

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hypoloc Comp 5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Hypoloc Comp tabletti sisältää nebivololihydrokloridia vastaten 5 mg nebivololia: 2,5 mg SRRR-nebivololia (eli d-nebivololia) ja 2,5 mg RSSS-nebivololia (eli l-nebivololia) sekä 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 129,25 mg laktoosia (ks. kohta 4.4).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteiset tabletit.

Hypoloc Comp 5 mg/12,5 mg: Lähes vaaleanpunainen, pyöreä, hieman kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on merkintä ”5/12.5” ja toisella puolella jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Hypoloc Comp 5 mg/12,5 mg -yhdistelmähoito on tarkoitettu potilaille, joiden verenpaine pysyy riittävän hyvin hallinnassa annettaessa 5 mg nebivololia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia samanaikaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Hypoloc Comp 5 mg/12,5 mg -valmiste on tarkoitettu potilaille, joiden verenpaineen on osoitettu pysyvän riittävän hyvin hallinnassa annettaessa 5 mg nebivololia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia samanaikaisesti.

Annos on yksi tabletti (5 mg/12,5 mg) vuorokaudessa, mieluiten aina samaan aikaan vuorokaudesta otettuna.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Hypoloc Comp -valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Hypoloc Comp -valmisteen käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai heikentynyt maksan toiminta, on vain vähän tietoa. Siksi sen käyttö on vasta-aiheista näille potilaille.

Läkkäät potilaat

Koska kokemukset Hypoloc Comp -valmisteen käytöstä yli 75-vuotiaille potilaille ovat vähäisiä, varovaisuutta on noudatettava ja näiden potilaiden tilaa on tarkkailtava huolellisesti.

Pediatriset potilaat

Hypoloc Comp –valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Siksi lääkkeen käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Maksan vajaatoiminta tai heikentynyt maksan toiminta
- Anuria, vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Akuutti sydämen vajaatoiminta, sydänperäinen sokki tai kompensoimattomat sydämen vajaatoimintakohtaukset, jotka vaativat suonensisäistä inotrooppista hoitoa
- Sairas sinus -oireyhtymä, mukaan lukien sinus-eteiskatkos
- 2. tai 3. asteen eteis-kammiokatkos (ilman sydämen tahdistajaa)
- Bradykardia (pulssi < 60 lyöntiä/min ennen hoidon aloittamista)
- Hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- Vaikea ääreisverenkiertohäiriö
- Anamneesissa oleva bronkospasmi tai astma
- Hoitamaton feokromosytooma
- Metabolinen asidoosi
- Hoitoon huonosti reagoiva hypokalemia, hyperkalsemia, hyponatremia ja symptomaattinen hyperurikemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki alla luetellut kumpaankin yksittäiseen lääkeaineeseen liittyvät varoitukset koskevat myös Hypoloc Comp -valmistetta, joka on yhdistelmävalmiste. Ks. myös kohta 4.8.

Nebivololi

Seuraavat varoitukset ja varotoimet koskevat beeta-adrenergisia antagonisteja yleensä.

- *Anestesia:* Beetasalpaajahoito vähentää rytmihäiriöriskiä anestesian induktion ja intubaation aikana. Jos beetasalpaajahoito keskeytetään ennen leikkausvalmisteluja, se on tehtävä vähintään 24 tuntia aikaisemmin.
Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä tiettyjä sydämen toimintaa lamaavia anestesia-lääkkeitä. Vagaalisia heijastereaktioita voidaan ehkäistä antamalla potilaalle atropiinia suonensisäisesti.
- *Sydän ja verisuonisto:* Yleensä beetasalpaajia ei pidä antaa potilaille, joilla on hoitamaton sydämen vajaatoiminta, ellei heidän tilansa ole vakaantunut.
Potilailta, joilla on iskeeminen sydänsairaus, beetasalpaajahoito on lopetettava vähitellen 1–2 viikon aikana. Korvaushoito on tarvittaessa aloitettava samanaikaisesti angina pectoris -oireiden pahenemisen estämiseksi.

Beetasalpaajat voivat aiheuttaa bradykardiaa. Pulssin laskiessa alle 50–55 lyönnin/min levossa ja/tai jos potilaalle ilmaantuu bradykardiaan viittaavia oireita, annostusta on pienennettävä.

Beetasalpaajia on käytettävä varoen:

- potilaille, joilla on perifeerisiä verenkiertohäiriöitä (Raynaud'n oireyhtymä, katkokävely), sillä ne saattavat paheta;
- potilaille, joilla on 1. asteen eteis-kammiokatkos, sillä beetasalpaajat vaikuttavat haitallisesti johtumisaikaan;
- potilaille, joilla on hoitamaton alfa-reseptorivälitteinen sepelvaltimoiden supistustila (Prinzmetal'n angina), sillä beetasalpaajat saattavat lisätä angina pectoris -kohtausten määrää ja kestoja.

Nebivololin samanaikainen käyttö verapamiilin ja diltiatseemin kaltaisten kalsiuminestäjien, luokan I rytmihäiriölääkkeiden ja keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden kanssa ei yleensä ole suositeltavaa. Katso tarkemmat tiedot kohdasta 4.5.

- *Aineenvaihdunta/endokrinologia:* Nebivololi ei vaikuta diabetespotilaiden verensokeritasapainoon. Varovaisuutta on kuitenkin syytä noudattaa annettaessa valmistetta diabetespotilaille, sillä se saattaa peittää hypoglykemian oireita (takykardia, sydämentykytys). Beetasalpaajat saattavat peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireita. Lääkityksen äkillinen lopettaminen saattaa voimistaa oireita.
- *Hengityselimet:* Kroonisia ahtauttavia keuhkosairauksia sairastaville potilaille beetasalpaajia on annettava varoen, sillä hengitysteiden supistuminen saattaa paheta.
- *Muuta:* Psoriasispotilaille beetasalpaajia on annettava vain tarkan harkinnan jälkeen. Beetasalpaajat saattavat lisätä herkkyyttä allergeeneille ja anafylaktisten reaktioiden vakavuutta.

Hydroklooritiatsidi

- *Munuaisten vajaatoiminta:* Tiatsididiureettihoidosta voidaan saada täysi hyöty vain, jos munuaisten toiminta ei ole muuttunut. Munuaissairauksista kärsiville potilaille tiatsidit voivat aiheuttaa atsotemiaa. Tämän lääkeaineen vaikutukset voivat kumuloitua potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Jos munuaisten toiminnan heikkeneminen etenee selvästi (voidaan havaita ei-proteiiniperäisten typpiyhdisteiden lisääntymisenä), hoidon huolellinen uudelleenarviointi on tarpeen ja diureettihoidon lopettamista on myös harkittava.
- *Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset:* Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoositoleranssia. Insuliinin tai oraalistien diabeteslääkkeiden annostusta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.5). Piilevä diabetes mellitus voi ilmetä tiatsidihoidon aikana. Tiatsididiureettihoidon on yhdistetty kolesteroli- ja triglyseridiarvojen nousua. Tiatsidihoito voi vaikuttaa hyperurikemian ja/tai kihdin ilmaantumiseen tietyille potilaille.
- *Elektrolyyttihäiriöt:* Seerumin elektrolyytit on määritettävä säännöllisin väliajoin diureettihoidon saavilta potilailta. Tiatsidit, mukaan lukien hydroklooritiatsidi, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokaleemiaa, hyponatremiaa ja hypoklooreemista alkaloosia). Neste- tai elektrolyyttitasapainohäiriöiden varoitusmerkkejä ovat suun kuivuminen, jano, heikotus, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -krampit, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja gastrointestinaaliset häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu. Hypokalemian vaara on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi, jotka eivät saa suun kautta riittävästi elektrolyyttejä, tai joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla tai kortikotropiinilla (ks. kohta 4.5). Potilailla, joilla on joko synnynnäinen tai hoidosta johtuva pitkä QT:n oireyhtymä, on erityisen suuri riski hypokalemian ilmaantuessa. Hypokalemia lisää digitalisglykosidien

sydäntoksisuutta ja rytmihäiriöiden vaaraa. Plasman kaliumia on seurattava useammin potilailta, joilla on hypokalemian vaara, ja seuranta on aloitettava viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Laimenemishyponatremiaa voi ilmaantua turvotuksista kärsiville potilaille kuumassa säässä. Kloridivajaus on yleensä lievää eikä vaadi tavallisesti hoitoa.

Tiatsidit voivat vähentää virtsan kalsiumineritystä ja aiheuttaa lievää, ajoittaista seerumin kalsiumpitoisuuden kasvua, vaikka potilaalla ei tiettävästi ole kalsiummetabolian häiriöitä. Merkittävä hyperkalsemia voi olla todiste piilevästä hyperparatyreoosista. Tiatsidihoito on keskeytettävä ennen lisäkilpirauhasten toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän virtsan magnesiumineritystä, mikä voi aiheuttaa hypomagneesemiaa.

- *Lupus erythematosus*: Systemisen lupus erythematosuksen on ilmoitettu pahenneen tai aktivoituneen tiatsidien käytön yhteydessä.
- *Dopingtestit*: Tämän lääkevalmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa positiivisen analyttisen tuloksen dopingtestissä.
- *Muuta*: Yliherkkyysoireita voi ilmaantua potilaille, joilla on ollut tai ei ole ollut aiemmin allergiaa tai astmaa. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu valoyliherkkyysoireista tiatsididiureettien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamista suositellaan, jos valoyliherkkyysoireita ilmenee hoidon aikana. Altistuneiden alueiden suojaamista auringolta tai keinotekoiselta UVA-valolta suositellaan, jos hoidon uudelleen aloittaminen on tarpeen.
- Proteiineihin sitoutunut jodi: Tiatsidit voivat vähentää seerumin proteiineihin sitoutuneen jodin määrää ilman merkkejä kilpirauhastoiminnan häiriöistä.
- *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 ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultravioletisäteille 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).

Nebivololi/hydroklooritiatsidi -yhdistelmä

Yksittäisiin lääkeaineisiin liittyvien varoitusten lisäksi seuraavat varoitukset koskevat erityisesti Hypoloc Comp -valmistetta:

- *Galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, glukoosi-galaktoosimalabsorptio*: Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosimalabsorptio, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Nebivololi

Seuraavat yhteisvaikutukset koskevat yleensä beetasalpaajia.

- Yhdistelmät, joita ei suositella:

Luokan I rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, hydrokiniidi, sibentsoliini, flekainidi, disopyramidi, lidokaiini, meksiletiini, propafenoni): vaikutus eteis-kammio-johtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus voimistua (ks. kohta 4.4).

Verapamiilin ja diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät: negatiivinen vaikutus supistuvuuteen ja eteis-kammio-johtumiseen. I.v.-verapamiilin antaminen potilaille, jotka saavat beetasalpaajahoitoa, saattaa aiheuttaa rajun verenpaineen laskun ja eteis-kammiokatkoksen (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet (klonidiini, guanfasiini, moksonidiini, metyylidopa, rilmenidiini): samanaikainen keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden käyttö saattaa pahentaa sydämen vajaatoimintaa vähentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (vähentämällä sydämen sykettä ja minuuttivolyymia, aiheuttamalla vasodilaatiota) (ks. kohta 4.4). Lääkkeen käytön äkillinen lopettaminen, etenkin ennen beetasalpaajan käytön lopettamista, saattaa lisätä rebound-hypertonian riskiä.

- Varoen käytettävät yhdistelmät

Luokan III rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni): vaikutus eteis-kammio-johtumisaikaan voi voimistua.

Anestesia-aineet - haihtuvat halogenoidut: beetasalpaajien ja anestesia-lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää reflektorista takykardiaa ja lisätä hypotensioriskiä (ks. kohta 4.4). Beetasalpaajahoidon äkillistä lopettamista on yleensä vältettävä. Anestesiologille on aina ilmoitettava, jos potilas käyttää Hypoloc Comp -valmistetta.

Insuliini ja oraaliset diabeteslääkkeet: vaikka nebivololi ei vaikuta verensokeritasoon, samanaikainen käyttö voi peittää tiettyjä hypoglykemian oireita (sydämentykytystä, takykardiaa).

Baklofeeni (antispastinen lääke), amifostiini (antineoplastinen lisä): Samanaikainen käyttö verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa tehostaa verenpaineen laskua, minkä vuoksi verenpainelääkkeiden annostus tulisi säätää sen mukaisesti.

- Harkittavat yhdistelmät

Digitalisglykosidit: samanaikainen käyttö saattaa pidentää eteis-kammio-johtumisaikaa. Nebivololilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutuksia. Nebivololi ei vaikuta digoksiinin kinetiikkaan.

Dihydropyridiinin kaltaisten kalsiuminestäjät (amlodipiini, felodipiini, lasidipiini, nifedipiini, nikardipiini, nimodipiini, nitrendipiini): samanaikainen käyttö saattaa suurentaa hypotension riskiä, eikä sydämen vajaatoimintapotilailta voida sulkea pois kammion pumppaustoiminnan lisääntyvän heikkenemisen riskin suurentumista.

Psykykliset lääkkeet, depressiolääkkeet (trisykliset, barbituraatit ja fenotiatsiinit): samanaikainen käyttö saattaa voimistaa beetasalpaajien verenpainetta laskevaa vaikutusta (additiivinen vaikutus).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID): ei vaikutusta nebivololin verenpainetta laskevaan vaikutukseen.

Sympatomimeettiset lääkkeet: samanaikainen käyttö saattaa voi heikentää beeta-adrenergisten antagonistien vaikutusta. Beeta-adrenergiset lääkkeet saattavat aiheuttaa sympatomimeettisten lääkkeiden kontrolloimattoman alfa-adrenergisen aktiivisuuden käytettäessä sympatomimeettejä, joilla on sekä alfa- että beeta-adrenerginen vaikutus (hypertension, vaikean bradykardian ja sydänpysähdyksen vaara).

Hydroklooritiatsidi

Mahdolliset hydroklooritiatsidiin liittyvät haittavaikutukset:

- Yhdistelmät, joita ei suositella

Litium: Tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa ja tämän seurauksena litiumin toksisuus voi lisääntyä, kun sitä käytetään samanaikaisesti hydroklooritiatsidin kanssa. Siksi Hypoloc Comp -valmisteen käyttöä yhdessä litiumin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmän käyttö on kuitenkin tarpeen, seerumin litiumpitoisuuden huolellista seuranta suositellaan.

Kaliumpitoisuuden vaikuttavat lääkevalmisteet: Hydroklooritiatsidin kaliumia poistava vaikutus (ks. kohta 4.4) voi voimistua, jos käytetään samanaikaisesti muita kaliumvajetta ja hypokalemiaa aiheuttavia lääkevalmisteita (esim. muita kaliureettisia diureetteja, laksatiiveja, kortikosteroideja, kortikotropiinia, amfoterisiinia, karbenoksolonia, bentsyyliipenisilliinatriumia tai salisyylihappojohdannaisia). Siksi samanaikaista käyttöä ei suositella.

- Varoen käytettävät yhdistelmät

Tulehduskipulääkkeet (NSAID): Tulehduskipulääkkeet (eli asetyylisalisyylihappo [> 3 g/vrk], COX-2-estäjät ja non-selektiiviset tulehduskipulääkkeet) voivat vähentää tiatsididiureettien verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Kalsiumsuolat: Tiatsididiureetit voivat lisätä seerumin kalsiumpitoisuuksia erityksen vähenemisen vuoksi. Jos kalsiumlisää on määrättävä, seerumin kalsiumpitoisuuksia on seurattava ja kalsiumannostusta muutettava sen mukaisesti.

Digitalisglykosidit: Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesimia voi edesauttaa digitaalisen aiheuttamien sydämen rytmihäiriöiden ilmaantumista.

Lääkevalmisteet, joihin vaikuttavat häiriöt seerumin kaliumpitoisuudessa: Säännöllistä seerumin kaliumpitoisuuksien ja EKG:n seuranta suositellaan käytettäessä Hypoloc Comp -valmistetta sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin vaikuttavat häiriöt seerumin kaliumpitoisuudessa (esim. digitalisglykosidit ja rytmihäiriölääkkeet), ja seuraavien kääntyvien kärkien takykardiaa (kammiotakyardiaa) aiheuttavien lääkkeiden kanssa (mukaan lukien jotkin rytmihäiriölääkkeet) hypokalemian ollessa kääntyvien kärkien takykardialle (kammiotakykardialle) altistava tekijä:

- Luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- Luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- Jotkin psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klorpromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- Muut (esim. bepridili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini i.v., halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini i.v.).

Ei-depolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini): Hydroklooritiatsidi voi voimistaa ei-depolarisoivien luustolihasrelaksanttien vaikutusta.

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet ja insuliini): Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoositoleranssiin. Diabeteslääkkeen annostusta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.4).

Metformiini: Metformiinia on käytettävä varoen, sillä hydroklooritiatsidiin mahdollisesti liittyvä munuaisten toimintahäiriö voi aiheuttaa maitohapposidoosin vaaran.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi: Tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien, lukuun ottamatta nebivololin ja diatsoksidin, hyperglykeemistä vaikutusta.

Adrenergiset amiinit (esim. noradrenaliini): Noradrenergisten amiinien vaikutus voi vähentyä.

Kihdin hoidossa käytettävät lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli): Urikosuuristen lääkkeiden annostusta voi olla tarpeen muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi nostaa seerumin ureahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta voi olla tarpeen nostaa. Samanaikainen tiatsidin antaminen voi lisätä allopurinolilyherkkyyksireaktioiden ilmaantumista.

Amantadiini: Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Salisylaatit: Suuria salisylaattiannoksia käytettäessä hydroklooritiatsidi voi voimistaa salisylaattien keskushermostoon kohdistuvaa toksista vaikutusta.

Siklosporiini: Samanaikainen siklosporiinihoito voi lisätä hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden riskiä.

Jodivarjoaineet: Diureettien aiheuttamassa nestehukassa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on kasvanut erityisesti käytettäessä suuria annoksia jodivalmisteita. Potilas on nesteytettävä ennen jodivarjoaineen antoa.

Sekä nebivololiin että hydroklooritiatsidiin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

- Harkittavat yhdistelmät

Muut verenpainelääkkeet: Verenpainetta laskeva vaikutus voi lisääntyä tai voimistua käytettäessä samanaikaisesti muita verenpainelääkkeitä.

Psykoosilääkkeet, trisykliset antidepressantit, barbituraatit, nukutuslääkkeet ja alkoholi:

Hypoloc Comp -valmisteen samanaikainen käyttö näiden lääkkeiden kanssa voi voimistaa verenpainetta laskevaa vaikutusta ja/tai aiheuttaa posturaalista hypotensiota.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Nebivololi

Koska nebivololi metaboloituu CYP2D6-isoentsyymin vaikutuksesta, tätä entsyymiä estävien aineiden, etenkin paroksetiinin, fluoksetiinin, tioridatsiinin ja kinidiinin, samanaikainen käyttö voi suurentaa nebivololin pitoisuutta plasmassa, mikä suurentaa rajun bradykardian ja muiden haittavaikutusten riskiä. Simetidiinin samanaikaisen annon on todettu lisäävän nebivololipitoisuuksia plasmassa muuttamatta kuitenkaan sen kliinistä vaikutusta. Ranitidiinin samanaikaisen annon ei ole todettu vaikuttavan nebivololin farmakokinetiikkaan. Jos Hypoloc Comp otetaan aterian yhteydessä ja antasideja aterioiden välillä, potilaalle voidaan määrätä molemmat lääkitykset samanaikaisesti.

Nebivololin ja nikardipiinin yhdistelmä lisää jonkin verran kummankin lääkkeen pitoisuuksia plasmassa muuttamatta kuitenkaan niiden kliinistä vaikutusta. Alkoholin, furosemidin tai hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö ei vaikuta nebivololin farmakokinetiikkaan. Nebivololi ei vaikuta varfariinin farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan.

Hydroklooritiatsidi

Anioninvaihtajahartsit (esim. *kolestyramiini* ja *kolestipoli*) heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Sytotoksiset aineet: Hydroklooritiatsidin ja sytotoksisten aineiden (esim. *syklofosfamidin*, *fluorourasiilin*, *metotreksaatin*) samanaikaisen käytön yhteydessä on odotettavissa lisääntyntä luuydintoksisuutta (erityisesti granulosityopeniaa).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hypoloc Comp -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet kahdella yksittäisellä lääkeaineella ovat riittämättömiä ajatellen nebivololi/hydroklooritiatsidi -yhdistelmän lisääntymistä koskevia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Nebivololi

Nebivololin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin arvioida sen mahdollista haitallisuutta. Nebivololilla on kuitenkin farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat olla haitallisia raskaudelle ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Yleensä beetasalpaajat vähentävät istukan läpivirtausta, mihin on liittynyt kasvun hidastumista, kohdunsisäisiä kuolemia, keskenmenoja ja synnytyksen varhaistumista. Haittavaikutuksia (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voi kohdistua sikiöön ja vastasyntyneeseen. Jos hoito beetasalpaajilla on välttämätön, suositellaan käyttämään beeta₁-selektiivisiä beetasalpaajia.

Nebivololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä. Jos nebivololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun ja istukan verenvirtausta ja sikiön kasvua on seurattava. Jos raskauteen tai sikiöön kohdistuvia haitallisia vaikutuksia ilmaantuu, on harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Vastasyntyntä lasta on seurattava tarkoin. Hypoglykemian oireita ja bradykardiaa voidaan yleensä odottaa esiintyvän kolmen ensimmäisen päivän aikana.

Hydroklooritiatsidi

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. 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 turvotusten tai kohonneen verenpaineen hoitoon raskauden aikana 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

Ei tiedetä, erittykö nebivololi ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on todettu, että nebivololi erittyy eläinten rintamaitoon. Useimmat beetasalpaajat, etenkin lipofiiliset yhdisteet kuten nebivololi ja sen aktiiviset metaboliitit, erittyvät rintamaitoon vaihtelevassa määrin. Hydroklooritiatsidi erittyy vähäisinä määrinä ihmisen rintamaitoon. Voimakkaan diureesin aiheuttavat suuret tiatsidiannokset voivat estää maidon muodostumisen. Hypoloc Comp -valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Hypoloc Comp -valmistettä käytetään imetyksen aikana, annosten on oltava mahdollisimman pieniä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että verenpainelääkityksen aikana voi joskus ilmaantua huimausta ja uupumusta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu erikseen kummankin yksittäisen vaikuttavan aineen osalta.

Nebivololi

Nebivololin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset, jotka ovat useimmissa tapauksissa olleet lieviä tai kohtalaisia, on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän ja ilmaantuvuuden mukaan:

ELINJÄRJESTELMÄ	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$)	Hyvin harvinainen ($\leq 1/10\ 000$)	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				angioneuroottinen edeema, yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt		painajaiset, masennus		
Hermosto	päänsärky, heitehuimaus, tuntoharhat		pyörtäminen	
Silmät		heikentynyt näkö		
Sydän		bradykardia, sydämen vajaatoiminta, hidastunut eteis-kammiojohtuminen / eteis-kammiokatkos		
Verisuonisto		hypotensio, katkokävely (sen lisääntyminen)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenhadistus	bronkospasmi		
Ruuansulatuselimistö	ummetus, pahoinvointi, ripuli	ruuansulatushäiriö, ilmavaivat, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudos		kutina, punoittava ihottuma	psoriaasin paheneminen	urtikaria
Sukupuolielimet ja rinnat		impotenssi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys, turvotus			

Joillakin beetasalpaajilla saattaa esiintyä myös seuraavia haittavaikutuksia: harha-aistimukset, psykoosit, sekavuus, kylmät/sinertävät raajat, Raynaud'n oireyhtymä, silmien kuivuminen ja praktololityyppinen silmiin, limakalvoihin ja ihoon kohdistuva toksisuus.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat:

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)

Yleisyys ”tuntematon”: Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Veri ja imukudos: leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, tromosytopenia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luuydinlama.

Immuunijärjestelmä: anafylaktiset reaktiot.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: ruokahaluttomuus, dehydraatio, kihti, diabetes, metabolinen alkaloosi, hyperurikemia, elektrolyyttihäiriö (mukaan lukien hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia, hypokloremia, hyperkalsemia), hyperglykemia, hyperamylasemia.

Psyykkiset häiriöt: apatia, sekavuustilat, masennus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt.

Hermosto: kouristukset, tajunnantason aleneminen, kooma, päänsärky, heitehuimaus, parestesia, pareesi.

Silmät: keltaisena näkeminen, hämärtyne näkö, (pahentunut) likinäköisyys, vähentynyt kyynelvuoto.

Kuulo ja tasapainoelin: kiertoahuimaus.

Sydän: sydämen rytmihäiriöt, sydämentykytykset.

Verisuonisto: ortostaattinen hypotensio, tromboosi, embolismi, sokki.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: hengenahdistus, keuhkotulehdus, interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkoturvotus.

Ruuansulatuselimistö: suun kuivuminen, pahoinvointi, oksentelu, maha-vaivat, ripuli, ummetus, mahakipu, paralyttinen ileus, ilmavaivat, sylkirauhastulehdus, haimatulehdus.

Maksa ja sappi: kolestaattinen ikterus, kolekystiitti.

Iho ja ihonalainen kudos: kutina, purppura, urtikaria, valoyliherkkyysreaktio, ihottuma, ihon lupus erythematosus, nekrotisoiva vaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Luusto, lihakset ja sidekudos: lihasspasmit, myalgia.

Munuaiset ja virtsatiet: munuaisten toiminnan heikentyminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti, glykosuria.

Sukupuolielimet ja rinnat: erektiohäiriöt.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: astenia, pyreksia, uupumus, jano.

Tutkimukset: EKG-muutokset, lisääntyneet veren kolesteroli- ja triglyseridiarvot.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Nebivololin yliannostuksesta ei ole tietoja. Beetasalpaajien yliannostusoireita ovat: bradykardia, hypotensio, bronkospasmi ja akuutti sydämen vajaatoiminta.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyvät liiallisen diureesin aiheuttamat elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja dehydraatio. Yleisimpiä hydroklooritiatsidin yliannostuksen merkkejä ja oireita ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa

lihasspasmeja ja/tai lisätä samanaikaiseen digitaalisglykosidien käyttöön tai tiettyihin rytmihäiriölääkkeisiin liittyviä sydämen rytmihäiriöitä.

Hoito

Yliannostus- tai yliherkkyystapauksissa potilasta on tarkkailtava tiiviisti ja hoidettava teho-osastolla. Verensokeriarvoja on seurattava. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia on seurattava usein. Suolistossa jäljellä olevan lääkkeen imeytymistä voidaan estää mahahuuhtelulla sekä antamalla lääkehiiltä ja ulostuslääkettä. Respiraattorihoito saattaa olla tarpeen. Bradykardia tai laaja-alaiset vagusreaktiot on hoidettava atropiinilla tai metyyliatropiinilla. Hypotensio ja sokki on hoidettava antamalla plasmää/plasmankorviketta ja tarpeen mukaan katekolamiineja. Elektrolyyttitasapainon häiriöt on korjattava. Beetasalpaajavaikutus voidaan estää antamalla hidas suonensisäinen isoprenaliinihydrokloridi-infuusio, alkuannos n. 5 mikrog/min, tai dobutamiinia, alkuannos 2,5 mikrog/min, kunnes riittävä vaste on saavutettu. Vaikeissa tapauksissa voidaan isoprenaliinin kanssa antaa dopamiinia. Ellei tälläkään saada toivottua vaikutusta, voidaan harkita suonensisäisen glukagoni-injektion (50–100 mikrog/kg) antamista. Tarvittaessa injektio on toistettava tunnin kuluessa, minkä jälkeen voidaan tarvittaessa aloittaa suonensisäinen glukagoni-infuusio (70 mikrog/kg/h). Ääritapauksissa hoitoresistentissä bradykardiassa voidaan asentaa sydämentahdistin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat ja tiatsidit
ATC-koodi: C07BB12

Hypoloc Comp on nebivololin, selektiivisen beetareseptoriantagonistin, ja hydroklooritiatsidin, tiatsididiureetin, yhdistelmä. Yhdistelmän verenpainetta laskeva vaikutus on additiivinen eli se laskee verenpainetta enemmän kuin kumpikaan lääkeaine yksinään.

Nebivololi on kahden enantiomeerin, SRRR-nebivololin (eli d-nebivololin) ja RSSS-nebivololin (eli l-nebivololin), raseeminen seos. Nebivololissa yhdistyy kaksi farmakologista vaikutusta:

- Se on kompetitiivinen ja selektiivinen beeta-reseptoreiden antagonistiksi. Tämä vaikutus johtuu SRRR-enantiomeerista (d-enantiomeerista).
- Sillä on lievä verisuonia laajentava vaikutus, joka johtuu yhteisvaikutuksesta L-arginiini/typpioksidi-reaktion kanssa.

Nebivololin kerta-annos ja toistuva anto laskevat pulssia ja verenpainetta levossa ja rasituksen aikana sekä normotensiivisiltä että hypertensiivisiltä potilailta. Antihypertensiivinen vaikutus säilyy jatkuvassa käytössä.

Terapeuttisilla annoksilla nebivololi ei salpaa alfa-adrenergisiä reseptoreita.

Nebivololin lyhyt- tai pitkäaikainen käyttö aiheuttaa verenpainetautipotilaille systeemisen verisuonivastuksen vähenemisen. Sykkeen vähenemisestä huolimatta minuuttivolyyymi pienenee levossa ja rasituksessa mahdollisesti vain rajallisesti iskuilavuuden suurenemisen takia. Näiden hemodynaamisten vaikutusten kliinistä merkitystä muiden beeta 1 -reseptorin antagonistien vaikutuksiin verrattuna ei ole täysin selvitetty.

Verenpainetautipotilailta nebivololi lisää typen välittämää asetyylikoliiniin (ACh) kohdistuvaa vastetta, joka on heikentynyt endoteelin toimintahäiriötä sairastavilta potilailta.

In vitro- ja in vivo -eläinkokeiden mukaan nebivololilla ei ole sisäsyntyistä sympatomimeettistä vaikutusta.

In vitro- ja in vivo -eläinkokeiden mukaan farmakologisilla annoksilla nebivololilla ei ole solukalvoja stabiloivaa vaikutusta.

Terveissä vapaaehtoisissa koehenkilöissä nebivololi ei merkittävästi vaikuta maksimaaliseen rasisuskykyyn tai rasisuksen kestoaikaan.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorption tubulusemekanismeihin lisäämällä suoraan lähes saman verran sekä natriumin että kloridin eritystä. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus pienentää plasmatilavuutta, lisää reniiniaktiivisuutta plasmassa ja lisää aldosteronieritystä, minkä johdosta virtsan kalium- ja bikarbonaattikato lisääntyvät ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee. Hydroklooritiatsidin aiheuttama diureesi ilmenee noin 2 tunnin kuluttua ja on suurimmillaan noin 4 tunnin kuluttua annoksesta. Vaikutus kestää noin 6–12 tuntia.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyvän 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 (~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 Farmakokineetiikka

Nebivololin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen anto ei vaikuta kummankaan vaikuttavan lääkeaineen biologiseen hyötyosuuteen. Yhdistelmävalmiste on biologisesti samanarvoinen kuin yksittäiset lääkeaineet samanaikaisesti annettuna.

Nebivololi

Imeytyminen

Nebivololin molemmat enantiomeerit imeytyvät nopeasti oraalisen annon jälkeen. Ruoka ei vaikuta nebivololin imeytymiseen. Nebivololia voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. Nebivololin biologinen hyötyosuus oraalisen annon jälkeen on noin 12 % nopeilla metaboloijilla, ja lähes täydellinen hitailla metaboloijilla. Vakaa tilan aikana samoja annoksia käytettäessä muuttumattoman nebivololin huippupitoisuus plasmassa on hitailla metaboloijilla noin 23-kertainen nopeisiin verrattuna. Kun sekä muuttumattoman lääkeaineen että aktiivisten metaboliittien määrät otetaan huomioon, plasman huippupitoisuuksien erot ovat 1,3–1,4 -kertaiset. Metaboliaerojen vuoksi Hypoloc Comp -annos olisi aina sovitettava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Hitaat metaboloijat voivat tarvita pienemmän annoksen. Pitoisuudet plasmassa ovat annoksesta riippuvaisia annosvälillä 1–30 mg. Ikä ei vaikuta nebivololin farmakokineetiikkaan.

Jakautuminen

Plasmassa molemmat nebivololin enantiomeerit sitoutuvat pääosin albumiiniin. 98,1 % SRRR-nebivololista ja 97,9 % RSSS-nebivololista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Suuri osa nebivololia metaboloituu osittain aktiivisiksi hydroksymetaboliiteiksi. Nebivololi metaboloituu alifaattisen ja aromaattisen hydroksylaation, N-dealkylaation ja glukuronidaation kautta. Lisäksi

hydroksymetaboliiteista muodostuu glukuronideja. Nebivololin aromaattinen hydroksylaatio tapahtuu CYP2D6-isoentsyymin geneettisesti määräytyvän oksidatiivisen polymorfismin kautta.

Eliminaatio

Nopeilla metaboloijilla nebivololin enantiomeerien eliminoitumisen puoliintumisajat ovat keskimäärin 10 tuntia. Hitaille metaboloijilla ne ovat 3–5 kertaa pidemmät. Nopeilla metaboloijilla R_{SSS}-enantiomeerin pitoisuudet plasmassa ovat hieman korkeammat kuin S_{RRR}-enantiomeerin pitoisuudet. Hitaille metaboloijilla tämä ero on suurempi. Molempien enantiomeerien hydroksymetaboliiteilla eliminaation puoliintumisajat ovat keskimäärin 24 tuntia nopeilla metaboloijilla ja noin kaksinkertaiset hitaille metaboloijilla.

Useimmilla (nopean aineenvaihdunnan omaavilla) koehenkilöillä nebivololin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan yhdessä vuorokaudessa ja hydroksimetaboliittien muutamassa päivässä. Yhdessä viikossa 38 % lääkeannoksesta erittyy virtsaan ja 48 % ulosteisiin. Alle 0,5 % muuttumattomasta nebivololista erittyy virtsaan.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Hydroklooritiatsidi imeytyy hyvin (66–70 -prosenttisesti) oraalisen annon jälkeen. Pitoisuudet plasmassa ovat lineaarisia suhteessa annettuun annokseen. Hydroklooritiatsidin imeytyminen riippuu läpikulkuajasta suolistossa ja se lisääntyy läpikulkuajan hidastuessa, esimerkiksi ruuan yhteydessä annettuna. Kun pitoisuuksia plasmassa on seurattu vähintään 24 tuntia, puoliintumisaika plasmassa on vaihdellut 5,6–14,8 tunnin välillä ja huippupitoisuudet ovat olleet 1–5 tunnin sisällä annosta.

Jakautuminen

Hydroklooritiatsidi sitoutuu 68-prosenttisesti plasman proteiineihin, ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan mutta ei veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

Hydroklooritiatsidin metabolia on vähäistä. Lähes koko annos erittyy muuttumattomana virtsaan.

Eliminaatio

Hydroklooritiatsidi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Yli 95 % hydroklooritiatsidiannoksesta on havaittavissa muuttumattomana virtsasta 3–6 tunnin kuluttua oraalista annosta. Munuaissairauksista kärsivillä potilailla hydroklooritiatsidipitoisuudet plasmassa ovat suuremmat ja eliminaation puoliintumisaika pidentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa nebivololilla ja hydroklooritiatsidilla ei ole todettu erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä. Yksittäisten lääkeaineiden farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Polysorbaatti 80 (E433)

Hypromelloosi (E464)

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E572)

Päällyste

Hypromelloosi (E464)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Makrogoli 40 stearaatti tyyppi I
Titaanidioksidi (E171)
Karmiinit (karminihappo aluminium lake E120)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tabletit on pakattu läpipainoliuskoihin (PP/COC/PP/Alumiini).
Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 56, 90 kalvopäällysteistä tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxemburg

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23313

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.4.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.11.2018