (kutina, punoitus, ihottuma, valoallerginen eksanteema, purpura, urtikaria)	- beetasalpaajat voivat aiheuttaa tai pahentaa psoriasista tai aiheuttaa psoriasista muistuttavaa ihottumaa - alopekia, - punahukka (ihomanifestaa- tiot)	
Luusto, lihakset ja sidekudos		- lihasheikkous ja krampit			
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	maksaentsyymien nousu (ALAT, ASAT)		

* Näitä oireita esiintyy etenkin hoidon alussa. Oireet ovat yleensä lieviä ja häviävät 1 - 2 viikon sisällä.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan

arvioinnin. Terveysthuollon 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 ja hypoglykemia. 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 kliininen kuva määräytyy menetetyistä nesteistä elektrolyyttimäärän mukaan. Yleisimmät oireet ovat huimaus, pahoinvointi, uneliaisuus, hypovolemia, hypotensio ja hypokalemia.

Yliannostuksen hoito

Yliannostustapauksissa bisoprololifumaraatti/hydroklooritiatsidi-hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa.

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

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamikka

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

Vaikutusmekanismi

Bisoprololi

Bisoprololi on beetasalpaaja, joka on vesi/rasvaliukoisuudeltaan asteikon puolivälissä. Bisoprololi on hyvin beeta₁-selektiivinen ("kardioselektiivinen") yhdiste, jolta puuttuu kokonaan oma sympatomimeettinen ominaisvaikutus (ISA) ja kliinisesti merkittävä membraaneja stabiloiva vaikutus. Estämällä sydämen beetareseptorien toiminnan bisoprololi heikentää vastetta sympatoadrenergiseen stimulaatioon. Tämä pienentää sydämen sykettä ja supistumiskykyä ja pienentää näin ollen sydänlihaksen hapen kulutusta.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on bentsotiadiatsiinin johdannainen, joka lisää ensisijaisesti elektrolyyttien eritystä ja lisää toissijaisesti virtsaneritystä osmoottisesti sitoutuneen veden määrää lisäämällä.

Natriumin kuljetus munuaisten tubuluksesta vereen estyy. Tämä estää natriumin reabsorption. Natriureettisen vaikutuksen lisäksi sillä on kaliumin ja magnesiumin erityistä lisäävä vaikutus

Hydroklooritiatsidi estää pääasiassa natriumin absorptiota distaaliossa tubuluksessa, jolloin maksimissaan noin 15 % munuaiskeräsuodatuksen natriumista voi erittyä. Kloridin erityksen määrä vastaa suunnilleen natriumerityksen määrää.

Hydroklooritiatsidi lisää myös kaliumin eritystä, joka ensisijassa riippuu kaliumin sekreetiosta distaaliossa tubuluksessa ja kokoojaputkissa (lisääntynyt natrium- ja kaliumionien vaihto). Asidoosi tai alkaloosi ei vaikuta merkittävässä määrin hydroklooritiatsidin salureettiseen- tai diureettiseen vaikutukseen.

Munuaiskeräsuodatus hidastuu aluksi jonkin verran. Kun hydroklooritiatsidia käytetään pitkäaikaishoidossa, kalsiumin erityks munuaisten kautta vähenee siten, että tuloksena voi olla hyperkalsemia.

Hydroklooritiatsidi vähentää perifeeristä vastusta verisuonien sileän lihaksen relaksaation kautta.

Hydroklooritiatsidi on käytännössä tehotonta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min ja/tai seerumin kreatiniini on yli 159 mikromoolia/l. Hydroklooritiatsidilla on antidiureettinen vaikutus potilailla, jotka kärsivät munuaisperäisestä ja ADH-sensitiivisestä diabetes insipiduksesta.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen 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 prosenttia luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosenttia 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 prosenttia luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Bisoprololi

Imeytyminen

Kalvopäällysteisestä tablettista peräisin olevan bisoprololin biologinen hyötyosuus on noin 90 %. Bisoprololi imeytyy lähes täydellisesti (> 90 %) ruuansulatuskanavasta. Yhdessä erittäin pienen maksan first pass -vaikutuksen (<10 %) kanssa tuloksena on 88 %:n biologinen hyötyosuus. Bisoprololi voidaan ottaa tyhjään vatsaan tai aamiaisen yhteydessä ilman, että tämä muuttaa absorptiota tai biologista hyötyosuutta millään tavalla.

Jakautuminen

Bisoprololi sitoutuu plasman proteiineihin noin 30-prosenttisesti. Plasman proteiinien (kuten alfa-1-glykoproteiinit) patofysiologisilla muutoksilla ei ole mitään vaikutusta bisoprololin farmakokinetiikkaan. Huippupitoisuudet plasmassa ovat yleensä mitattavissa 1-3 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Bisoprololi on vain vähäisessä määrin lipofiilinen, joten se sitoutuu vain heikosti plasman proteiineihin. Bisoprololin jakautumistilavuus on $n. 226 \pm 11 \text{ l}$ (keskiarvo \pm SEM).

Biotransformaatio

Bisoprololi poistuu elimistöstä kahden yhtä tehokkaan poistumisreitien kautta: puolet siitä muuntuu epäaktiivisiksi metaboliiteiksi maksassa siten, että metaboliitit erittyvät munuaisten kautta. Puolet erittyy muuttumattomana aineena munuaisten kautta.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 10-12 tuntia. Vakaassa tilassa bisoprololin C_{max} - ja AUC-arvot vastaavat toisiaan kiinteässä yhdistelmässä hydroklooritiatsidin kanssa tai yksittäisenä lääkevalmisteenä.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Hydroklooritiatsidi imeytyy noin 80 %:sti ruuansulatuskanavasta oraalisen annoksen jälkeen. Systeeminen hyötyosuus on $71 \pm 15 \%$.

Jakautuminen

Hydroklooritiatsidista sitoutuu 64 % plasman proteiineihin. Suhteellinen jakautumistilavuus on 0,5 - 1,1 l/kg.

Biotransformaatio

Terveillä aikuisilla yli 95 % hydroklooritiatsidista erittyy munuaisten kautta muuttumattomana.

Eliminaatio

Kun munuaiset toimivat normaalisti, eliminaation puoliintumisaika on 9-13 tuntia. Huippupitoisuudet plasmassa ovat yleensä mitattavissa 2-5 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Tämä aika on pidempi, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Aika on noin 20 tuntia sellaisilla potilailla, jotka kärsivät terminaalivaiheen munuaisten vajaatoiminnasta.

Diureettinen vaikutus alkaa 1-2 tuntia yhdisteen nauttimisesta ja kestää 10-12 tuntia antihypertensiivisen vaikutuksen kestäessä aina 24 tuntiin saakka.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisten prekliinisten toksisuustutkimusten (pitkäaikaistoksisuus-, mutageenisuus-, genotoksisuus-, karsinogeenisuustutkimukset) mukaan bisoprololin tai hydroklooritiatsidin ei ole todettu olevan vaaraksi ihmiselle. Muiden beetasalpaajien tapaan bisoprololin on todettu eläinkokeissa aiheuttavan suurina annoksina toksisia vaikutuksia emoille (ruokahaluttomuus ja painon lasku) ja alkioille/sikiöille (resorptioiden lisääntyminen, alhainen syntymäpaino, fyysisen kehityksen hidastuminen imetyksen loppuun asti). Bisoprololi tai hydroklooritiatsidi ei

kuitenkaan ollut teratogeeninen. Yhteisaltistuksessa bisoprololin tai hydroklooritiatsidin toksisuus ei lisääntynyt.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa
kalsiumvetyfosfaatti
esigelatinoitu maissitärkkelys
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

hypromelloosi
dimetikoni 350
makrogoli
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvikotelot, joissa on 14, 20, 28, 30, 50, 56 tai 100 tablettia sekä 50 tablettia vain sairaalakäyttöön PVC/PE/PVDC/Al-läpipainopakkauksessa.

Pahvikotelot, joissa on 14, 20, 28, 30, 50, 56 ja 100 tablettia PVC/Al-läpipainopakkauksessa Al-pussissa.

HDPE-tablettipurkit, joissa on 20, 30, 50 tai 100 tablettia ja lapsiturvallinen PP-turvasuljin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Synthon Hispania S.L.
Castello 1
Poligono Las Salinas
08830 San Boi de Llobregat
Espanja

8 MYYNTILUVAN NUMEROT

16177

**9 MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.12.2001/02.12.2009

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2020