

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.

Iäkkäät 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 (kreatiniinipuhdistuma < 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 leikkausvalmistelua, 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-angina), sillä beetasalpaajat saattavat lisätä angina pectoris -kohtausten määrää ja kestoa.

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 oraalisten 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 (hypokalemiaa, hyponatremiaa ja hypoklooreemista alkaloosia). Neste- tai elektrolyyttitasapainohäiriöiden varoitusmerkkejä ovat suun kuivuminen, jano, heikotus, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kramppit, 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 digitaalisglykosidien 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 tietävästi ole kalsiummetabolian häiriöitä. Merkittävä hyperkalsemia voi olla todiste piilevästä hyperparatyreoosista. Tiatsidihoito on keskeytettävä ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

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

- *Lupus erythematosus*: Systeemisen lupus erythematosuksen on ilmoitettu pahenneen tai aktivoituneen tiatsidien käytön yhteydessä.
- *Dopingtestit*: Tämän lääkevalmisteen sisältämä hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa positiivisen analyttisen tuloksen dopingtestissä.
- *Muuta*: Yliherkkyyksireaktioita voi ilmaantua potilaille, joilla on ollut tai ei ole ollut aiemmin allergiaa tai astmaa.
Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu valoyliherkkyyksireaktioista tiatsididiureettien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Hoidon lopettamista suositellaan, jos valoyliherkkyyksireaktioita 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 ehkäisytöistä (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).

- *Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma*
Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita ovat äkillisesti alkava näöntarkkuuden heikkeneminen tai silmäkipu ja yleensä oireet ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkityksen aloittamisesta. Hoitamaton äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on keskeyttää hydroklooritiatsidilääkitys mahdollisimman nopeasti. Nopeaa lääketieteellistä tai kirurgista hoitoa on mahdollisesti harkittava, jos intraokulaarista painetta ei saada hallintaan. Penisilliini- tai sulfonamidiallergia voivat olla akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymisen riskitekijöitä.

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 lääkevalmistettä.

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, hydrokinidiini, 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 minuuttivolyyymia, 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.

Psykenlääkkeet, 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.

Kaliumpitoisuuteen 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, bentsyylipenisilliinatriumia 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 kalsiumlisiä 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, hydrokiniini, 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 maitohappoasidoosin 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 allopurinolyliherkkyysoireiden ilmaantumista.

Amantadiini: Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Salisylaattit: 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-isoentsyymien vaikutuksesta, tätä entsyymiä estävien aineiden, etenkin paroksetiinin, fluoksetiinin, tioridatiinin 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 lisääntynyttä 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. Vastasyntynyttä 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 feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon 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 -valmistetta 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		pyörtyminen	
Silmät		heikentynyt näkö		
Sydän		bradykardia, sydämen vajaatoiminta, hidastunut eteis-kammiojohtuminen / eteis-kammiokatkos		
Verisuonisto		hypotensio, katkokävely (sen lisääntyminen)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengenahdistus	bronkospasmi		
Ruuansulatuselimistö	ummetus, pahoinvointi, ripuli	ruuansulatushäiriö, ilmavaivat, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudokset		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 polyyypit)

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

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).

Veri ja imukudos: leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, tromosytopenia, aplastinen anemia, hemolyttinen anemia, luuydinloma.

Immuunijärjestelmä: anafylaktiset reaktiot.

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

Psykkiset häiriöt: apatia, sekavuustilat, masennus, hermostuneisuus, levottomuus, unihäiriöt.
Hermosto: kouristukset, tajunnantason aleneminen, kooma, päänsärky, heitehuimaus, parestesia, pareesi.
Silmät: yleisyys tuntematon: suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma. Keltaisena näkeminen, hämartyntynyt 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, mahavaivat, ripuli, ummetus, mahakipu, paralyttinen ileus, ilmavaivat, sylkirauhastulehdus, haimatulehdus.
Maksa ja sappi: kolestaattinen ikterus, kolekystiitti.
Iho ja ihonalainen kudosis: kutina, purppura, urtikaria, valoyliherkkyysreaktio, ihottuma, ihon lupus erythematosus, nekrotisoiva vaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.
Luusto, lihakset ja sidekudos: lihasspasmit, myalgia.
Munuaiset ja virtsatie: 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon 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 digitalisglykosidien 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 plasmaa/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 normotensioisilta että hypertensioisilta 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 iskutilavuuden 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 rasituskykyyn tai rasituksen kestoaikaan.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorption tubulusmekanismeihin 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 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 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 Farmakokinetiikka

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. Vakaan 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 farmakokinetiikkaan.

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. Hitailla metaboloijilla ne ovat 3–5 kertaa pidemmät. Nopeilla metaboloijilla RSSS-enantiomeerin pitoisuudet plasmassa ovat hieman korkeammat kuin SRRR-enantiomeerin pitoisuudet. Hitailla metaboloijilla tämä ero on suurempi. Molempien enantiomeerien hydroksymetaboliiteilla eliminaation puoliintumisajat ovat keskimäärin 24 tuntia nopeilla metaboloijilla ja noin kaksinkertaiset hitailla 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 oralisesta 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(i))
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Päällyste

Hypromelloosi (E464)
Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))
Makrogoli 40 stearaatti tyyppi I (E431)
Titaanidioksidi (E171)
Karmiinit (karmiinihappo 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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.4.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.4.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Hypoloc Comp 5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Hypoloc Comp tablett innehåller 5 mg nebivolol som nebivololhydroklorid: 2,5 mg SRRR-nebivolol eller d-nebivolol och 2,5 mg RSSS-nebivolol eller l-nebivolol och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 129,25 mg laktos (se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Hypoloc Comp 5 mg/12,5 mg: Nästan rosa, runda, lätt bikonvexa filmdragerade tabletter med ”5/12.5” präglad på den ena sidan och med brytskåra på den andra sidan.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Hypoloc Comp 5 mg/12,5 mg fast doskombination är indicerad för patienter vilkas blodtryck är kontrollerat av nebivolol 5 mg och hydroklortiazid 12,5 mg givet samtidigt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Hypoloc Comp 5 mg/12,5 mg är indicerad för patienter vilkas blodtryck har visats bli tillräckligt kontrollerat med nebivolol 5 mg och hydroklortiazid 12,5 mg givet samtidigt.

Dygnsdosen är 1 tablett (5 mg/12,5 mg) som bör tas vid samma tid varje dag.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hypoloc Comp bör inte ges till patienter med allvarlig nedsatt njurfunktion (se också 4.3 och 4.4)

Patienter med leverinsufficiens

Erfarenheten från behandling av patienter med leverinsufficiens eller nedsatt leverfunktion är begränsad. Därför är Hypoloc Comp kontraindicerat för dessa patienter.

Äldre

Med hänsyn till den begränsade erfarenheten från behandling av patienter över 75 år skall försiktighet iaktas och noggrann uppföljning ske hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Hypoloc Comp för barn och ungdomar i ålder under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Användning rekommenderas därför inte till barn och ungdomar.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletter kan tas vid måltider.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva innehållsämnen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot andra sulfonamidderivat (eftersom hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat)
- Leverinsufficiens eller nedsatt leverfunktion
- Anuri, svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Akut hjärtsvikt, kardiogen chock eller episoder med dekompenenserad hjärtsvikt som kräver inotrop i.v. behandling
- Sick sinus-syndrom, inklusive SA-block
- AV-block av grad II och III (utan pacemaker)
- Bradykardi (puls < 60 slag/min innan behandlingsstart)
- Hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- Svår perifer cirkulationsrubbnig
- Anamnes på bronkialspasm och bronkial astma
- Obehandlat feokromocytom
- Metabol acidosis
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi, hyponatremi och symtomgivande hyperurikemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Alla varningar relaterade till varje enskild komponent listad nedan, gäller också för den fasta kombinationen av Hypoloc Comp. Se också avsnitt 4.8.

Nebivolol

Följande varningar och försiktighetsmått gäller generellt för beta-receptorblockerare.

- *Anestesi:* Fortsatt behandling med beta-receptorblockerare minskar risken för arytmier under induktion och intubering. Om beta-blockad avbryts inför kirurgi ska beta-receptorblockeraren sättas ut minst 24 timmar i förväg.
Försiktighet skall iaktas i samband med vissa anestetika vilka kan orsaka myokard depression. Patienten kan skyddas mot vagala reaktioner genom intravenös administrering av atropin.
- *Hjärta-kärl:* Beta-receptorblockerare bör generellt sätt inte ges till patienter med obehandlad hjärtinsufficiens, såvida deras tillstånd har stabiliserats.
Hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom skall behandling med beta-receptorblockerare sättas ut gradvis, dvs. under 1–2 veckor. Vid behov skall ersättningsterapi samtidigt sättas in för att undvika förvärrande av angina pectoris.
Beta-receptorblockerare kan ge upphov till bradykardi: om pulsen sjunker under 50–55 slag/min vid vila och/eller patienten utvecklar bradykardirelaterade symtom bör dosen sänkas.
Beta-receptorblockerare bör ges med försiktighet i följande fall:
 - till patienter med perifera cirkulationsstörningar (Raynauds sjukdom eller syndrom, claudicatio intermittens), då dessa besvär kan förvärras;
 - till patienter med AV-block av grad I, eftersom betablockerare har negativ effekt på överledningstiden;
 - till patienter med Prinzmetals angina, på grund av okompenserad alfa-receptormedierad vasokonstriktion i kranskärlen: beta-receptorblockerare kan öka antalet och durationen av anginaattacker.

Kombination av nebivolol och kalciumantagonister av typen verapamil och diltiazem, klass I antiarytmika, och centralt verkande antihypertensiva läkemedel rekommenderas i allmänhet inte, för detaljer se avsnitt 4.5.

- *Metabolism/Endokrinologi:* Nebivolol påverkar inte glukosnivån hos diabetespatienter. Försiktighet bör dock iaktas hos diabetespatienter, eftersom nebivolol kan maskera vissa symtom på hypoglykemi (takykardi, palpitationer). Beta-receptorblockerare kan dölja takykardisymtom vid hypertyreoidism. Hastigt utsättande kan intensifiera symtomen.
- *Andningsvägar:* Hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom skall beta-receptorblockerare användas med försiktighet, då de kan öka motståndet i luftvägarna.
- *Övrigt:* Patienter med tidigare psoriasis bör ta beta-receptorblockerare endast efter noggrant övervägande. Beta-receptorblockerare kan öka känsligheten för allergener och förvärra anafylaktiska reaktioner.

Hydroklortiazid

- *Nedsatt njurfunktion:* Full effekt av tiaziddiuretika kan endast uppnås om njurfunktionen inte förändras. Hos patienter med njursjukdomar kan tiazider öka azotemi. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan kumulativa effekter av denna aktiva substans utvecklas. Om en progressiv njurinsufficiens utvecklas, karakteriserad av en ökning i icke proteinbundet kväve, bör nödvändigheten av diuretikabehandlingen noggrant utvärderas med övervägande att avsluta diuretikaterapi.
- *Metabola och endokrina effekter:* Tiazidbehandling kan försämra glukostoleransen. Dosjustering av insulin eller perorala diabetika vara nödvändig (se avsnitt 4.5). Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling. Ökade kolesterol- och triglyceridnivåer har förknippats med tiaziddiuretisk terapi. Tiazidbehandling kan utlösa hyperurikemi och/eller gikt hos vissa patienter.
- *Rubbningar i elektrolytbalansen:* Liksom vid all behandling med diuretika, bör regelbunden bestämning av serumelektrolyter utföras med lämpliga intervaller. Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varnings signaler för vätske- eller elektrolytobalans är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, dåsighet, rastlöshet, muskelsmärter eller kramper, muskeltrötthet, hypotoni, oliguri, takykardi och gastrointestinala störningar såsom illamående och kräkningar. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, snabb urinutsöndring, otillräckligt peroralt intag av elektrolyter eller samtidig behandling med kortikosteroider eller ACTH (se avsnitt 4.5). Patienter med långt QT-syndrom, antingen kongenialt eller iatrogeniskt, löper en särskilt hög risk vid hypokalemi. Hypokalemi ökar kardiotoxiciteten hos digitalisglykosider och risken för hjärtarytmi. Kaliumnivåerna måste övervakas regelbundet hos patienter med risk för hypokalemi, med början under den första behandlingsveckan. Vid varmt väder kan patienter med ödem få hyponatremi på grund av utspädning. Klorbrist är vanligen lätt och behöver i allmänhet inte behandlas. Tiazider kan minska kalciumutsöndringen i urin och orsaka en svag, oregelbunden, lätt ökning av kalciumkoncentrationen i serum i frånvaro av kända störningar i kalciummetabolismen. Distinkt hyperkalcemi kan vara tecken på dold hyperparatyreoidism. Tiazider bör sättas ut innan funktionstester av paratyroidea utförs. Tiazider har visats öka utsöndringen av magnesium i urin, vilket kan leda till hypomagnesemi.

- *Lupus erythematosus*: Förvärrande av aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiazider.
- *Anti-dopningstest*: Hydroklorotiazid i detta läkemedel kan orsaka positiva analysresultat vid ett antidopningstest.
- *Övrigt*: Överkänslighetsreaktioner kan uppträda hos patienter med eller utan allergi eller bronkial astma i anamnesen. I sällsynta fall har ljuskänslighetsreaktioner med tiaziddiuretika rapporterats (se avsnitt 4.8). Om ljuskänslighetsreaktioner förekommer under behandlingen rekommenderas det att behandlingen upphör. Om nystart av behandlingen anses nödvändig rekommenderas det att skydda det utsatta området från sol eller konstgjort UVA-ljus.
- *Proteinbundet jod*: Tiazider kan minska koncentrationen av proteinbundet jod i serum utan tecken på rubbning i tyroideafunktionen.
- *Icke-melanom hudcancer*
En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC. Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesioner. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).
- *Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom*: Sulfonamid- eller sulfonamidderivat-läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen är akut insättande nedsatt synskärpa eller ögonsmärta, som i typiska fall uppträder inom timmar eller veckor efter behandlingsstarten. Obehandlat kan akut trångvinkelglaukom leda till permanent synnedsettning. Den primära behandlingen består i att så snabbt som möjligt avbryta läkemedelsbehandlingen. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket är fortsatt onormalt. Riskfaktorer för utveckling av akut trångvinkelglaukom kan vara anamnes på sulfonamid- eller penicillinallergi.

Nebivolol/hydroklorotiazid kombination

Förutom varningarna relaterade till de enskilda komponenterna gäller följande särskilt för Hypoloc Comp:

- *Galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption*: Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.
- Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner:

Nebivolol

Följande interaktioner gäller generellt för beta-receptorblockerare.

- Kombinationer som inte rekommenderas

Klass I antiarytmika (kinidin, hydrokinidin, cibenzolin, flekainid, disopyramid, lidokain, mexiletin, propafenon): effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och negativ inotrop effekt öka (se avsnitt 4.4).

Kalciumkanalantagonister av typen verapamil/diltiazem: negativ inverkan på kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös administrering av verapamil hos patienter som behandlas med beta-receptorblockerare kan medföra uttalad hypotoni och atrioventrikulärblock (se avsnitt 4.4).

Centralt verkande antihypertensiva medel (klonidin, guanfacin, moxonidin, metyldopa, rilmenidin): samtidig användning av centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan försämra hjärtsvikt genom en sänkning av den centrala sympatikustonusen (sänkning av puls och hjärtminutvolym, vasodilatation) (se avsnitt 4.4). Plötslig utsättning, speciellt innan utsättning av beta-receptorblockerare, kan öka risken för hypertoniåterfall.

- Kombinationer som skall användas med försiktighet

Klass III antiarytmika (amiodaron): effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.

Anestetika - flyktiga, halogenerade: samtidig användning av beta-receptorblockerare och anestetika kan försvaga reflektorisk takykardi och öka risken för blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4). Som en generell regel, undvik plötsligt utsättning av behandling med beta-receptorblockerare. Narkosläkaren skall informeras om att patienten står på Hypoloc Comp.

Insulin och perorala diabetika: trots att neбиволol inte påverkar glukosnivåerna kan samtidig användning dölja symtom på hypoglykemi (palpitationer, takykardi).

Baklofen (antispastiskt läkemedel), amifostin (antineoplastiskt tillägg): samtidig administrering av antihypertensiva läkemedel kan orsaka ytterligare sänkning av blodtrycket. Doseringen av antihypertensiva läkemedel bör därför anpassas därefter.

- Kombinationer som bör beaktas

Digitalisglykosider: samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden. Kliniska studier med neбиволol har inte påvisat några kliniskt relevanta interaktioner. Nebivolol påverkar inte digoxins kinetik.

Kalciumantagonister av dihydropyridintyp (amlodipin, felodipin, lacidipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin, nitrendipin): samtidig användning kan öka risken för hypotoni och en ökad risk för ytterligare försämring av kammarpumpsfunktionen hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.

Antipsykotika, antidepressiva medel (tricykliska antidepressiva, barbiturater och fenotiaziner): samtidig användning kan förstärka beta-receptorblockerarens hypotensiva effekt (additiv effekt).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID): ingen effekt på neбиволols blodtryckssänkande effekt.

Sympatomimetika: samtidig användning kan motverka effekten av beta-receptorblockerare. Beta-adrenerga medel kan leda till obehindrad alfa-adrenerg aktivitet av sympatikomimetika med både alfa- och beta-adrenerga effekter (risk för hypertoni, allvarlig bradykardi och hjärtblockad).

Hydroklortiazid

Potentiella interaktioner relaterade till hydroklortiazid:

- Kombinationer som inte rekommenderas

Litium: Den renala utsöndringen av litium reduceras av tiazid och följaktligen kan risken för litiumtoxicitet öka vid samtidig användning med hydroklortiazid. Samtidig användning av Hypoloc Comp och litium rekommenderas därför inte. Om kombinationen anses nödvändig rekommenderas att litiumnivån i serum noggrant följs.

Läkemedel som påverkar kaliumnivån: Den kaliumreducerad effekten hos hydroklortiazid (se avsnitt 4.4) kan förstärkas vid samtidig administrering av andra läkemedel förknippade med kaliumförluster och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, natriumpenicillin G eller salicylsyraderivat). Sådan kombination rekommenderas därför inte.

- Kombinationer som bör beaktas

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID): NSAIDs (d.v.s. acetylsalicylsyra (>3g/dygn) COX-2-hämmare och icke selektiva NSAIDs) kan reducera den antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika

Kalciumsalter: Tiaziddiuretika kan leda till ökade kalciumnivåer i serum till följd av minskad utsöndring. Om kalciumsupplement måste förskrivas bör kalciumnivån i serum följas och kalciumdoseringen justeras.

Hjärtglykosider: Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi gynnar uppkomsten av digitalisinducerad hjärtarytmi.

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium: Periodisk övervakning av serumkalium och EKG rekommenderas när Hypoloc Comp ges tillsammans med läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium (t.ex. digitalisglykosider och antiarytmika) och följande torsades de pointes (ventrikulär takykardi) - inducerande läkemedel (inkl. vissa antiarytmika) då hypokalemi är en predisponerande faktor för torsades de pointes (ventrikulär takykardi):

- Klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- Klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Andra (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Icke-depolariserande muskelrelaxantia (t.ex. tubokurarin): Effekten av icke-depolariserande skelettmuskelrelaxantia kan förstärkas av hydroklortiazid.

Diabetika (perorala läkemedel och insulin): Behandling med tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av diabetika kan bli nödvändig (se avsnitt 4.4).

Metformin: Metformin bör användas med försiktighet på grund av risken för laktosacidosis, inducerad av möjlig njursvikt relaterad till hydroklortiazid.

Betablockerare och diazoxid: Den hyperglykemiska effekten av betablockerare andra än nebivolol och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin): Effekten av pressoraminer kan minska.

Läkemedel för behandling av gikt (probenecid, sulfipyrazon och allopurinol): Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan bli nödvändig eftersom hydroklortiazid kan öka nivån av urinsyra i serum. Dosökning av probenecid eller sulfipyrazon kan bli nödvändig. Samtidig administrering av en tiazid kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Amantadin: Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Salicylater: Vid höga doser av salicylater kan hydroklortiazid förstärka den toxiska effekten av salicylater på det centrala nervsystemet.

Ciklosporin: Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

Joderade kontrastmedel: Vid diuretikainducerad dehydrering finns det en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid höga doser av jodhaltiga produkter. Patienter bör rehydreras innan administrering.

Potentiella interaktioner relaterade till både nebivolol och hydroklortiazid:

- Kombinationer som bör beaktas

Andra antihypertensiva läkemedel: det kan förekomma additiva hypotensiva effekter eller förstärkning vid samtidig behandling med andra antihypertensiva läkemedel.

Antipsykotika, tricykliska antidepressiva läkemedel, barbiturater, narkotika och alkohol: samtidig administrering av Hypoloc Comp med dessa läkemedel kan förstärka den hypotensiva effekten och/eller leda till postural hypotoni.

Farmakokinetiska interaktioner:

Nebivolol

Då nebivolols metabolism involverar isoenzymet CYP2D6 kan samtidig administrering av substanser som hämmar detta enzym, speciellt paroxetin, fluoxetin, tioridazin och kinidin, medföra ökade plasmanivåer av nebivolol förknippade med en ökad risk för uttalad bradykardi och biverkningar. Samtidig administrering av cimetidin gav förhöjda plasmanivåer av nebivolol, utan förändring av den kliniska effekten. Samtidig administrering av ranitidin påverkade inte nebivolols farmakokinetiska egenskaper. Om Hypoloc Comp tas till måltid och antacida intas mellan målen kan båda läkemedlen förskrivas samtidigt.

Kombination av nebivolol och nikardipin gav en smärre ökning av plasmanivåerna av båda läkemedlen, utan att påverka den kliniska effekten. Samtidig administrering av alkohol, furosemid eller hydroklorotiazid påverkade inte nebivolols farmakokinetiska egenskaper. Nebivolol påverkar inte warfarins farmakokinetiska eller farmakodynamiska egenskaper.

Hydroklortiazid

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytare (t.ex. *kolestyramin* eller *kolestipolhartser*).

Cytostatika: Vid samtidigt användning av hydroklortiazid och cytotatika (t.ex. *cyklofosfamid*, *fluorouracil*, *metotrexat*) skall en ökad benmärgstoxicitet (speciellt granulocytopeni) förväntas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Hypoloc Comp saknas. Djurstudier med de två enskilda komponenterna är ofullständiga beträffande effekt av kombinationen nebivolol och hydroklortiazid på reproduktionen (se avsnitt 5.3).

Nebivolol

Det finns otillräckliga data vid användning av nebivolol under graviditet för att fastställa dess potentiella skadlighet. Nebivolol har dock farmakologiska egenskaper som kan orsaka skadliga effekter hos gravida och/eller foster/nyfödda. Beta-reptorblockerare reducerar i allmänhet perfusionen genom placenta vilket har satts i samband med tillväxtretardation, intrauterin död, missfall eller för tidig förlossning. Biverkningar (t ex hypoglykemi och bradykardi) kan förekomma hos fostret och nyfödda barn. Om behandling med beta-adrenoceptorblockerare är nödvändig är beta-1-selektiva adrenoceptorblockerare att föredra.

Nebivolol ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om behandling med nebivolol anses nödvändig rekommenderas att det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt

övervakas noggrant. Om skadliga effekter på graviditet eller foster uppstår ska alternativa behandlingar övervägas. Det nyfödda barnet ska övervakas noggrant. Symtom på hypoglykemi och bradykardi förväntas vanligtvis inom de 3 första dagarna.

Hydroklortiazid

Erfarenhet av hydroklortiazid under graviditet är begränsad, framför allt under den första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. Baserad på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern störa den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala effekter såsom ikterus, rubbningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller havendeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning, utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid bör inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

Amning

Det är inte känt om nebivolol utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att nebivolol utsöndras i bröstmjolk. De flesta betablockerare, särskilt lipofila substanser, som nebivolol och dess aktiva metaboliter, passerar över i modersmjolk om än i varierande utsträckning.

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Tiazider i höga doser som orsakar intensiv diures kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Hypoloc Comp under amning rekommenderas ej. Om Hypoloc Comp används under amning, bör dosen hållas så låg som möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga studier avseende eventuell påverkan på förmågan att framföra fordon eller hantera maskiner. Vid bilkörning eller hantering av maskiner bör det beaktas att yrsel och trötthet tillfälligt kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges separat för varje enskild aktiv substans.

Nebivolol

Rapporterade biverkningar efter administrering av nebivolol ensamt, vilka i de flesta fall är lätta till mätliga, är tabellerade nedan per organsystem och frekvensgrupp:

ORGANSYSTEM	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)	Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				angioneurotisk t ödem, överkänslighet
Psykiska störningar		mardrömmar, depression		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel, parestesier		synkope	
Ögon		synnedsättning		
Hjärtat		bradykardi, hjärtinsufficiens, förlångsammad		

		AV- överledning/AV- block		
Blodkärl		hypotoni, (ökning av) claudicatio intermittens		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dyspné	bronkialspasm		
Magtarmkanalen	obstipation, illamående, diarré	dyspepsi, väderspänningar, kräkningar		
Hud och subkutan vävnad		klåda, erytematösa hudutslag	försämrad psoriasis	urtikaria
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		impotens		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	trötthet, ödem			

Följande biverkningar kan också förekomma vid behandling med vissa beta-receptorblockerare: hallucinationer, psykos, förvirring, kalla/cyanotiska extremiteter, Raynauds fenomen, torra ögon och okulomukokutan toxicitet av praktololtyp.

Hydroklortiazid

Biverkningar som har rapporterats vid användning av hydroklortiazid ensamt innefattar följande: Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)

Ingen känd frekvens: Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).
Blodet och lymfsystemet: leukopeni, neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmärgsdepression.

Immunsystemet: anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition: anorexi, dehydrering, gikt, diabetes mellitus, metabolisk alkalos, hyperurikemi, elektrolytobalans (inkluderande hyponatremi, hypokalemi, hypomagnesemi, hypokloremi, hyperkalcemi), hyperglykemi, hyperamylasemi.

Psykiska störningar: apati, förvirringsstadiet, depression, oro, rastlöshet, sömnstörningar.

Centrala och perifera nervsystemet: kramper, nedsatt medvetandegrad, koma, huvudvärk, yrsel, parestesier, förlamning.

Ögon: ingen känd frekvens: choroidal effusion, akut myopi och akuttrångvinkelglaukom. Xantopsi, dimsyn, myopi (försvårad), nedsatt tårproduktion.

Öron och balansorgan: vertigo.

Hjärtat: hjärtarytmier, palpitationer.

Blodkärl: ortostatisk hypotoni, trombos, emboli, chock.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: andningssvårigheter, pneumoni, interstitiell lungsjukdom, lungödem.

Magtarmkanalen: muntorrhet, illamående, kräkningar, irritation i magtarmkanalen, diarré, obstipation, magsmärtor, paralytisk ileus, väderspänning, sialoadenit, pankreatit.

Lever och gallvägar: kolestatisk ikterus, gallblåseinflammation.

Hud och subkutan vävnad: klåda, hudblödningar, urtikaria, fotosensibiliseringsreaktioner, hudutslag, kutan lupus erythematosus, nekrotiserad vaskulit, toxisk epidermal nekrolys.

Muskuloskeletal systemet: muskelspasmer, myalgi.

Njurar och urinvägar: nedsatt njurfunktion, akut njursvikt, interstitiell nefrit, glukosuri.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel: erektionsstörningar.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: asteni, feber, trötthet, törst.
Undersökningar: EKG-förändringar, ökade kolesterolvärden, ökade triglyceridvärden.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Uppgifter om överdosering med nebivolol saknas. Symtom vid överdosering med beta-receptorblockerare är: bradykardi, hypotoni, bronkkonstriktion och akut hjärtinsufficiens. Överdoser av hydroklortiazid är associerat med elektrolytförlust (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen vid överdos med hydroklortiazid är illamående och somnolens. Hypokalemi kan resultera i muskelspasmer och/eller förvärra hjärtarytmier i samband med samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika.

Behandling

I händelse av överdosering eller överkänslighet bör patienten övervakas noggrant och behandlas på intensivvårdsavdelning. Blodsockernivåer bör kontrolleras. Serumelektrolyter och kreatinin bör regelbundet kontrolleras. Absorption av aktiv substans som finns kvar i magtarmkanalen kan förhindras genom ventrikelsköljning, administrering av aktivt kol och laxermedel. Konstgjord andning kan krävas. Bradykardi eller kraftiga vagala reaktioner bör behandlas med atropin eller metylatropin. Hypotoni och chock bör behandlas med plasma/plasmasubstitut och vid behov katekolaminer. Elektrolytobalans bör justeras. Den beta-receptorblockerande effekten kan motverkas genom långsam intravenös administrering av isoprenalinhydroklorid i startdos om cirka 5 mikrog/minut, eller dobutamin i startdos om 2,5 mikrog/minut, till dess önskad effekt uppnås. I svårbehandlade fall kan isoprenalin kombineras med dopamin. Om inte heller detta ger önskad effekt kan i.v. administrering av 50-100 mikrog/kg intravenöst glukagon övervägas. Injektionen bör upprepas inom en timme, om så krävs, och vid behov åtföljas av i.v. infusion av glukagon 70 mikrog/kg per timme. I extremt behandlingsresistenta fall av bradykardi kan pacemaker sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv beta-receptorblockerare och tiazid
ATC-kod C07BB12

Hypoloc Comp är en kombination av nebivolol, en selektiv beta-receptorblockerare, och hydroklortiazid, ett tiaziddiuretikum. Kombinationen av dessa substanser har en additiv antihypertensiv effekt och minskar blodtrycket ytterligare än med de enskilda komponenterna.

Nebivolol är ett racemat av två enantiomerer, SRRR-nebivolol (eller d-nebivolol) och RSSS-nebivolol (eller l-nebivolol). Det kombinerar två verkningsätt:

- Det är en kompetitiv och selektiv beta-receptorblockerare: denna effekt tillskrivs SRRR-enantiomeren (d-enantiomeren).
- Det har lätta kärilvidgande egenskaper på grund av en interaktion med L-arginin/kväveoxidmetabolismen.

Engångs- och upprepade doser av nebivolol minskar hjärtfrekvensen och sänker blodtrycket vid vila och arbete, både hos normotensiva personer och hos patienter med hypertoni. Den blodtryckssänkande effekten består vid långtidsbehandling.

Nebivolol uppvisar ingen alfa-adrenerg antagonism vid terapeutiska doser.

Vid akut och kronisk behandling med nebivolol av patienter med hypertoni minskar det vaskulära systemkretsloppets resistens. Trots minskad hjärtfrekvens, kan minskningen av hjärtminutvolymen i vila och under arbete begränsas, på grund av ökad slagvolym. Den kliniska relevansen av dessa skillnader i haemodynamik jämfört med andra beta-receptorblockerare är inte fullständigt fastställt. Hos hypertensiva patienter ökar nebivolol den NO-medierade vaskulära responsen på acetylcholin, vilken är nedsatt hos patienter med endotel dysfunktion.

Djurstudier *in-vivo* och *in-vitro* har visat att nebivolol saknar egen sympatomimetisk verkan.

Djurstudier *in-vivo* och *in-vitro* har visat att nebivolol i farmakologiska doser saknar membranstabiliserande verkan.

Nebivolol har ingen signifikant effekt på maximal arbetskapacitet eller uthållighet hos friska frivilliga.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma grad. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid minskar plasmavolymen, ökar plasmarenin-aktiviteten och ökar aldosteronsekretionen, vilket innebär ökad förlust av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serum-kalium. Med hydroklortiazid påbörjas diuresen inom ca 2 timmar, med maximal effekt efter ca 4 timmar och effekten varar ca. 6-12 timmar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning ($\sim 25\ 000$ mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen ($\sim 100\ 000$ mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av nebivolol och hydroklortiazid har ingen effekt på biotillgängligheten av någon av de aktiva substanserna. Kombinationstabletten är bioekvivalent med samtidig administrering av de enskilda komponenterna.

Nebivolol

Absorption

Båda enantiomererna av nebivolol absorberas snabbt efter peroral tillförel. Absorptionen av nebivolol påverkas inte av föda; nebivolol kan ges både i samband med och mellan måltider. Den orala biotillgängligheten av nebivolol är i genomsnitt 12 % hos snabba metaboliserare och är närmast fullständig hos långsamma metaboliserare. Vid steady-state och vid samma dos är maximala plasmakoncentrationen av oförändrat nebivolol ca 23 gånger högre hos långsamma metaboliserare jämfört med snabba metaboliserare. När summan av oförändrat nebivolol och aktiva metaboliter beaktas skiljer sig plasmakoncentrationerna med en faktor 1,3 till 1,4. Beroende på skillnaderna i

metabolismhastighet ska Hypoloc Comp alltid doseras efter patientens individuella behov: långsamma metaboliserare kan därför behöva lägre doser.

Plasmakoncentrationen är dosproportionell mellan 1 och 30 mg. Nebivolols farmakokinetik påverkas inte av ålder.

Distribution

I plasma är båda nebivololenantiomererna övervägande bundna till albumin. Plasmaproteinbindningen är 98,1 % för SRRR-nebivolol och 97,9 % för RSSS-nebivolol.

Metabolism

Nebivolol metaboliseras i hög omfattning, delvis till aktiva hydroxy-metaboliter. Nebivolol metaboliseras via alicyklisk och aromatisk hydroxylering, N-dealkylering och glukuronidering: dessutom bildas glukuronider av hydroximetaboliterna. Metabolism av nebivolol genom aromatisk hydroxylering är föremål för den CYP2D6-beroende genetiska oxidativa polymorfismen.

Eliminering

Snabba metaboliserare har en genomsnittlig halveringstid för elimination av nebivolol på tio timmar. Hos långsamma metaboliserare är halveringstiden 3-5 gånger längre. Snabba metaboliserare har något högre plasmanivåer av RSSS-enantiomeren än av SRRR-enantiomeren. Hos långsamma metaboliserare är denna skillnad större. Hos snabba metaboliserare är den genomsnittliga halveringstiden för elimination av båda enantiomerernas hydroximetaboliter 24 timmar, och ungefär dubbelt så lång hos långsamma metaboliserare.

Hos största delen av försökspersonerna (med en snabb metabolism) nås jämviktstillståndets plasmakoncentrationer av nebivolol på ett dygn och av hydroximetaboliterna på några dagar.

En vecka efter administrering har 38 % av dosen utsöndrats i urinen och 48 % i faeces. Utsöndringen av oförändrad nebivolol är mindre än 0,5 % av dosen.

Hydroklortiazid

Absorption

Hydroklortiazid absorberas väl (65-75 %) efter peroral administrering. Plasmakoncentrationen är linjär i förhållande till administrerad dos. Absorptionen av hydroklortiazid är beroende av intestinal passagetid och ökar när intestinal passagetid är lång, t.ex. vid samtidigt födointag. När plasmanivån har följts i minst 24 timmar har plasmahalveringstiden observerats variera mellan 5,6 och 14,8 timmar och maximal plasmakoncentration har observerats inom 1 till 5 timmar efter dosering.

Distribution

Hydroklortiazid är 68 % proteinbundet i plasma och dess apparenta distribution är 0,83-1,14 l/kg. Hydroklortiazid passerar placenta men inte blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Metabolismen av hydroklortiazid är mycket knapp. Hydroklortiazid utsöndras huvudsakligen oförändrat i urinen.

Eliminering

Hydroklortiazid utsöndras huvudsakligen via njurarna. Mer än 95 % av hydroklortiazid återfinns oförändrat i urinen inom 3-6 timmar efter en peroralt given dos. Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökar plasmakoncentrationen av hydroklortiazid och halveringstiden är förlängd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse prekliniska studier med en kombination av nebivolol och hydroklortiazid visar inte några särskilda risker för människa. Detta baseras på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet av de enskilda komponenterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Polysorbat 80 (E433)
Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Kroskarmellosnatrium (E468)
Mikrokristallin cellulosa (E460(i))
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos (E464)
Mikrokristallin cellulosa (E460(i))
Makrogolstearat 40 Typ I (E431)
Titandioxid (E171)
Karmine (karminsyrealuminiumlack, E120)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna tillhandahålls i blister (PP/COC/PP/Aluminium).
Förpackningsstorlekar 7, 14, 28, 30, 56, 90 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23313

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.4.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.4.2021