

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”.

Jakouurre 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).

Ikäkkäät 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 dekompensoitukohtaus, joka vaatii laskimonsisäistä inotropista 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 microg/ ml)
- Akuutti munuaiskerästulehdus
- Vaikea maksan vajaatoiminta (kooma tai prekooma)
- Hoitoon huonosti reagoiva hypokalemia
- Vaikea hyponatremia
- Hyperkalsemia
- Hoitamaton feokromosytooma
- Vaikea keuhkoastma tai vaikea keuhkohtaumatauti
- 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 häiriöitä. Tästä syystä seerumin elektrolyyttitasapainoa on syytä seurata hypokalemian, hyponatremian, hypomagnesemian, hypokloremian ja hyperkalsemian välttämiseksi. Hypokalemia edistää vaikeiden rytmihäiriöiden, erityisesti *torsade 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 eritystä 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-aineiden on ilmoitettava potilaan bisoprololihoitosta (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.

Hydroklooritiatsidi voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka voi johtaa akuuttiin, ohimenevään myopiaan ja sulkukulmaglaukoomaan. Oireita, jotka tyypillisesti ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkityksen aloittamisesta, ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu. Hoitamaton sulkukulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on keskeyttää hydroklooritiatsidihoito mahdollisimman nopeasti. Pikaista lääkitystä tai leikkaustoimenpiteitä voidaan harkita, jos silmänsisäinen paine pysyy hallitsemattomana. Sulkukulmaglaukooman 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 eteiskammiojohtamisen potilaille, joilla on beetasalpaajahoido.
- Keskushermostoon vaikuttavat, verenpainetta alentavat valmisteet (esim. klonidiini, metyylidopa, guanfansiini, moksonidiini, rilmenidiini): keskushermostoon vaikuttavien, verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi aiheuttaa liiallista sydämen sykkeen hidastumista ja minuuttitilavuuden pienentymistä sekä vasodilataatiota. Tällaisen lääkityksen 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 torsade de pointesia: hypokalemia voi edistää torsade de pointesin esiintymistä.
- Muut kuin rytmihäiriölääkkeet, jotka voivat aiheuttaa torsade de pointesin esiintymistä: Hypokalemia voi edistää torsade 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 suureneneminen. 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 annostituksen 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 Hedelmällisyys, 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, 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

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 koneiden käyttökykyyn

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

Lääkkeen aiheuttamat reaktiot saattavat kuitenkin vaihdella yksilöllisesti, ajokyky tai koneiden käyttökky 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 lieviytyvät 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 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, hypokloreminen alkaloosi, ruokahaluttomuus	Triglyseridien kohoaminen, kokonaiskolesterolin kohoaminen, HDL-kolesterolin lasku, kihti	Metabolinen alkaloosi	
Hermosto	Huimaus*, päänsärky*		Parestesia, pyörtyminen		
Psyykkiset häiriöt		Unihäiriöt, masennus	Painajaiset, hallusinaatiot		
Silmät			Vähentynyt kyynelnesteen erityys (huomioitava potilailla, jotka käyttävät piilolinsejä),	Konjunktiviitti	

			näköhäiriöt, sulkukulma-glaukooman akutisoituminen, värinäön häiriöt (keltaisena näkeminen)		
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 välikarsina		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 kudos			Yliherkkyysreaktiot, kuten kutina, punoitus, ihottumat, valoyliherkkyysreaktiot, purppura ja urtikaria, punajäkälä, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Alopesia, ihon lupus erythematosus, beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityyppistä ihottumaa	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashyökkäys 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-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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 kliininen kuva määräytyy menetetyn 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.

Käytävissä 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: Yhdistelmävalmisteet, beetasalpaaja ja diureetti. ATC-koodi: C07BB07.

Bisoprololi on kompetitiivinen, beeta₁-selektiivinen adrenerginen antagonisti ilman osittaista agonisti-(ISA) tai membraaneja stabilisoivaa vaikutusta. Sydämessä sinussolmukkeen toimintasykli ja palautumisaika pitenevät samoin kuin AV-solmukkeen 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 vaskulaarisiin 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/ ja ACE-estäjähoiton aikana, jotka muuten pyrkisivät nostamaan plasman reniinipitoisuutta.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureettien prototyyppi ja se on ollut kliinisessä käytössä 50-luvun lopulta. Vaikutuskohde on Na⁺-Cl⁻ -symporteri distaalissa tubuluksessa, jossa kloridin reabsorptio ja samalla natriumin reabsorptio pysähtyvät. Koska yli 90 % glomerulossuodoksen natriumista reabsorpoituu 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⁻:n 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 munuaissuodoksen 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 (≥ 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 huulisyyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyyöpätapausta 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 (~ 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 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. Farmakokinetiikka 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. Jatkuvasa 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 farmakokinetiikkaan. Bisoprololin farmakokinetiikkaa 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 eliminaatiokinetiikka - 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 kumuloitua 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 Oyj

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

18.10.2018