

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

COMBISO 2,5 mg/6,25 mg tablety
COMBISO 5 mg/6,25 mg tablety
COMBISO 10 mg/6,25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Combiso 2,5 mg/6,25 mg tablety: jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 2,5 mg a hydrochlorothiazidum 6,25 mg.

Combiso 5 mg/6,25 mg tablety: jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 5 mg a hydrochlorothiazidum 6,25 mg.

Combiso 10 mg/6,25 mg tablety: jedna tableta obsahuje bisoprololi fumaras 10 mg a hydrochlorothiazidum 6,25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Combiso 2,5 mg/6,25 mg tablety: žluté, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 7 mm.

Combiso 5 mg/6,25 mg tablety: světle růžové, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 7 mm.

Combiso 10 mg/6,25 mg tablety: bílé, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mírná až středně těžká hypertenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá úvodní dávka je jedna tableta obsahující bisoprolol 2,5 mg/hydrochlorothiazid 6,25 mg jednou denně.

Pokud by byl antihypertenzivní účinek této dávky nedostatečný, měla by se dávka zvýšit na jednu tabletu obsahující 5 mg bisoprololu/6,25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně, a pokud by byla odpověď stále nedostatečná, je možné dávku zvýšit na jednu tabletu o obsahu 10 mg bisoprololu/6,25 mg hydrochlorothiazidu jednou denně.

Délka léčby

Léčba přípravkem Combiso je obvykle dlouhodobá.

Je doporučeno postupné vysazování léčby bisoprololem, protože náhlé vysazení bisoprololu může vést k akutnímu zhoršení stavu pacienta, zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater a ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater a ledvin (clearance kreatininu > 30 ml/min) není nutná úprava dávkování.

Starší pacienti

Normálně není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Zkušenost s podáváním přípravku Combiso u dětí a dospívajících je omezená, proto se jeho použití nedoporučuje.

Způsob podání

Tablety přípravku Combiso se užívají ráno s jídlem nebo nalačno, polykají se celé, nerozkousané a zapíjejí se tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Combiso je kontraindikován u pacientů s následujícími stavy:

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- akutní srdeční selhání nebo během epizod dekompenzace srdečního selhání vyžadujících intravenózní inotropní léčbu,
- kardiogenní šok,
- AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru),
- syndrom chorého sinu,
- sinoatriální blok,
- symptomatická bradykardie,
- závažné bronchiální astma,
- těžké formy ischemické choroby dolních končetin nebo Raynaudova syndromu,
- neléčený feochromocytom (viz bod 4.4),
- závažné poškození funkce ledvin (clearance kreatininu \leq 30 ml/min),
- těžké poškození funkce jater,
- metabolická acidóza,
- refrakterní hypokalémie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud to není jasně indikováno, nesmí být léčba bisoprololem náhle vysazena, protože náhlé vysazení bisoprololu může vést k akutnímu zhoršení stavu pacienta, zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (viz bod 4.2).

Přípravek Combiso musí být používán s opatrností u pacientů s následujícími stavy:

- srdeční selhání,
- diabetes mellitus s velkými výkyvy hodnot glykémie; příznaky hypoglykémie mohou být maskovány (např. tachykardie, palpitace nebo pocení),
- přísná dieta,
- AV blok prvního stupně,
- Prinzmetalova angína,
- okluzivní periferní arteriální onemocnění; zhoršení příznaků může nastat zejména na začátku terapie,
- hypovolémie,
- zhoršení jaterních funkcí.

Podobně jako jiné beta-blokátory, může bisoprolol zvyšovat citlivost k alergenům, jakož i zvyšovat závažnost anafylaktických reakcí. To se týká také desenzibilizační léčby. Léčba epinefrinem nemusí mít vždy očekávaný terapeutický účinek.

Pacienti s lupénkou nebo s anamnézou lupénky by měli být léčeni beta-blokátory (např. bisoprololem) pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik.

Příznaky thyreotoxikózy mohou být při léčbě bisoprololem maskovány.

U pacientů s feochromocytomem nesmí být bisoprolol podáván dříve než po blokádě alfa-adrenergických receptorů.

U pacientů podstupujících celkovou anestézii snižuje beta blokáda výskyt arytmií a myokardiální ischémie během indukce, inkubace a v pooperační fázi. V současné době se doporučuje, aby byla beta blokáda udržována během operace. Anesteziolog musí být informován o tom, že pacient užívá beta-blokátory z důvodu možných interakcí s jinými léčivými přípravky, které by mohly vést k bradyarytmiím, oslabení reflexní tachykardie a snížení reflexní schopnosti kompenzovat krevní ztráty. Pokud je vysazení beta-blokátoru před chirurgickým zákrokem považováno za nutné, mělo by být provedeno postupně a mělo by být dokončeno 48 hodin před anestézií.

Ačkoli kardioselektivní (β_1) beta-blokátory mohou mít menší vliv na plicní funkce než neselektivní beta-blokátory (stejně jako všechny ostatní beta-blokátory), měli bychom se vyhnout jejich používání u pacientů s obstrukční plicní nemocí, pokud k jejich použití není klinický důvod. Pokud takový důvod existuje, je možno Combiso s opatrností podat. U pacientů s obstrukční plicní nemocí by měla být léčba bisoprololem zahájena nejnižší možnou dávkou a pacienti by měli být pečlivě monitorováni s ohledem na nové příznaky (např. dušnost, intolerance zátěže, kašel). V případě bronchiálního astmatu nebo chronické obstrukční choroby bronchopulmonální, které mohou způsobit symptomy, je doporučeno souběžně podávat bronchodilatační terapii. Příležitostně se u pacientů s astmatem může zvýšit rezistence dýchacích cest, a proto může být potřeba zvýšit dávku β_2 -stimulancií.

Při léčbě thiazidovými diuretiky se mohou objevit fotosenzitivní reakce. Pokud se objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno chránit exponované oblasti před sluncem nebo umělým UVA zářením. V závažných případech může být nutné ukončit léčbu.

Dlouhodobé, kontinuální podávání hydrochlorothiazidu může vést k poruchám rovnováhy tekutin a elektrolytů, zvláště k hypokalémii a hyponatrémii, také k hypomagnesémii a hypochlorémii a k hyperkalcémii. Hypokalémie podporuje vývoj závažných poruch srdečního rytmu, zvláště typu *torsades de pointes*, které mohou být fatální.

Během dlouhodobé léčby přípravkem Combiso je doporučeno sledování hladin elektrolytů v séru (zvláště draslíku, sodíku a vápníku), kreatininu a močoviny, hladinu lipidů v séru (cholesterol a triglyceridy), kyseliny močové a rovněž glukózy.

U hyperurikemických pacientů může dojít ke zvýšení rizika záchvatu dny.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které nejsou doporučeny

Lithium: Combiso může zesilovat kardiotoxický a neurotoxický účinek lithia prostřednictvím snížení vylučování lithia.

Antagonisté kalcia typu verapamilu a diltiazemu: negativní ovlivnění kontraktility a atrioventrikulárního vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených pomocí beta-blokátoru může vést k hluboké hypotenzi a AV bloku.

Centrálně působící antihypertenziva (např. klonidin, methyldopa, moxonidin, rilmenidin): současné používání centrálně působících antihypertenziv může vést k dalšímu snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje a k vasodilataci. Náhlé vysazení, zvláště pokud je provedeno před vysazením beta-blokátoru, může zvýšit riziko „rebound“ hypertenze.

Kombinace, u kterých je nutná opatrnost

Antagonisté kalcia dihydropyridinového typu (např. nifedipin, amlodipin): současné užívání může zvýšit riziko hypotenze a nelze vyloučit zvýšení rizika dalšího zhoršení funkce komory jako pumpy u pacientů se srdečním selháním.

Současné užívání s antihypertenzivy a rovněž s jinými léčivými přípravky snižujícími krevní tlak (např. tricyklická antidepresiva, barbituráty, fenothiaziny) může zvýšit riziko hypotenze.

ACE inhibitory (např. kaptopril, enalapril), antagonisté angiotenzinu II: riziko významného poklesu krevního tlaku a/nebo akutního renálního selhání během zahájení léčby ACE inhibitorem u pacientů s preexistující deplecí sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální artérie). Pokud došlo před léčbou diuretikem k depleci sodíku, musí být léčba diuretikem buď přerušena tři dny před zahájením léčby ACE blokátorem, nebo musí být léčba ACE blokátorem zahájena s nižší dávkou.

Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): účinek na dobu atrioventrikulárního převodu může být potencionovaný a může se zvýšit negativně inotropní účinek.

Antiarytmika třídy III (např. amiodaron): účinek na dobu atrioventrikulárního převodu může být potencionovaný.

Antiarytmika, která indukují torsades de pointes (třída IA, např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid, a třída III, např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid): hypokalémie může podpořit výskyt *torsades de pointes*.

Látky bez antiarytmického potenciálu, které mohou indukovat torsades de pointes (např. astemizol, i.v. erythromycin, halofantrin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin): hypokalémie může podpořit výskyt *torsades de pointes*.

Parasympatomimetika: současné užívání může zvýšit délku trvání atrioventrikulárního převodu a riziko bradykardie.

Topické beta-blokátory (např. oční kapky k léčbě glaukomu) mohou mít aditivní systémové účinky.

Inzulín a perorální antidiabetika: zvýšení hypoglykemického účinku. Blokáda beta-adrenoreceptorů může maskovat příznaky hypoglykémie.

Anestetika: oslabení reflexní tachykardie a zvýšení rizika hypotenze (pro další informace o celkové anestézii viz bod 4.4).

Digitalisové glykosidy: prodloužení délky trvání atrioventrikulárního převodu a snížení srdeční frekvence. Pokud se vyskytne hypokalémie a/nebo hypomagnezémie během léčby přípravkem

Combiso, může vykazovat myokard zvýšenou citlivost na srdeční glykosidy, což vede ke zvýšenému účinku a nežádoucím účinkům glykosidů.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID): NSAID mohou snižovat hypotenzní účinek. U pacientů, u kterých se vyvine hypokalémie, může současné podávání NSAID vyvolat akutní renální selhání.

Beta-sympatomimetika (např. isoprenalin, dobutamin): kombinace s bisoprololem může snižovat účinek obou látek.

Sympatomimetika, která aktivují jak beta, tak alfa-adrenoreceptory (např. norepinefrin, epinefrin): kombinace s bisoprololem může odhalit vazokonstrikční účinky těchto látek zprostředkované přes alfa adrenoreceptory, což vede ke zvýšení krevního tlaku a exacerbaci intermitentní klaudikace. Takovéto interakce jsou pravděpodobnější u neselektivních beta-blokátorů.

Léčivé přípravky vyvolávající ztráty draslíku (např. kortikosteroidy, ACTH, karbenoxolon, amfotericin B, furosemid nebo laxativa): současné užívání může vyvolat zvýšení ztrát draslíku.

Methyldopa: v izolovaných případech byla popsána hemolýza v důsledku tvorby protilátek proti hydrochlorothiazidu.

Účinek látek snižujících hladinu kyseliny močové může být snížený při současném podávání přípravku Combiso.

Kolestyramin, kolestipol: snižují vstřebávání hydrochlorothiazidu jako složky přípravku Combiso.

Kombinace, které je třeba brát v úvahu

Meflochin: zvýšené riziko bradykardie.

Kortikosteroidy: snížení antihypertenzního účinku (retence vody a sodíku indukovaná kortikosteroidy).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bisoprolol

Bisoprolol má farmakologické účinky, které mohou nežádoucím způsobem ovlivnit těhotenství a/nebo plod/novorozence. Všeobecně beta-blokátory snižují placentární perfúzi, což bývá spojené s růstovou retardací plodu, intrauterinní smrtí, potratem nebo předčasným porodem. Nežádoucí účinky (např. hypoglykémie, bradykardie) se mohou vyskytnout u plodu nebo novorozence. Je-li léčba beta-blokátory nutná, upřednostňuje se léčba selektivními blokátory beta₁-adrenoreceptorů.

Hydrochlorothiazid

Diuretika mohou zvýšit fetoplacentární ischemii s průvodním rizikem hypotrofie plodu. Předpokládá se, že hydrochlorothiazid vyvolává trombocytopenii u novorozence.

Přípravek Combiso není doporučován během těhotenství.

Kojení

Použití přípravku Combiso u kojících žen není doporučeno, protože bisoprolol může být vylučován a hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka v malém množství. Hydrochlorothiazid může inhibovat tvorbu mléka.

Fertilita

Pro tuto kombinaci léčivých látek nejsou známy žádné údaje o vlivu na fertilitu u lidí. V rámci studií na zvířatech nebyl prokázán vliv na fertilitu nebo obecně na rozmnožování pro bisoprolol nebo hydrochlorothiazid.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Combiso nemá žádné nebo minimální účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ovšem v závislosti na individuální odpovědi na léčbu může být schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje porušena. To je třeba zvážit zvláště na začátku léčby, při změně léku nebo při souběžném požití alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)

Není známo: nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy).

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: leukopenie, trombocytopenie.

Velmi vzácné: agranulocytóza.

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: ztráta chuti k jídlu, hyperglykémie, hyperurikémie, poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů (zvláště hypokalémie a hyponatrémie, také hypomagnezémie a hypochlorémie a rovněž hyperkalcémie).

Velmi vzácné: metabolická alkalóza.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: deprese, poruchy spánku.

Vzácné: noční můry, halucinace.

Poruchy nervového systému

Časté: závratě*, bolest hlavy*.

Poruchy oka

Vzácné: snížená produkce slz (je třeba zvážit u pacientů nosících kontaktní čočky), poruchy zraku.

Velmi vzácné: konjunktivitida.

Není známo: choroidální efuze

Poruchy ucha a labyrintu

Vzácné: poruchy sluchu.

Srdeční poruchy

Méně časté: bradykardie, poruchy AV-převodu, zhoršení stávajícího srdečního selhání.

Cévní poruchy

Časté: pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách.

Méně časté: ortostatická hypotenze.

Vzácné: synkopa.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: bronchospasmus u pacientů s bronchiálním astmatem nebo anamnézou obstrukce dýchacích cest.

Vzácné: alergická rýma.

Vzácné: intersticiální onemocnění plic.

Gastrointestinální poruchy

Časté: gastrointestinální poruchy, jako jsou nauzea, zvracení, průjem, zácpa.

Méně časté: abdominální poruchy.

Velmi vzácné: pankreatitida.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: hepatitida, žloutenka.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: reakce z přecitlivělosti, jako jsou svědění, návaly, vyrážka, fotodermatitida, purpura, kopřivka.
Velmi vzácné: alopecie, kožní lupus erythematoses; beta-blokátory mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky lupénky nebo indukovat vznik lupénce podobné vyrážky.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: svalová slabost, svalové křeče.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: poruchy potence.

Celkové a poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava*.

Méně časté: astenie.

Velmi vzácné: bolest na hrudi.

Vyšetření

Méně časté: zvýšení hladiny amylázy, reverzibilní zvýšení hladiny kreatininu a močoviny v séru.

Vzácné: zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST).

Velmi vzácné: zvýšení hladiny triglyceridů a cholesterolu, glykosurie.

*Tyto příznaky se vyskytují zvláště u pacientů na začátku léčby. Jsou obvykle mírné a obvykle odezní během 1 až 2 týdnů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Mezi nejčastější známky, které je možné očekávat po předávkování beta-blokátory, patří bradykardie, hypotenze, bronchospasmus, akutní srdeční nedostatečnost a hypoglykémie. Existuje omezená zkušenost s předávkováním bisoprololem a bylo zaznamenáno pouze několik případů předávkování bisoprololem. Byla zaznamenána bradykardie a/nebo hypotenze. Všichni pacienti se zotavili. Existuje široká inter-individuální variabilita v citlivosti na jednorázovou vysokou dávku bisoprololu a pacienti se srdečním selháním jsou pravděpodobně velmi citliví.

Klinický obraz akutního nebo chronického předávkování hydrochlorothiazidem je charakterizován rozsahem ztráty tekutin a elektrolytů. Mezi nejčastější známky patří závratě, nauzea, somnolence, hypovolémie, hypotenze a hypokalémie.

Léčba

V případě předávkování se obecně doporučuje léčbu přípravkem Combiso přerušit a zahájit symptomatickou a podpůrnou léčbu.

Omezené údaje naznačují, že bisoprolol je obtížně dialyzovatelný. Stupeň odstranění hydrochlorothiazidu pomocí hemodialýzy nebyl zatím stanoven.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinace (β_1 -selektivního) beta-blokátoru a thiazidového diuretika, ATC kód: C07B B07.

Combiso obsahuje kombinaci dvou léčivých látek: bisoprolol a hydrochlorothiazid.

Bisoprolol je vysoce selektivní β_1 -adrenergní inhibitor, který nemá vnitřní sympatomimetickou aktivitu ani membránu stabilizující účinky.

Jako u jiných β_1 -selektivních beta-blokátorů nebyl antihypertenzivní mechanismus účinku bisoprololu kompletně stanovený. Bylo však prokázáno, že bisoprolol vyvolává značné snížení plazmatické hladiny reninu a snížení srdeční frekvence.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum s antihypertenzivním účinkem. Jeho diuretický účinek je způsobený inhibicí aktivního transportu Na^+ z renálních tubulů do krve, což zabraňuje reabsorpci Na^+ .

Klinické studie prokázaly, že dvě účinné složky přípravku mají aditivní účinek a byla prokázána účinnost nejnižší dávky 2,5 mg/6,25 mg v léčbě mírné až středně těžké esenciální hypertenze.

Farmakodynamické účinky, jako jsou hypokalémie (hydrochlorothiazid) a bradykardie, astenie a bolest hlavy (bisoprolol), jsou závislé na dávce.

Kombinace čtvrtinových nebo polovičních dávek dvou účinných složek použitých v monoterapii (2,5 mg/6,25 mg) snižuje tyto účinky.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100,000$ mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bisoprolol

Absorpce: T_{\max} se pohybuje od 1 do 4 hodin.

Biologická dostupnost je vysoká (88 %); efekt prvního průchodu játry je velmi nízký, absorpce není ovlivněna příjmem potravy. Kinetika je lineární v rozmezí dávek od 5 do 40 mg.

Distribuce: 30 % bisoprololu se váže na plazmatické bílkoviny a distribuční objem je vysoký (kolem 3 l/kg).

Biotransformace: 40 % podaného bisoprololu se metabolizuje v játrech. Metabolity jsou neaktivní.

Eliminace: Plazmatický eliminační poločas je 11 hodin.

Hodnoty hepatální a renální clearance jsou prakticky identické a polovina podané dávky se vyloučí močí v nezměněné formě spolu s metabolity. Celková clearance je přibližně 15 l/h.

Hydrochlorothiazid

Absorpce: Biologická dostupnost hydrochlorothiazidu se u pacientů liší a pohybuje se v rozmezí od 60 do 80 %. T_{max} je v rozmezí 1,5 až 5 hodin (s průměrem 4 hodiny).

Distribuce: vazba na plazmatické proteiny je přibližně 40 %.

Eliminace: Hydrochlorothiazid nepodléhá metabolismu a prakticky se všechen vyloučí nezměněný glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Eliminační poločas hydrochlorothiazidu je přibližně 8 hodin.

U pacientů s renální insuficiencí a/nebo srdečním selháním je renální clearance hydrochlorothiazidu snížena. To platí také u pacientů vyššího věku, kteří kromě toho vykazují vyšší maximální plazmatické koncentrace C_{max} .

Hydrochlorothiazid prochází placentární bariérou a vylučuje se do mateřského mléka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Standardní předklinické studie toxicity (studie dlouhodobé toxicity, mutagenity, genotoxicity, kancerogenity) neindikují škodlivé účinky bisoprololu a hydrochlorothiazidu u člověka.

Stejně jako u ostatních beta-blokátorů měl bisoprolol podávaný ve vysokých dávkách ve studiích na zvířatech toxické účinky na samice (snížení příjmu potravy a pokles přírůstku tělesné hmotnosti) a na embryo/plod (nárůst počtu pozdních potratů, snížení porodní hmotnosti, retardaci tělesného vývoje do konce období kojení). Bisoprolol a hydrochlorothiazid nevykazovaly žádné teratogenní vlastnosti. Při podávání obou léčivých látek společně nebyl pozorován vzestup toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Granulovaná mikrokrytalická celulóza
Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Magnesium-stearát

Combiso 2,5 mg/6,25 mg tablety

Žlutý oxid železitý (E172)

Combiso 5 mg/6,25 mg tablety

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30, 60, 100 nebo 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Combiso 2,5 mg/6,25 mg tablety: 58/244/11-C

Combiso 5 mg/6,25 mg tablety: 58/245/11-C

Combiso 10 mg/6,25 mg tablety: 58/246/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace 23. 3. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 3. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 6. 2020