

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol comp ratiopharm 5 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Bisoprolol comp ratiopharm 10 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Bisoprolol comp ratiopharm 5 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Yksi tabletti sisältää 5 mg bisoprololihemifumaraattia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia

Bisoprolol comp ratiopharm 10 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Yksi tabletti sisältää 10 mg bisoprololihemifumaraattia ja 25 mg hydroklooritiatsidia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

5 mg/ 12,5 mg: Lilan värinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakoura yhdellä puolella. Tabletin toisella puolella merkinnät "B-H" ja "5-12"

10 mg/25 mg: Lilan värinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakoura yhdellä puolella. Tabletin toisella puolella merkinnät "B-H" ja "10-25".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei voida riittävästi hallita pelkällä bisoprolofumaraatilla tai hydroklooritiatsidilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta 5 mg bisoprolofumaraattia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia voidaan antaa potilaille, joiden verenpaineen hoitoon ei riitä 5 mg bisoprolofumaraattia tai 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta 10 mg bisoprolofumaraattia ja 25 mg hydroklooritiatsidia voidaan antaa potilaille, joiden verenpaineen hoitoon ei riitä 10 mg bisoprolofumaraattia tai 25 mg hydroklooritiatsidia.

Ennen yhdistelmävalmisteen käyttöön siirtymistä suositellaan annostitrausta yhdistelmävalmisteen sisältämällä lääkeaineilla käyttäen erillisiä lääkevalmisteita.

Monoterapiasta siirtymistä suoraan kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita, silloin kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min) tai lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, annostusta ei tarvitse muuttaa. Lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä hydroklooritiatsidikomponentin eliminaatio on kuitenkin heikentynyt, joten tällöin suositellaan mieluummin 5 mg:n/12,5 mg:n tablettivahvuuden käyttöä. Jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, on suositeltavaa seurata maksan toimintaa hoidon aikana (ks. 4.4).

Jos potilaalla sekä munuaisten että maksan vajaatoiminta, sekä bisoprololin että hydroklooritiatsidin eliminaatio hidastuu ja on käytettävä normaalia pienempiä lääkeannoksia (ks. 4.4).

Jos potilaalla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) hydroklooritiatsidi menettää tehonsa eikä yhdistelmävalmisteen käyttö ole tarkoituksenmukaista.

Jos potilaalla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (maksakooma tai -prekooma) ei yhdistelmävalmistetta pidä käyttää.

lääkkäät potilaat

Annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa, ellei potilaalla ole merkittävää munuaisten tai maksan vajaatoimintaa (ks. edellä). On suositeltavaa aloittaa hoito pienimmillä mahdollisilla annoksilla.

Pediatriset potilaat

Koska kokemuksia bisoprolifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmän käytöstä lapsilla ei ole, tämän yhdistelmävalmisteen käyttöä lapsille ei suositella.

Hoidon lopettaminen

Pitkäaikainen bisoprolifumaraatti-hydroklooritiatsidihoito on lopetettava vähitellen, varsinkin jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus. Annoksen voi puolittaa 7-10 päivän ajaksi ja lopettaa lääkityksen tämän jälkeen. Hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa ns. rebound-ilmioita, kuten *angina pectoriksen* pahenemista.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina riittävän nestemäärän kera esim. aamuaterian yhteydessä. Ruoka ei vaikuta bisoprololin tai hydroklooritiatsidin imetytymiseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys hydroklooritiatsidille tai muille tiatsideille, sulfonamideille, bisoprololille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sinoatriaalikatkos, II tai III asteen eteis-kammiokatkos tai sairas sinus -oireyhtymä (jos ei ole toimivaa sydämentahdistinta).
- Akuutti sydämen vajaatoiminta tai sydämen vajaatoiminnan pahenemisvaihe, jonka hoitoon tarvitaan inotrooppista lääkitystä.
- Kardiogeeninen sokki, kliinisesti merkittävä oireinen bradykardia (< 60 lyöntiä/min ennen hoidon alkua tai < 45 lyöntiä/min hoidon aikana) tai hypotensio (systolinen verenpaine < 100 mmHg)
- Vaikea-asteinen perifeerinen verenkiertohäiriö, kuten katkokävely tai vaikea Raynaud'n oireyhtymä.
- Vaikea astma tai krooninen ahtauttava keuhkosairaus.
- Metabolinen asidoosi (ks. 4.4).
- Hoitoresistentti hypokalemia tai vaikea hyponatremia.
- Hyperkalsemia.
- Vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), johon voi liittyä oliguria tai anuria.

- Akuutti glomerulonefriitti.
- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (maksakooma ja -prekooma).
- Hoitamaton feokromosytooma (ks. 4.4).
- Kihti.
- Samanaikainen käyttö floktafeniinin tai sultopridin kanssa (ks. 4.5).
- Käyttö imetyksen aikana (ks. 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuraavia tautitiloja sairastavia tai hoitoja saavia potilaita on seurattava säännöllisesti:

- sydämen vajaatoiminta (potilaita, joilla on samanaikaisesti vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, on alettava hoitaa pelkällä bisoprololifumaraatilla annos huolellisesti titratena)
- bronkospasmi (keuhkoastma, ahtauttava hengitystiesairaus)
- samanaikainen hoito inhalaatioanestesia-aineilla
- diabetes mellitus, jossa veren glukoosipitoisuudet vaihtelevat paljon, sillä hypoglykemian oireet saattavat peittyä
- tiukka paasto
- siedätyshoito
- I asteen AV-katkos
- Prinzmetalin angina
- perifeerinen valtimoahtausairaus (tila voi pahentua varsinkin hoidon alussa)
- hypovolemia
- heikentynyt maksan toiminta.

Jos potilaalla on keuhkoastma tai muu ahtauttava keuhkosairaus, joka voi aiheuttaa oireita, hänelle on annettava samanaikaisesti bronkodilaattorihoitoa. Hengitysteiden vastus voi joskus lisääntyä astmapotilailla, minkä vuoksi on ehkä tarpeellista suurentaa beeta₂-stimulanttien annosta.

Lääkkeessä olevan hydroklooritiatsidin takia bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmän jatkuva käyttö voi aiheuttaa neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriön, etenkin hypokalemian ja hyponatremian, ja lisäksi hypomagnesemian ja hypokloremian sekä hyperkalsemian.

Hypokalemia lisää vaikeiden sydämen rytmihäiriöiden, erityisesti jopa fataalin kääntyvien kärkien takykardian riskiä.

Metabolinen alkaloosi voi pahentua neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriön takia.

Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi voi lisätä herkkyyttä allergeeneille ja anafylaktisten reaktioiden vakavuutta. Tämä koskee myös siedätyshoidossa käytettäviä allergeeneja. Adrenaliinihoidolla ei välttämättä ole aina toivottua hoitovaikutusta.

Jos potilaalla on tai on ollut psoriaasi, hänelle on syytä antaa beetasalpaajaa (esim. bisoprololia) vasta kun hoidon etuja on huolellisesti verrattu sen riskeihin.

Jos potilaalla on fetokromosytooma, beetasalpaajaa (esim. bisoprololia) ei saa antaa ennen alfareseptorien salpaamista.

Beetasalpaajahoido (esim. bisoprololi) voi peittää tyreotoksikoosin oireet.

Beetasalpaajahoido (esim. bisoprololihoitoa) ei saa lopettaa äkillisesti, ellei siihen ole ilmeistä syytä, sillä hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa ns. rebound-ilmion etenkin iskeemistä sydänsairautta sairastavilla potilailla. Tästä on lisätietoja kohdassa 4.2.

Sappikivipotilailla on raportoitu akuutteja sappikivikohtauksia.

Jos potilas on joutumassa yleisanestesian vaativaan toimenpiteeseen, on nukutuslääkärin saatava tietää potilaan beetasalpauksesta. Jos beetasalpaajälääkityksen keskeyttämistä pidetään tarpeellisenä ennen leikkaustoimenpidettä, on lääkitys lopetettava asteittain siten, että bisoprololin käyttö lopetetaan kokonaan noin 48 tuntia ennen anestesiaa.

Jos potilaalla ilmenee valoherkkyysreaktioita, suositellaan auringolle tai keinotekoiselle UVA-valolle alttiina olevien ihoalueiden suojaamista. Vaikeissa tapauksissa Bisoprolol comp ratiopharm -hoidon lopettaminen voi olla tarpeen.

Hyperurikeemisilla potilailla kihti-kohtausten riski saattaa olla tavallista suurempi.

Huomattavaa

Pitkäaikaisessa bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidihoitossa on syytä seurata säännöllisesti seerumin elektrolyyttejä (etenkin kaliumia, natriumia, kalsiumia), kreatiniinia ja ureaa, seerumin lipidejä (kolesterolia ja triglyseridejä), uraattia sekä veren glukoosia.

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 likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutukseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Tämän reaktion oireita ovat äkillisesti heikentynyt näöntarkkuus tai silmäkipu, ja oireet ilmaantuvat yleensä tuntien tai viikkojen kuluessa lääkehoidon aloittamisesta. Hoitamattomana akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Idiosynkraattisen reaktion ensisijainen hoito on lääkkeen käytön mahdollisimman nopea lopettaminen. Lääkkeellisten tai kirurgisten hoitotoimien välitöntä aloitusta on mahdollisesti harkittava, mikäli silmänpaine ei normalisoidu. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliini-allergia voivat olla akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymisen riskitekijöitä.

Akuutti hengitystietoksisuus / hydroklooritiatsidi

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Bisoprolol comp ratiopharm -hoidon käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yleistä

On huomattava, että lääke voi vaikuttaa tiettyihin muihin lääkkeisiin seerumin kaliumin muutosten vuoksi.

Vasta-aiheiset yhdistelmät

Floktafeniini: Bisoprololi saattaa estää floktafeniinin aiheuttaman hypotonian tai sokin aiheuttamia kompensoivia kardiovaskulaarisia reaktioita.

Sultopridi: Samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi lisätä kammioarytmian riskiä.

Yhdistelmät, joita ei suositella

Verapamiilin ja diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät: Negatiivinen vaikutus supistuvuuteen ja eteis-kammio-johtavuuteen. Beetasalpaajia saavilla potilailla i.v. verapamiili voi aiheuttaa voimakkaan hypotension ja AV-katkoksen.

Keskushermostoon vaikuttavat, verenpainetta alentavat valmisteet: Keskushermostoon vaikuttavien, verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa liiallista sydämen sykkeen hidastumista ja minuuttitilavuuden pienentymistä sekä vasodilataatiota. Tällaisen lääkehoidon äkillinen keskeyttäminen voi lisätä rebound-hypertension riskiä. Tämän takia esim. klonidiinin käyttöä ei saa lopettaa, ellei bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmän käyttöä ole lopetettu muutamaa päivää aikaisemmin. Tämän jälkeen klonidiinin käyttö voidaan lopettaa asteittain.

Monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO-B:n estäjät): Lisääntynyt hypotensiivinen vaikutus sekä myös hypertensiivisen kriisin riski.

Litium: Bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmä voi voimistaa litiumin kardiotoksista ja neurotoksista vaikutusta vähentämällä litiumin eritystä.

Muut kuin rytmihäiriölääkkeet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten astemitsoli, domperidoni, droperidoli, i.v. erytromysiini, haloperidoli, halofantriini, klaritromysiini, klooripromatsiini, klorokiini, mesoridatsiini, metadoni, pentamidiini, pimotsidi, sisapiridi, sparfloksasiini, terfenadiini, tioridatsiini, vinkamiini. Hypokalemian ilmetessä on käytettävä lääkkeitä, jotka ei aiheuta kääntyvien kärkien takykardiaa.

Yhdistelmät, joita on käytettävä varoen

Dihydropyridiinin kaltaiset kalsiuminestäjät (esim. nifedipiini): Yhteiskäyttö voi lisätä hypotension riskiä. Riskiä sille, että sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden sydämen pumppaustoiminta heikkenee entisestään, ei voida pois sulkea.

Muut verenpainelääkkeet tai muutoin verenpainetta alentavat lääkkeet voivat lisätä hypotension riskiä.

ACE:n estäjät (esim. kaptopriili, enalapriili) ja angiotensiini II -antagonistit: Riskinä verenpaineen hyvin voimakas lasku ja/tai akuutti munuaisten vajaatoiminta ACE:n estäjähoidon alussa potilailla, joilla on natriumvaje (etenkin potilailla, joilla on munuaisvaltimon ahtauma).

Jos aiempi diureettihoito on aiheuttanut natriumvajeen, tulee diureettihoito lopettaa kolme vuorokautta ennen hoidon aloittamista ACE:n estäjällä, tai hoito ACE:n estäjällä aloittaa pienellä annoksella.

Ryhmän I rytmihäiriölääkkeet (esim. disopyramidi, kinidiini): Vaikutus eteisjohtumiseen voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus lisääntyä.

Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): Vaikutus eteisjohtumiseen saattaa voimistua.

Tietyt rytmihäiriölääkkeet voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa: Ryhmän IA lääkkeet (kinidiini, disopyramidi), amiodaroni, sotaloli. Hypokalemia voi myötävaikuttaa kääntyvien kärkien rytmihäiriön syntyyn, joten hypokalemia on ehkäistävä ja tarvittaessa korjattava. QT-aikaa on seurattava. Kääntyvien kärkien takykardian ilmetessä ei saa käyttää rytmihäiriölääkkeitä (tahdistus).

Parasympatomimeettiset lääkkeet (kuten donepetsiili, takriini, neostigmiini, pyridostigmiini, pilokarpiini ja fysostigmiini): AV-johtumisaika voi pidentyä ja bradykardian riski kasvaa.

Reserpiini, alfa-metyylidopa, guanfasiini tai klonidiini voi alentaa rajusti verenpainetta, sykettä tai hidastaa johtumista.

Paikallisesti käytettävät beetasalpaajat, mukaan lukien beetasalpaajasilmätipat, voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Veren sokeria vähentävän vaikutuksen voimistuminen. Beeta-adrenoseptorien salpaus voi peittää hypoglykemian oireet.

Anestesia-aineet: Refleksitakykardian heikkeneminen ja hypotension riskin lisääntyminen. Beeta-salpauksen jatkaminen vähentää rytmihäiriöriskiä induktion ja intubaation aikana. Anestesiologille on ilmoitettava, jos potilas saa beetasalpaajaa (esim. bisoprololia).

Digitalisglykosidit: AV-johtumisajan piteneminen ja sydämen sykkeen hidastuminen. Bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmän käytön aikana ilmenevässä hypokalemiassa ja/tai hypomagnesemiassa sydänlihaksen herkkyys sydänglykosideille voi lisääntyä, jolloin niiden vaikutus voimistuu ja haittavaikutukset lisääntyvät.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, prostaglandiinisynteesin estäjät) voivat heikentää hypotensiivista tehoa. Suuriannoksisen salisylaattihoidon keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset voivat voimistua.

Jos potilaalla ilmenee hypovolemiaa, samanaikainen tulehduskipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan.

Ergotamiinijohdokset: Perifeeristen verenkiertohäiriöiden paheneminen.

Beetasymptomimeettiset lääkkeet: Samanaikaisesti bisoprololin kanssa käytettynä ne saattavat heikentää kummankin lääkkeen tehoa. Allergisten reaktioiden hoitoon voidaan tarvita suurempia adrenaliiniannoksia.

Sekä beeta- että alfareseptoreja aktivoivat sympatomimeetit: Samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi johtaa verenpaineen nousuun. Tämä yhteisvaikutus on todennäköisempi ei-selektiivisten beetasalpaajien käytön yhteydessä.

Kaliumin menetys voi tehostua, jos bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmää käytetään yhdessä kaliumin eritystä edistävien lääkkeiden kanssa.

Trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit, fentiatsiinit sekä muut verenpainelääkkeet: Verenpainetta alentava vaikutus tehostuu.

Rifampisiini: Bisoprololin puoliintumisaika voi lyhentyä hieman maksan lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktion vaikutuksesta. Annosta ei tarvitse yleensä muuttaa.

Uraattia vähentävien lääkkeiden vaikutus voi heikentyä, jos potilas saa samanaikaisesti bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmää.

Bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmän ja glukokortikoidien, ACTH:n, karbenoksolonin, amfoterisiini B:n, furosemidin tai laksatiivien samanaikainen käyttö voi lisätä kaliumkatoa.

Kurare-tyyppisten lihasrelaksanttien vaikutus saattaa potentoitua tai pidentyä bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmähoidon aikana.

Sytostaatit (esim. syklofosfamidi, fluorourasiili, metotreksaatti): Luuydintoksisuus on todennäköistä.

Kolestyramiini, kolestipoli: Bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmän hydroklooritiatsidiosan imeytyminen hidastuu.

Metyylidopa: Joitakin harvoja hydroklooritiatsidivasta-aineiden muodostumisesta johtuvia hemolyysitapauksia on raportoitu.

Lisäksi on annettava varoen samanaikaisesti suun kautta annettavia antikoagulantteja (tiatsidien käyttö voi heikentää antitromboosivaikutusta) ja probenesidiä (diureettinen vaikutus vähenee).

Yhdistelmät, joita on käytettävä harkiten

Meflokiini: Bradykardian riski suurenee.

Kortikosteroidit: Verenpainetta alentava teho heikkenee.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololi:

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka saattavat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Yleisesti ottaen beetasalpaajat heikentävät istukan läpivirtausta, mikä puolestaan voi aiheuttaa sikiön kasvun hidastumista, sikiökuoleman, keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen. Haittavaikutuksia (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voi ilmetä sikiöllä tai vastasyntyneellä. Jos beetasalpaajahoitoa pidetään välttämättömänä, on suositeltavaa käyttää beeta-1-selektiivisiä salpaajia.

Hydroklooritiatsidi:

Kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden (ja etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen) aikana on vain rajallisesti. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää sikiön ja istukan välistä verenkiertoa ja siten aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi pienentää plasmatilavuutta ja heikentää istukan verenkiertoa vaikuttamatta suotuisasti hoidettavan sairauden/tilan kulkua.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana, paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidi-valmistetta ei saa käyttää imetysaikana, koska bisoprololi saattaa erittyä ja hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon. Hydroklooritiatsidi voi estää maidonerityksen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmällä ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, tai vaikutus on hyvin vähäinen.

Sepelvaltimotautipotilailla tehdyssä tutkimuksessa, se ei heikentänyt heidän ajokykyään. Koska lääke kuitenkin vaikuttaa eri tavoin eri yksilöihin, joidenkin ajokyky tai koneiden käyttökyky voi heikentyä. Tämä on otettava huomioon varsinkin hoidon alussa ja lääkitystä muutettaessa sekä alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Lääkkeen raportoidut haittavaikutukset liittyvät tavallisesti sen farmakologisiin vaikutuksiin.

	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$, mukaan lukien yksittäistapaukset)	Yleisyys tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)					ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos			leukopenia, trombosytopenia	agranulosytoosi	
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	hyperglykemia, hyperurikemia, neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt (etenkin hypokalemia ja hyponatremia, ja lisäksi hypomagnesemia ja hypokloremia sekä hyperkalsemia), metabolinen asidoosi	heikentynyt ruokahalu		metabolinen alkaloosi	
Psykkiset häiriöt		masennus, unihäiriöt	painajaisunet, hallusinaatiot		
Hermosto	heitelhuimaus*, päänsärky*				
Silmät			kyynelerityksen väheneminen (otettava huomioon, jos potilaalla on piilolasit), näköhäiriöt	konjunktiviitti	suonikalvon effuusio
Kuulo ja tasapainoelin			kuulon heikkeneminen		
Sydän		bradykardia, AV-johtumisen häiriöt, sydämen vajaatoiminnan paheneminen		rasitusrintakipu (<i>angina pectoris</i>)	
Verisuonisto	raajojen paleleminen tai tunnottomuus	ortostaattinen hypotensio			
Hengityselimet, rintakehä ja		astman tai keuhkoahauma-	allerginen nuha	akuutti hengitysvaikeus-	

välikarsina		taudin paheneminen, bronkospasmi potilailla, joilla on keuhkoastma tai ollut ahtauttava hengitystiesairaus		oireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)	
Ruoansulatus elimistö	maha-suolikanavan liittyvät oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus	vatsakivut, pankreatiitti			
Maksa ja sappi			hepatiitti, ikterus		
Iho ja ihonalainen kudos			yliherkkyyshäiriöt (kuten kutina, punoitus, ihottuma, valoihottuma, purppura, nokkosihottuma)	beetasalpaajat saattavat aiheuttaa tai pahentaa psoriaasia tai induoida psoriaasityyppisen ihottuman, alopesia, ihon lupus erythematosus, eryteema	
Luusto, lihakset ja sidekudos		lihasheikkous ja lihaskrampit			
Sukupuolielimet ja rinnat			potenssihäiriöt		
Yleisoireet	väsymys*	voimattomuus			
Tutkimukset	triglyseridi- ja kolesterolipitoisuuksien nousu, glukosuria	amylaasi-pitoisuuden nousu, ohimenevä kreatiniini- ja ureapitoisuuden nousu seerumissa	maksaentsyymi-arvojen nousu (ASAT, ALAT)		

*Nämä haittavaikutukset ilmenevät erityisesti hoidon alussa. Ne ovat yleensä lieviä ja häviävät usein 1-2 viikon kuluessa.

Erityisesti huomattavaa

Hypokalemian klinisiä merkkejä ovat: väsymys, väsyminen, lihasheikkous, parestesiat, pareesit, apatia, sileiden lihasten lama, johon liittyy ummetus, meteorismi tai sydämen rytmihäiriöt, paralyttinen ileus, tajunnan häiriöt, kooma ja EKG-muutokset.

Hoito on keskeytettävä, jos ilmenee:

- hoitoresistenttejä elektrolyytitasapainon häiriöitä
- ortostatismien säätelyhäiriöitä
- yliherkkyyshäiriöitä
- vaikeita ruoansulatuskanavan vaivoja
- keskushermostohaittavaikutuksia
- haimatulehdus

- veriarvojen muutoksia (anemiaa, leukopeniaa, trombosytopeniaa)
- akuutti kolekystiitti
- vaskuliitti
- potilaan myopian paheneminen
- seerumin kreatiniinipitoisuus kohoaa yli 1,8 mg/100 ml tai kreatiniinipuhdistuma laskee < 30 ml/min.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Kaikista yleisimmät beetasalpaajien aiheuttamat yliannostusoireet ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmit, akuutti sydämen vajaatoiminta ja hypoglykemia. Yhden liian ison bisoprololiannoksen aiheuttamissa reaktioissa on hyvin suuret yksilöiden väliset vaihtelut. Sydämen vajaatoimintapotilaat ovat todennäköisesti hyvin herkkiä bisoprololiyliannoksille.

Liian suurten hydroklooritiatsidiannosten jatkuvan käytön tai akuutin yliannoksen aiheuttamat tyypilliset kliiniset oireet ovat liiallinen nesteen ja elektrolyyttien menetys. Yleisimmät oireet ovat huimaus, pahoinvointi, uneliaisuus, hypovolemia, hypotensio ja hypokalemia.

Hoito

Yleisesti ottaen yliannostustapauksissa on keskeytettävä bisoprololifumaraatti-hydroklooritiatsidiyhdistelmän käyttö ja annettava potilaalle elintoimintoja tukevaa sekä oireenmukaista hoitoa.

Jos yliannostuksesta on kulunut vain lyhyt aika (0-2 h), potilaalle annetaan läikehiiltä ja voidaan harkita mahahuuhtelua. Syketaajuutta, verenpainetta, elektrolyytti- ja sokeritasapainoa on seurattava.

Yliannostuksesta johtuvaa bradykardiaa hoidetaan atropiinilla (1 -2 mg i.v.), isoprenaliinilla tai väliaikaisesti tahdistimella. Verenpaineen lasku korjataan nesteytyksellä ja tarvittaessa vasopressorilla, kuten katekolamiineilla. Bronkospasmit voidaan hoitaa teofylliinillä, teofylliinijohdoksilla tai beetamimeettisillä lääkkeillä. Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla. Hydroklooritiatsidin osalta ei tiedetä, missä määrin se poistuu hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetasalpaajat, selektiiviset beetasalpaajat ja tiatsidit.

ATC-koodi: C07BB07

Bisoprololi

Bisoprololi on beetasalpaaja, joka on ominaisuuksiltaan lipofiilisen ja hydrofiilisen puolivälissä. Bisoprololi on voimakkaasti beeta1-selektiivinen (kardioselektiivinen), ja siltä puuttuu sympatomimeettinen ominaisvaikutus (ISA) sekä merkittävä membraaneita stabiloiva vaikutus. Salpaamalla sydämen beetareseptoreita bisoprololi estää vastetta sympatoadrenergiseen aktivaatioon. Tämä vähentää syketiheyttä ja sydämen supistuvuutta ja tällä tavalla sydänlihaksen hapenkulutus vähenee.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on bentsotiadiatsiinijohdos, joka lisää ensisijaisesti elektrolyyttien eritystä ja toissijaisesti virtsaneritystä osmoottisesti sitoutuvan veden määrää lisäämällä. Natriumin kuljetus munuaistubuluksesta vereen estyy. Tämä estää natriumin uudelleenimeytymistä. Natriureettiseen vaikutukseen liittyy kaliumin ja magnesiumin erityksen lisääntyminen. Hydroklooritiatsidi estää lähinnä natriumin imeytymistä distaalissa tubuluksessa, joten enintään noin 15 % glomerulussuodatuksen natriumista voi erittyä. Kloridierityksen määrä vastaa suurin piirtein natriumeritystä. Hydroklooritiatsidi lisää myös kaliumin eritystä, joka määräytyy lähinnä distaalissa tubuluksessa ja kokoojaputkessa tapahtuvan kaliumin erityksen perusteella (natrium- ja kaliumionien vaihto lisääntyy). Hydroklooritiatsidin salureettiseen tai diureettiseen vaikutukseen eivät asidoosi tai alkaloosi vaikuta sanottavammin. Munuaiskeräsuodatus (GFR) vähenee aluksi jonkin verran. Pitkäaikaisessa hydroklooritiatsidihoitossa kalsiumin erityks munuaisten kautta vähenee, jolloin voi ilmetä hyperkalsemiaa. Hydroklooritiatsidin vähentää perifeeristä vastusta verisuonien sileiden lihasten relaksaation kautta. Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min ja/tai seerumin kreatiniini yli 1,8 mg/100 ml) hydroklooritiatsidi menettää tehonsa. Hydroklooritiatsidilla on antidiureettinen vaikutus potilailla, joilla on renaalinen ja ADH-herkkä diabetes insipidus.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 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

Bisoprololi

Bisoprololin biologinen hyötyosuus kalvopäällysteisistä tableteista on n. 90 %. Bisoprololi imeytyy lähes täydellisesti (> 90 %) ruuansulatuskanavasta. Koska bisoprololin ensikierron metabolia maksassa on myös hyvin vähäinen (< 10 %), absoluuttinen hyötyosuus on 88 %. Bisoprololi voidaan ottaa tyhjän mahaan tai aamuaterian yhteydessä, ilman että tämä vaikuttaisi imeytymiseen tai hyötyosuuteen. Bisoprololista sitoutuu plasman proteiineihin noin 30 %. Plasman proteiinien kuten alfa-1-glykoproteiinin patofysiologiset muutokset eivät vaikuta bisoprololin farmakokinetiikkaan. Huippupitoisuudet todetaan plasmassa tavallisesti 1-3 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Bisoprololi on vain kohtalaisen lipofiilinen, ja siksi se sitoutuu vain heikosti plasman proteiineihin, jakautumistilavuuden ollessa $226 + 11\,l(x + SEM)$. Bisoprololi erittyy elimistöistä kahta yhtä tehokasta reittiä: puolet muuttuu inaktiivisiksi metaboliiteiksi maksassa ja metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, kun taas puolet bisoprololista erittyy muuttumattomana aineena munuaisten kautta. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on 10-12 tuntia. Bisoprololin C_{max} ja AUC-arvot vastaavat toisiaan kiinteässä yhdistelmässä hydroklooritiatsidin kanssa tai yksittäisenä lääkevalmisteena.

Hydroklooritiatsidi

Suun kautta annetusta hydroklooritiatsidista imeytyy noin 80 % ruuansulatuskanavasta. Systeeminen hyötyosuus on 71+15 %. Hydroklooritiatsidista sitoutuu noin 64 % plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on 0,5-1,1 l/kg. Noin 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidista erittyy terveillä henkilöillä muuttumattomana munuaisten kautta. Eliminaation puoliintumisaika on 9-13 tuntia munuaisten toiminnan ollessa normaali. Huippupitoisuudet ilmenevät plasmassa tavallisesti 2-5 tuntia valmisteen antamisen jälkeen. Tämä aika on pitempi potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, ja se on noin 20 tuntia potilailla, joilla on terminaalinen munuaisten vajaatoiminta. Diureettinen vaikutus alkaa 1-2 tuntia valmisteen ottamisesta ja kestää 10-12 tuntia annoksesta riippuen. Antihypertensiivinen vaikutus kestää jopa 24 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa prekliinisissä toksisuustutkimuksissa (pitkäaikaistoksisuus-, mutageenisuus-, genotoksisuus-, karsinogeenisuustutkimukset) bisoprololin tai hydroklooritiatsidin ei ole todettu olevan vaaraksi ihmiselle. Kuten muidenkin beetasalpaajien, bisoprololin suurten annosten on eläinkokeissa todettu aiheuttavan toksisuutta emolle (ruokahaluttomuus ja painon nousu) ja alkioille/sikiölle (myöhäisten resorptioiden lisääntyminen, alhainen syntymäpaino, fyysisen kehityksen hidastuminen imetyksen loppumiseen asti). Bisoprololi tai hydroklooritiatsidi eivät ole teratogeenisiä. Yhteisaltistuksessa bisoprololin tai hydroklooritiatsidin toksisuus ei lisääntynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa
kalsiumvetyfosfaatti
esigelatinoitu maissitärkkelys
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste

hypromelloosi
dimetikoni 350
makrogoli 400
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)
musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 mg/12,5 mg: 3 vuotta

10 mg/25 mg: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 ja 100 tablettia PVC/PVDC/Al-läpipainopakkauksessa.
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 ja 100 tablettia PVC/Al-läpipainopakkauksessa ja Al -pussissa
10, 20, 30, 50 ja 100 tablettia HDPE -purkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg/ 12,5 mg: 16298
10 mg/ 25 mg: 16299

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.09.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.11.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol comp ratiopharm 5 mg/12,5 mg filmdragerad tablett

Bisoprolol comp ratiopharm 10 mg/25 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bisoprolol comp ratiopharm 5 mg/12,5 mg filmdragerad tablett:

En tablett innehåller 5 mg bisoprololhemifumarat och 12,5 mg hydroklortiazid.

Bisoprolol comp ratiopharm 10 mg/25 mg filmdragerad tablett:

En tablett innehåller 10 mg bisoprololhemifumarat och 25 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

5 mg/12,5 mg: Lila, rund, bikonvex och filmdragerad tablett med brytskåra på den ena sidan. Märkt med "B-H" och "5-12" på den ena sidan av tablett.

10 mg/25 mg: Lila, rund, bikonvex och filmdragerad tablett med brytskåra på den ena sidan. Märkt med "B-H" och "10-25" på den ena sidan av tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av essentiell hypertoni.

Den fasta doskombinationen är avsedd för patienter vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med bisoprololfumarat eller hydroklortiazid ensamt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den fasta doskombinationen med 5 mg bisoprololfumarat och 12,5 mg hydroklortiazid kan ges till patienter vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med antingen 5 mg bisoprololfumarat eller 12,5 mg hydroklortiazid ensamt.

Den fasta doskombinationen med 10 mg bisoprololfumarat och 25 mg hydroklortiazid kan ges till patienter vars blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med 10 mg bisoprololfumarat eller 25 mg hydroklortiazid ensamt.

Innan behandlingsstart med dessa fasta doskombinationer rekommenderas dositering med de läkemedel som ingår i kombinationspreparatet i form av enskilda tabletter.

Direkt övergång från monoterapi till fast doskombination kan övervägas i fall där detta anses kliniskt adekvat.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Vid behandling av patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt lever- eller njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min) föreligger inget behov av dosjustering. Vid lindrig eller måttlig njurinsufficiens är dock elimineringen av hydroklortiazid nedsatt, vilket innebär att styrkan på 5 mg/12,5 mg rekommenderas. Om patienten har lindrig eller måttlig leverinsufficiens, ska leverns funktion helst följas upp under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Om både njur- och leverfunktion är nedsatta, kommer elimineringen av både bisoprolol och hydroklortiazid att vara nedsatt. I dessa fall ska doserna vara lägre än normalt (se avsnitt 4.4).

Om patienten lider av svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min) förlorar hydroklortiazid sin effekt, och ett bruk av detta kombinationsläkemedel är därför inte ändamålsenligt.

Om patienten har svår leverinsufficiens (leverkoma eller -prekoma) ska detta kombinationspreparat inte användas.

Äldre patienter

I allmänhet behövs ingen särskild dosjustering, ifall inte patienten lider av betydande njur- eller leverinsufficiens (se ovan). Behandlingen ska helst inledas med minsta möjliga dos.

Pediatrisk population

Då erfarenhet av kombinationen bisoprololfumarat och hydroklortiazid hos barn saknas, rekommenderas detta läkemedel inte för behandling av barn.

Att avsluta behandlingen

En långtidsbehandling med kombinationen bisoprololfumarat och hydroklortiazid ska avslutas så småningom, särskilt om patienten konstaterats ha ischemisk hjärtsjukdom. Dosen kan halveras för 7–10 dagar, och behandlingen sedan avslutas helt. Ett abrupt avbrytande av behandlingen kan orsaka s.k. rebound-syndrom med exempelvis förvärrad *angina pectoris* som följd.

Administreringssätt

De filmdragerade tablettorna ska sväljas hela tillsammans med en tillräcklig mängd vätska, exempelvis i samband med morgonmålet. Mat inverkar inte på upptaget av bisoprolol eller hydroklortiazid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot hydroklortiazid eller övriga tiazider, sulfonamider, bisoprolol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Sinoatrialt block, AV-block grad II eller III eller sjuka sinus-syndromet (utan fungerande pacemaker).
- Akut hjärtsvikt eller försämringsskede vid hjärtsvikt som kräver inotrop mediciner.
- Kardiogen chock, kliniskt betydande bradykardi (< 60 slag/minut före behandlingsstart eller < 45 slag/minut under pågående behandling) eller hypotoni (systoliskt tryck < 100 mmHg).
- Svår perifer blodcirkulationsstörning, som intermittenta hälsa eller en svår form av Raynauds syndrom.
- Svår astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom.
- Metabol acidosis (se avsnitt 4.4).
- Hypokalemi som inte svarar på behandling eller svår hyponatremi.
- Hyperkalcemi.
- Svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min), eventuellt med oliguri eller anuri.
- Akut glomerulonefrit.
- Svår leverinsufficiens (leverkoma och -prekoma).
- Obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4).
- Gikt.

- Samtidigt bruk av floktafenin eller sultoprid (se avsnitt 4.5).
- Bruk i samband med amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med följande sjukdomstillstånd ska följas upp regelbundet:

- hjärtsvikt (patienter med samtidig stabil, kronisk hjärtsvikt ska inleda behandlingen med enbart bisoprololfumarat och genomgå noggrann dositering)
- bronkospasm (astma, obstruktiv luftvägssjukdom)
- samtidigt bruk av inhalationsanestetika
- *diabetes mellitus* med kraftigt fluktuerande blodglukos, eftersom symtomen på hypoglykemi kan döljas av detta läkemedel
- sträng fasta
- desensibiliseringsbehandling
- AV-block grad I
- Prinzmetals angina
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom (tillståndet kan förvärras speciellt i början av behandlingen)
- hypovolemi
- nedsatt leverfunktion.

Patienter med astma eller annan obstruktiv luftvägssjukdom och risk för symtom ska ges samtidigt behandling med bronkdilaterande medel. Motståndet i luftvägarna kan ibland öka hos astmatiker, vilket kan leda till ett behov av att öka dosen av beta-2-stimulantia.

Ett fortgående bruk av hydroklortiazidkomponenten i kombinationen av bisoprololfumarat och hydroklortiazid kan leda till störningar i vätske- och elektrolytbalansen, och särskilt då till hypokalemi och hyponatremi, samt till hypomagnesemi, hypokloremi och hyperkalcemi.

Hypokalemi ökar risken för svåra hjärtrytmrubbningar, särskilt risken för den t.o.m. fatale takykardivarianten torsades de pointes.

Existerande metabol alkalos kan förvärras till följd av störningar i vätske- och elektrolytbalansen.

I likhet med övriga betablockerande medel kan bisoprolol öka känsligheten för allergener och allvarlighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Detta gäller även allergener som används vid desensibilisering. Adrenalin har inte nödvändigtvis alltid önskad effekt i dessa fall.

Patienter med psoriasis ska helst ges betablockerare (t.ex. bisoprolol) först efter noggrann utvärdering av behandlingens fördelar och risker.

Patienter med feokromocytom får inte behandlas med betablockerande medel (t.ex. bisoprolol) innan alfareceptorerna blockerats.

En behandling med betablockerande medel (t.ex. bisoprolol) kan dölja symtomen på tyreotoxikos.

Om inte särskilda skäl föreligger, får inte en behandling med betablockerande medel (t.ex. bisoprolol) avbrytas abrupt, eftersom ett plötsligt avbrytande kan leda till rebound särskilt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Mer information finns i avsnitt 4.2.

Akuta gallstensanfall har rapporterats hos patienter med gallsten.

Om patienten ska genomgå något ingrepp som kräver generell anestesi, ska anestesiläkaren informeras om att patienten använder betablockerande läkemedel. Om ett avbrytande av behandlingen med betablockerande

medel anses nödvändigt inför operationen, ska medicineringen avslutas så småningom, och på ett sådant sätt att den sista dosen tas ungefär 48 timmar före anestesiin.

Om patienten uppvisar ljuskänslighetsreaktioner, ska de hudområden som är utsatta för sol eller konstgjord UVA-strålning helst skyddas. I svåra fall kan behandlingen med Bisoprolol comp ratiopharm behöva avbrytas.

Risken för giktanfall kan vara större än vanligt hos patienter med hyperurikemi.

Observera följande

Vid långtidsbehandling med en kombination av bisoprololfumarat och hydroklortiazid är det skäl att regelbundet kontrollera serumelektrolyter (särskilt kalium, natrium, kalcium), kreatinin och urea, serumlipider (kolesterol och triglycerider), urathalt samt blodglukos.

Icke-melanom hudcancer

I två epidemiologiska studier baserade på Danmarks nationella cancerregister har man konstaterat att en ökande kumulativ exponering för hydroklortiazid ökar risken för icke-melanom hudcancer (basaliom och skivepitelcancer). En möjlig mekanism bakom utvecklingen av icke-melanom hudcancer kan utgöras av den ljussensitiserande effekten hos hydroklortiazid.

Patienter som använder hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer, de ska uppmanas att undersöka sin hud regelbundet för fall av eventuella nya hudförändringar, och dessutom uppmanas att omedelbart rapportera misstänkta fynd. Patienterna ska också få instruktioner gällande möjliga förebyggande åtgärder (såsom möjligast begränsad exponering för solljus och ultraviolett strålning, sakenligt skydd vid exponering) för att uppnå en möjligast låg risk för hudcancer. Misstänkta hudförändringar ska undersökas omedelbart och eventuell histologisk undersökning av vävnadsprov utföras utan dröjsmål. Bruket av hydroklortiazid hos patienter som tidigare haft icke-melanom hudcancer ska vid behov utvärderas på nytt (se 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. Denna reaktion ger symtom som akut försämrad synskärpa eller ögonsmärta, och dessa symtom sätter vanligen in inom timmar eller veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till bestående synförlust. Primär åtgärd vid en reaktion av denna typ är ett avbrytande av läkemedelsbehandlingen så fort som möjligt. Omedelbara medicinska eller kirurgiska åtgärder kan behöva övervägas om ögontrycket inte fås under kontroll. Tidigare allergi mot sulfonamider eller penicillin kan utgöra en riskfaktor för uppkomsten av akut trångvinkelglaukom.

Akut respiratorisk toxicitet / hydroklortiazid

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Bisoprolol comp ratiopharm sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Allmänt

Vid behandlingen bör observeras att läkemedlet kan inverka på vissa andra läkemedel till följd av förändringar i kaliumhalten i serum.

Kontraindicerade kombinationer

Floktafenin: Bisoprolol kan förhindra de kompensatoriska kardiovaskulära reaktionerna till följd av hypotoni eller chock orsakad av floktafenin.

Sultoprid: Ett samtidigt bruk av bisoprolol kan öka risken för kammararytmier.

Kombinationer som inte rekommenderas

Kalciumblockerande medel av typen verapamil och diltiazem: Negativ inverkan på kontraktilitet och atrioventrikulär överföring. Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som behandlas med betablockerare kan leda till kraftig hypotoni och atrioventrikulärt block.

Blodtryckssänkande medel som inverkar på det centrala nervsystemet: Samtidig användning av centralverkande antihypertensiva läkemedel kan sänka hjärtfrekvensen i alltför hög grad, minska hjärtminutvolymen samt orsaka vasodilatation. Abrupt utsättning av denna typ av behandling kan öka risken för "rebound hypertoni". En behandling med exempelvis klonidin får därför inte avbrytas om inte behandlingen med bisoprololfumarat och hydroklortiazid avslutats några dagar tidigare. Efter detta kan klonidinbehandlingen gradvis utsättas.

Monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare; förutom MAO B-hämmande medel): Ökad hypotensiv effekt och även risk för hypertensiv kris.

Litium: En kombination av bisoprololfumarat och hydroklortiazid kan förstärka de kardio- och neurotoxiska effekterna av litium genom en minskad utsöndring av litium ur kroppen.

Övriga läkemedel (utöver antiarytmika) som kan orsaka torsades de pointes, såsom astemizol, domperidon, droperidol, intravenöst erytromycin, haloperidol, halofantrin, klaritromycin, klorpromazin, klorokin, mesoridazin, metadon, pentamidin, pimozid, cisaprid, sparfloxacin, terfenadin, tioridazin, vinkamin: Vid fall av hypokalemi ska läkemedel som inte orsakar torsades de pointes användas.

Kombinationer som kräver särskild försiktighet

Kalciumblockerande medel av dihydropyridintyp (t.ex. nifedipin): Ett samtidigt bruk kan öka risken för hypotoni. Risken för ytterligare försvagad pumpförmåga hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.

Övriga blodtrycksmediciner eller läkemedel som annars sänker blodtrycket kan öka risken för hypotoni.

ACE-hämmare (t.ex. kaptopril, enalapril) och angiotensin II-antagonister: Risk för mycket kraftigt blodtrycksfall och/eller akut njursvikt i början av behandlingen med ACE-hämmare hos patienter med natriumbrist (gäller särskilt patienter med förträngningar i njurartärerna).

Om tidigare behandling med diuretika orsakat natriumbrist, ska behandlingen med diuretika avbrytas tre dygn före behandlingsstart med ACE-hämmare, eller alternativt behandlingen med ACE-hämmare inledas med liten dos.

Klass I-antiarytmika (t.ex. disopyramid, kinidin): Effekten på den atrioventrikulära överledningstiden kan förstärkas och den negativa inotropa effekten ökas.

Klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron): Effekten på den atrioventrikulära överledningstiden kan förstärkas.

Vissa typer av antiarytmika kan orsaka torsades de pointes: Klass IA-antiarytmika (kinidin, disopyramid), amiodaron, sotalol. Hypokalemi kan bidra till uppkomsten av torsades de pointes, och hypokalemi ska därför förebyggas och vid behov korrigeras. QT-tid bör följas upp. Vid fall av torsades de pointes får antiarytmika inte användas (pacemaker).

Parasympatomimetika (som donepezil, takrin, neostigmin, pyridostigmin, pilokarpin och fysostigmin): Den atrioventrikulära överföringstiden kan förlängas och risken för bradykardi ökar.

Reserpin, alfa-metyldopa, guanfacin eller klonidin kan ge en kraftig sänkning av blodtryck och hjärtfrekvens eller leda till en långsammare överledning.

Lokalt administrerade betablockerande medel, inklusive ögondroppar, kan förstärka systemeffekterna av bisoprolol.

Insulin och perorala diabetesmedel: Ökad blodsockersänkande effekt. En blockering av de betaadrenerga receptorererna kan dölja symtomen på hypoglykemi.

Anestesimedel: Försvagad reflex takykerdi och ökad risk för hypotoni. En fortgående betablockerande minskar risken för rytmrubbningar under induktion och intubation. Anestesiläkaren ska informeras om att patienten behandlas med betablockerande medel (t.ex. bisoprolol).

Digitalisglykosider: Förlängd atrioventrikulär överledning och sänkt hjärtfrekvens. I samband med hypokalemi och/eller hypomagnesemi under behandling med kombinationen bisoprololfumarat och hydroklortiazid kan hjärtmuskeln känslighet för hjärtglykosider öka, vilket ger en kraftigare effekt och fler biverkningar.

Antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID, prostaglandinsynteshämmande medel) kan försvaga den blodtryckssänkande effekten. Vid salicylatbehandling med höga doser kan de centrala biverkningarna öka.

Om hypovolemi konstateras, kan ett samtidigt bruk av antiinflammatoriska smärtstillande medel orsaka akut njurinsufficiens.

Ergotaminderivat: Förvärrade perifera cirkulationsstörningar.

Betasympatomimetika: Vid samtidigt bruk av bisoprolol kan effekten av bägge läkemedlen försvagas. Allergiska reaktioner kan kräva högre adrenalindoser än normalt.

Sympatomimetika som aktiverar både beta- och alfareceptorerna: Ett samtidigt bruk av bisoprolol kan höja blodtrycket. Denna effekt är mer sannolik i samband med bruk av icke-selektiva betablockerande medel.

Förlusten av kalium kan öka om kombinationen med bisoprololfumarat och hydroklortiazid används tillsammans med läkemedel som ökar utsöndringen av kalium.

Tricykliska antidepressiva medel, barbiturater, fentiaziner och övriga blodtrycksmediciner: Effektiviserad blodtryckssänkande effekt.

Rifampicin: Bisoprolols halveringstid kan förkortas en aning till följd av induktion av de leverenzymerna som står för läkemedelsmetabolismen i kroppen. Detta kräver i allmänhet ingen dosjustering.

Effekten av läkemedel som sänker urathalten kan försvagas om patienten samtidigt behandlas med kombinationen bisoprololfumarat och hydroklortiazid.

Ett samtidigt bruk av kombinationen bisoprololfumarat och hydroklortiazid med glukokortikoider, ACTH, karbenoxolon, amfotericin B, furosemid eller laxativa medel kan öka förlusten av kalium.

Effekten av muskelrelaxerande medel av kuraretyp kan öka, eller verkningstiden förlängas, i samband med en kombinationsbehandling med bisoprololfumarat och hydroklortiazid.

Cytostatika (t.ex. cyklofosamid, fluorouracil, metotrexat): Benmärgstoxicitet anses sannolik.

Kolestyramin, kolestipol: Långsammare absorption av hydroklortiazidkomponenten ur kombinationen med bisoprololfumarat och hydroklortiazid.

Metyldopa: Några sällsynta fall av hemolys till följd av uppkomst av antikroppar mot hydroklortiazid har rapporterats.

Försiktighet ska även iakttagas vid samtidigt bruk av orala antikoagulantia (tiazider kan försvaga den antitrombotiska effekten) och probenecid (den diuretiska effekten försvagas).

Kombinationer som kräver särskilt övervägande

Meflokin: Ökad risk för bradykardi.

Kortikosteroider: Minskad blodtryckssänkande effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol:

Bisoprolol innehåller farmakologiska effekter som kan vara till skada för en graviditet och/eller fostret/det nyfödda barnet. Generellt sett försvagar betablockerare blodflödet genom placentan, vilket kan leda till en långsammare tillväxt hos fostret, fosterdöd, missfall eller en alltför tidig förlossning. Biverkningar (såsom hypoglykemi och bradykardi) kan förekomma hos foster och nyfödda. Om en behandling med betablockerande medel anses nödvändig, rekommenderas beta-1-selektiva medel.

Hydroklortiazid:

För närvarande finns endast begränsad erfarenhet av behandling med hydroklortiazid under pågående graviditet (och då särskilt under den första trimestern). Djurförsök har inte utförts i en tillräcklig utsträckning.

Hydroklortiazid passerar placentan. På grund av dess farmakologiska verkningsmekanism, kan hydroklortiazid under den andra och tredje trimestern försvaga blodflödet mellan foster och placenta, och på så vis orsaka biverkningar hos fostret och det nyfödda barnet (som t.ex. ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni).

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av ödem eller förhöjt blodtryck under graviditet, och inte heller för behandling av graviditetsförgiftning, eftersom läkemedlet kan minska plasmavolymen och försvaga placentans perfusion, utan att ha någon positiv inverkan på den sjukdom/det tillstånd som ska behandlas.

Hydroklortiazid ska inte heller användas för behandling av essentiell hypertoni under graviditet, förutom i sådana sällsynta fall där ingen annan behandling är möjlig.

Amning

Kombinationspreparat med bisoprololfumarat och hydroklortiazid ska inte användas i samband med amning, eftersom bisoprolol kan utsöndras, och hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölk. Hydroklortiazid kan stoppa mjölkproduktionen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kombinationen av bisoprololfumarat och hydroklortiazid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I en studie utförd hos patienter med kranskärslsjukdom sågs ingen negativ effekt på förmågan att framföra fordon. Eftersom läkemedlet dock inverkar på olika sätt hos olika individer, kan körförmågan eller förmågan att använda maskiner försvagas i en del fall. Detta bör observeras särskilt i början av behandlingen samt då medicineringen ändras eller patienten intar alkohol.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som rapporterats har i allmänhet varit förknippade med läkemedlets farmakologiska effekter.

	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$, inklusive enstaka rapporter)	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					icke-melanom hudcancer (basaliom och skivepitelcancer)
Blodet och lymfsystemet			leukopeni, trombocytopeni	agranulocytos	
Metabolism och nutrition	hyperglykemi, hyperurikemi, störningar i vätske- och elektrolytbalansen (särskilt hypokalemi och hyponatremi samt dessutom hypomagnesemi och hypokloremi samt hyperkalcemi), metabol acidosis	försämrad matlust		metabol alkalos	
Psykiska störningar		depression, sömnstörningar	mardrömmar, hallucinationer		
Centrala och perifera nervsystemet	svindel*, huvudvärk*				
Ögon			minskad lakrimation (bör observeras om patienten använder kontaktlinser), synstörningar	konjunktivit	choroidal effusion
Öron och balansorgan			försämrad hörsel		
Hjärtat		bradykardi, störningar i den atrioventrikulära överföringen, förvärrad hjärtinsufficiens		kärlkramp (<i>angina pectoris</i>)	
Blodkärl	kalla eller domnade extremiteter	ortostatisk hypotension			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		förvärrad astma eller KOL, bronkospasm hos patienter med	allergisk snuva	akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)	

		bronkialastma, eller som tidigare haft någon obstruktiv luftvägssjukdom			
Magtarmkanalen	symtom från magtarmkanalen, såsom illamående, kräkningar, diarré, förstoppning	magsmärtor, pankreatit			
Lever och gallvägar			hepatit, ikterus		
Hud och subkutan vävnad			överkänslighetsrea ktioner (som klåda, hudrodnad, hudutslag, blöjeksem, purpura, nässelutslag)	betablockerare kan orsaka eller förvärra psoriasis eller inducera hudutslag av psoriasisstyp, alopeci, kutan <i>lupus erythematosus</i> , erytem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskelsvaghet och -kramper			
Reproduktions- organ och bröstkörtel			potensstörningar		
Allmänna symtom	trötthet*	kraftlöshet			
Undersökningar	förhöjda triglycerid- och kolesterolhalter, glukosuri	förhöjd amylashalt, tillfälligt förhöjda kreatinin- och ureahalter i serum	förhöjda leverenzymvärden (ASAT, ALAT)		

* Dessa biverkningar förekommer speciellt i början av behandlingen. De är vanligen lindriga och försvinner ofta inom 1–2 veckor.

Att observera

Kliniska tecken på hypokalemi är trötthet, dåsighet, muskelsvaghet, parestesier, pareser, apati, förlamning i den släta muskulaturen med förstoppning, meteorism eller hjärtrytmrubbningar, paralytisk ileus, störningar i medvetandegraden, koma och EKG-förändringar.

Behandlingen ska avbrytas vid fall av:

- störningar i elektrolytbalansen som inte svarar på behandling
- störningar i regleringen vid ortostatism
- överkänslighetsreaktioner
- svåra störningar i matsmältningskanalen
- biverkningar som rör det centrala nervsystemet
- buktottkörtelinflammation
- förändrade blodvärden (anemi, leukopeni, trombocytopeni)
- akut kolecystit
- vaskulit

- förvärrad myopi
- förhöjd kreatininhalt i serum som överskrider 1,8 mg/100 ml, eller kreatininclearance under 30 ml/min.

Beskrivning av vissa särskilda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: På basen av epidemiologiska studier har ett samband mellan kumulativ dos och icke-melanom hudcancer konstaterats för hydroklortiazid (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

Symtom

De allra vanligaste symtomen på en överdos av betablockerande medel utgörs av bradykardi, hypotoni, bronkospasmer, akut hjärtsvikt och hypoglykemi. Den individuella variationen i reaktioner orsakade av en enstaka överdos av bisoprolol är mycket stor. Patienter med hjärtinsufficiens är sannolikt mycket känsliga för överdoser av bisoprolol.

Typiska kliniska symtom orsakade av en akut överdos eller ett fortgående bruk av alltför stora doser av hydroklortiazid är en överdriven förlust av vätska och elektrolyter. De vanligaste symtomen är svindel, illamående, dåsighet, hypovolemi, hypotoni och hypokalemi.

Behandling

Som allmän regel vid överdoseringsfall gäller, att medicineringen med kombinationen av bisoprololfumarat och hydroklortiazid ska avbrytas, och patienten ges stödbehandling samt symptomatisk behandling.

Om endast en kort tid (0–2 timmar) förflutit sedan överdosen, ska patienten ges medicinskt kol och ventrikelsköljning övervägas. Hjärtfrekvens, blodtryck, elektrolyt- och sockerbalans ska följas upp. Bradykardi kan behandlas med atropin (1–2 mg i.v.), isoprenalin eller med temporär pacemaker. Blodtrycksfallet ska korrigeras med vätska och vid behov med vasopressiva läkemedel (som katekolaminer). Bronkospasmer kan behandlas med teofyllin, teofyllinderivat eller betasympatomimetika. På basen av de begränsade uppgifter som finns att tillgå, kan bisoprolol inte avlägsnas med dialys i någon större grad. För hydroklortiazid känner man inte till hur pass mycket som avlägsnas vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Bisoprolol

Bisoprolol är ett beta-receptorblockerande medel som till sina egenskaper ligger mellan lipofila och hydrofila ämnen. Bisoprolol är ett kraftigt beta-1-selektivt (kardioselektivt) läkemedel som saknar sympatomimetisk inverkan (ISA) och relevant membranstabiliserande effekt. Bisoprolol blockerar svaret på

sympatoadrenergisk aktivering genom en blockad av betareceptorerna i hjärtat, vilket sänker hjärtfrekvensen och kontraktiliteten, och på så vis leder till ett minskat syrebehov i hjärtmuskeln.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett benzotiadizinderivat som huvudsakligen ökar utsöndringen av elektrolyter och sekundärt urinsekretionen genom en ökning av den osmotiskt bundna vattenmängden. Transporten av natrium ur njurtubuli till blodcirkulation förhindras, vilket stoppar resorptionen av natrium. Den natriuretiska effekten är förknippad med en ökad utsöndring av kalium och magnesium. Hydroklortiazid förhindrar närmast natriumupptaget ur distala tubuli, så högst ca 15 % av det natrium som passerat den glomerära filtreringen kan utsöndras. Kloridutsöndringen motsvarar rent kvantitativt sett den för natrium. Hydroklortiazid ökar även utsöndringen av kalium, vilken främst bestäms av utsöndringen i distala tubuli och njurkanaler (utbytet av natrium- och kaliumjoner ökar). Acidosis eller alkalosis inverkar inte nämnvärt på den saluretiska och diuretiska effekten hos hydroklortiazid. Den glomerulära filtrationen (GFR) minskar till en början en aning. Vid långtidsbehandling med hydroklortiazid minskar utsöndringen av kalcium via njurarna, vilket kan leda till hyperkalcemi. Hydroklortiazid minskar det perifera kärlmotståndet genom en relaxering av blodkärlens släta muskulatur. Effekten hos hydroklortiazid går förlorad vid kronisk njursufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min och/eller serumkreatinin över 1,8 mg/100 ml). Hydroklortiazid innehar en antidiuretisk effekt hos patienter med nefrogen eller ADH-sekretionsberoende *diabetes insipidus*.

Icke-melanom hudcancer

På basen av epidemiologiska studiedata förekommer ett samband mellan kumulativ hydroklortiaziddos och icke-melanom hudcancer. En studie omfattade en population på 71 533 patienter med basaliom och 8 629 patienter med skivepitelcancer som ställdes mot jämförelsepopulationer på 1 430 833 och 172 462 patienter. De anpassade oddskvoterna för stora hydroklortiaziddoser (kumulativt sett $\geq 50\ 000$ mg) var 1,29 (95 % konfidensintervall: 1,23–1,35) för basaliom och 3,98 (95 % konfidensintervall: 3,68–4,31) för skivepitelcancer. Ett kumulativt förhållande mellan dos och svar konstaterades för både basaliom och skivepitelcancer. En annan studie visade en möjlig koppling mellan exponering för hydroklortiazid och läppcancer (skivepitelcancer): 633 patienter med läppcancer jämfördes mot en jämförelsepopulation på 63 067 patienter med riskbaserat urval. Ett kumulativt förhållande mellan dos och svar kunde ses då den anpassade oddskvoten var 2,1 (95 % konfidensintervall: 1,7–2,6); vilken sedan steg till 3,9 (3,0–4,9) vid stora doser (~25 000 mg), och till 7,7 (5,7–10,5) vid den största kumulativa dosen (på ~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bisoprolol

Biotillgängligheten för bisoprolol ur filmdragerade tabletter är ca 90 %. Bisoprolol absorberas nästan fullständigt (> 90 %) ur magtarmkanalen. Eftersom first-pass metabolismen i levern också är mycket låg (< 10 %), är den absoluta biotillgängligheten 88 %. Bisoprolol kan tas på tom mage eller i samband med morgonmålet utan inverkan på absorption eller biotillgänglighet. Cirka 30 % av bisoprololdosen binds vid plasmaproteinerna. Patofysiologiska förändringar i plasmaproteinerna (såsom alfa-1-glykoproteinet) inverkar inte på bisoprolols farmakokinetik. Maximala koncentrationer i plasma konstateras vanligen inom 1–3 timmar efter administrering. Bisoprolol är ett endast måttligt lipofilt ämne, vilket gör att bindningen till plasmaproteinerna är svag, och distributionsvolymen $226 + 11 l(x + SEM)$. Bisoprolol utsöndras via två lika effektiva rutter: hälften omvandlas till inaktiva metaboliter i levern, vilka sedan utsöndras via njurarna; och den andra hälften utsöndras i oförändrad form via njurarna. Eliminationsfasens halveringstid är 10–12 timmar. C_{max} och AUC för bisoprolol i ett kombinationspreparat med hydroklortiazid motsvarar de värden som gäller för bisoprolol ensamt.

Hydroklortiazid

Cirka 80 % av en oralt administrerad hydroklortiaziddos absorberas ur magtarmkanalen. Den systemiska biotillgängligheten är $71 + 15$ %. Ungefär 64 % av hydroklortiaziddosen binds vid proteinerna i plasma. Distributionsvolymen är 0,5–1,1 l/kg. Cirka 95 % av det hydroklortiazid som suggs upp, utsöndras hos friska personer i oförändrad form via njurarna. Eliminationsfasens halveringstid är 9–13 timmar då njurfunktionen

är normal. Toppkoncentrationen i plasma uppnås vanligen inom 2–5 timmar efter administrering. Denna tid är längre hos patienter med njurinsufficiens, och ligger på ca 20 timmar vid fall av terminal njursvikt. Den diuretiska effekten sätter in 1–2 timmar efter administrering, och den varar i 10–12 timmar beroende på dos. Den antihypertensiva effekten varar i upp till 24 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende långtidstoxicitet, mutagenicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet hos bisoprolol och hydroklortiazid har inte visat några särskilda risker för människa. I likhet med andra betareceptorblockerande medel, har stora doser bisoprolol i djurstudier visat sig vara toxiskt för både hondjuret (förlorad aptit och viktuppgång) och embryona/fostren (ökad incidens av sen resorption, låg födelsevikt, långsammare fysisk utveckling fram till dioperiodens slut). Bisoprolol och hydroklortiazid är inte teratogena. Toxiciteten ökar inte vid ett samtidigt bruk av dessa ämnen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa,
kalciumvätefosfat,
pregelatiniserad majsstärkelse,
vattenfri kolloidal kiseldioxid,
magnesiumstearat.

Filmdragering

Hypromellos,
dimetikon 350,
makrogol 400,
titandioxid (E 171),
röd järnoxid (E 172),
svart järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 mg/12,5 mg: 3 år
10 mg/25 mg: 4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 och 100 tabletter i blister av PVC/PVDC/Al.
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 och 100 tabletter i blister av PVC/Al och påsar av Al.
10, 20, 30, 50 och 100 tabletter i burkar av HDPE.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/12,5 mg: 16298
10 mg/25 mg: 16299

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.09.2001
Datum för den senaste förnyelsen: 08.11.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.12.2021