

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Visken 15 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pindololi 15 mg

Apuaineet, ks. 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

*Valmisteen kuvaus*

Valkoinen tabletti, läpimitta 9 mm, jakouurre, tunnus "JU/SANDOZ", paino 200 mg.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Hypertonia
- Angina pectoris (kohtausten ehkäiseminen).
- Sydämen rytmihäiriöt (sinustakykardia, paroksysmaalinen takykardia, supraventrikulaariset ja ventrikulaariset ekstrasystolet, lääkkeiden, esim. digitaliksen, aiheuttamat ekstrasystolet, kammiofrekvenssin hidastaminen, etenkin eteisvärinässä ja -lepatuksessa).
- Toiminnalliset hyperadrenergiset sydämen häiriöt (hyperkineettinen sydänsyndrooma, neurosirkulatorinen astenia).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Vuorokausiannos on sovitettava yksilöllisesti.

#### **Hypertonia**

Useimmat potilaat reagoivat 5-15 mg:n vuorokausiannokseen, joka voidaan antaa kerta-annoksena aamulla. Joskus annostarve voi nousta 20 mg:aan, joka tulisi jakaa kahteen osa-annokseen vuorokaudessa. Lievässä ja keskivaikeassa hypertoniassa Visken yksinään on usein riittävä. Vaikeammissa tai resistenteissa tapauksissa Viskenin yhdistäminen muihin verenpainelääkkeisiin saattaa olla tarpeellista.

#### **Angina pectoris**

7,5 - 15 mg, joskus 20 mg vuorokaudessa, yleensä jaettuna kahteen tai kolmeen osa-annokseen.

#### **Sydämen rytmihäiriöt**

15 - 20 mg, joskus jopa 30 mg vuorokaudessa, yleensä jaettuna kahteen tai kolmeen osa-annokseen.

#### **Toiminnalliset hyperadrenergiset sydämen häiriöt**

10 - 20 mg vuorokaudessa.

#### **Käyttö potilaille, joilla on huonontunut munuaisten tai maksan toiminta**

Potilaat, joiden munuaisten tai maksan toiminta on huonontunut, voidaan yleensä hoitaa normaaliannoksilla. Vain vaikeissa tapauksissa vuorokausiannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeellinen.

### **Käyttö lapsille**

Kokemukset Viskenin käytöstä lapsille ovat vähäiset.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys pindololille tai jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle. Asthma bronchiale, digitalisresistentti sydäninsuffiensi, cor pulmonale, selvä bradykardia, 2. ja 3. asteen AV-katkos.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Vaikka Viskenin hidastava vaikutus sydänlihaksen toimintaan levossa on pienempi kuin beetasalpaajilla, joilla ei ole ISA-vaikutusta, potilaissa, joilla on alkava tai manifesti sydäninsuffiensi, on kompensoitava sydämen vajaatoiminta ennen Visken-hoitoa. Jos Viskeniä käytetään tuoreessa sydäninfarktissa, kardiovaskulaaristen parametrien tarkka valvonta on välttämätöntä.

ISA-vaikutuksensa ansiosta Visken ei kovin todennäköisesti aiheuta merkitseviä muutoksia keuhkojen toimintaan potilailla, joilla on taipumusta ei-astmaattisesta kroonisesta obstruktiivisesta keuhkosairaudesta johtuvaan bronkospasmiin. Beetasalpaajien bronkokonstriktiovaikutusta ei kuitenkaan voida koskaan täysin sulkea pois, eikä niitä pitäisi koskaan antaa potilaille, joilla on ollut bronkiaaliastma. Jos bronkokonstriktio tapahtuu, on ryhdyttävä asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin (esim.  $\beta_2$ -stimulantti, teofylliinijohdannainen).

Kun yleisanestesia on annettava beetasalpaajahoidon saavalle potilaalle, on välttämätöntä tarkkailla kardiovaskulaarista toimintaa erittäin huolellisesti.

Kun pitkäaikainen Visken-hoito äkillisesti keskeytetään, rebound-yliherkkyys  $\beta$ -reseptoristimulaatiolle on vähemmän todennäköinen kuin käytettäessä beetasalpaajia, joilla ei ole ISA-vaikutusta. Jos kuitenkin hoidon keskeyttäminen on välttämätöntä, Visken-annoksen asteittainen pienentäminen on suositettavaa.

Feokromosytoomassa beetasalpaajaa on aina annettava yhdessä alfasalpaajan kanssa.

Beetasalpaajahoidon liittyä usein ennestään olemassa olevan perifeerisen verisuonisairauden oireiden paheneminen. Kuitenkin verisuonien  $\beta_2$ -reseptoreihin kohdistuvasta sympatomimeettisestä vaikutuksesta (vasodilataatiosta) johtuen Visken-hoidon aikana esiintyy vain harvoin perifeerisiä vaskulaarisia sivuvaikutuksia (kylmät raajat).

Vaikeassa munuaisinsuffiensienssissa on vain harvoin raportoitu munuaistoiminnan edelleen huonontuneen Visken-hoidon aikana.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Viskeniä annetaan diabeteslääkitystä saaville potilaille, koska pitkittyneen paaston aikana saattaa esiintyä hypoglykemiaa, ja eräät sen oireista (takykardia, vapina) voivat peittyä. Kuitenkin potilaita voidaan opettaa tunnistamaan hikoilu hypoglykemian pääasialliseksi oireeksi beetasalpaajahoidon aikana.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

**Diabeteslääkkeet:** katso Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

**Kalsiuminestäjät:** Kokemus on osoittanut, että peroraalisten beetasalpaajien ja dihydropyridiinijohdosten samanaikainen käyttö voi olla hyödyllistä hypertoniassa tai angina pectoriksessa. Kuitenkin intravenoosista antotapaa on vältettävä niiden sydämen johtumissysteemiin ja

supistuvuuteen kohdistuvien mahdollisten vaikutuksien vuoksi. Peroraalinen hoito vaatii tarkkaa valvontaa erityisesti, kun beetasalpaaja yhdistetään verapamiilin kaltaiseen kalsiuminestäjään.

**Ryhmän I rytmihäiriölääkkeet:** Yhteisvaikutus ryhmän I rytmihäiriölääkkeiden kanssa, erityisesti potilailla, joilla on vasemman kammion vajaatoiminta, AV-johtumishäiriö tai sairas sinus -oireyhtymä, voi joskus olla vaarallinen.

**Simetidiini** saattaa lisätä beetasalpaajien pitoisuutta plasmassa, mahdollisesti estämällä maksan metaboliaa.

**Klonidiini:** Kun hoito lopetetaan potilailta, jotka saavat beetasalpaajaa ja klonidiinia samanaikaisesti, beetasalpaajan antaminen lopetetaan asteittain useita päiviä ennen klonidiinihoidon lopettamista, jotta voitaisiin vähentää klonidiinihoidon lopettamisesta johtuvan hypertensiivisen kriisin mahdollista riskiä.

**MAO-estäjät:** Samanaikaista käyttöä beetasalpaajien kanssa ei suositeta. Mahdollisesti merkitsevä hypertonia saattaa teoriassa esiintyä jopa 14 päivän ajan MAO-estäjähoitoon lopettamisen jälkeen.

**Tulehduskipulääkkeet:** Useiden verenpainelääkkeiden teho, myös beetasalpaajien, saattaa vähentyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa. Tämä saattaa mahdollisesti johtua reuma-analgeettien aiheuttamasta renaalisen prostaglandiinisynteesin ehkäisemisestä sekä natriumin ja nesteen retentiosta.

**Fentiatsiinit:** Samanaikainen käyttö beetasalpaajien kanssa saattaa johtaa jommankumman lääkkeen lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

**Reserpiini:** Samanaikainen käyttö saattaa johtaa additiiviseen ja mahdollisesti liialliseen beetasalpaukseen.

**Sympatomimeetit**, joilla on  $\beta$ -adrenerginen stimuloiva vaikutus, ja **ksantiinit:** Samanaikainen käyttö beetasalpaajien kanssa saattaa johtaa kummankin lääkkeen terapeuttisen vaikutuksen estoon. Lisäksi beetasalpaajat saattavat pienentää teofylliinin puhdistumaa.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenista vaikutusta. Raskauden aikaista hypertoniaa hoidettaessa lääkkeen, joka läpäisee istukan, on todettu olevan tehokas ja hyvin siedetty eikä se ole aiheuttanut epäedullisia vaikutuksia sikiöön. Kuitenkin on hyvin harvoin todettu bradykardiaa tai hypoglykemiaa vastasyntyneellä beetasalpauksen mahdollisena seurauksena.

Visken kulkeutuu pieninä määrinä äidinmaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä tällä on tuskin vaikutusta lapseen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska beetasalpaajahoidon alussa saattaa esiintyä huimausta ja väsymystä, potilaiden olisi noudatettava varovaisuutta liikenteessä ja koneiden parissa työskenneltäessä, kunnes he ovat varmistuneet henkilökohtaisesta reaktiostaan hoitoon.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Visken on yleensä hyvin siedetty. Haittavaikutuksina esiintyy väsymystä, huimausta, lihaskouristuksia, vapinaa, maha-suolistohäiriöitä (enimmäkseen pahoinvointia), päänsärkyä ja unen häiriöitä (samankaltaisia kuin muilla beetasalpaajilla). Nämä haittavaikutukset ovat useimmissa tapauksissa lieviä ja ohimeneviä. Harvoissa tapauksissa on esiintynyt hengenahdistusta ja triglyseridiarvojen suurenemista.

Hoidon keskeyttämistä vaativia psyykkisiä oireita (depressio, hallusinaatiot) on todettu harvoin. Beetasalpaajahoidon aikana on kuvattu muutamissa tapauksissa silmien kuivumista ja kirvelyä sekä erityyppisiä ihottumia. Silmä- tai iho-oireiden ilmaantuessa on syytä aluksi kokeilla annoksen pienentämistä. Ellei tämä auta, lääkitys tulee lopettaa ja tarvittaessa kokeilla jotain muuta beetasalpaajaa. (Katso myös Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

#### 4.9 Yliannostus

Viskenin yliannostus ei yleensä vaadi erityistä hoitoa. Jos vaikeissa tapauksissa hoitoa tarvitaan, annetaan atropiinisulfaattia iv 0,5 - 1,0 mg (tai enemmän). Beetareseptorien stimuloimiseksi voidaan tarvittaessa antaa isoprenaliinihydrokloridia hitaana iv-infuusiona aluksi 5 µg/min, kunnes toivottu vaikutus on saavutettu. Refraktaarisissa tapauksissa glukagonihydrokloridin (8-10 mg) iv-antaminen saattaa olla tehokasta. Injektio voidaan toistaa, minkä jälkeen glukagonihydrokloridia voidaan tarvittaessa antaa iv-infuusiona 1-3 mg/t. Potilasta on jatkuvasti tarkkailtava näiden toimenpiteiden aikana.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epäselektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi C07AA03

Pindololi on voimakas beetareseptoreita salpaava aine (beetasalpaaja). Se vaikuttaa sekä  $\beta_1$ - että  $\beta_2$ -reseptoreihin yli 24 tunnin ajan antamisen jälkeen. Sillä on vain merkityksetön membraaneja stabiloiva vaikutus. Pindololi suojaa sydäntä  $\beta$ -reseptorien stimulaatiolta fyysisen ja psyykkisen rasituksen aikana ja myös vähentää sydämen sympaattista stimulaatiota levossa. Sen sympatomimeettinen ominaisvaikutus (ISA) antaa kuitenkin sydämelle perusstimulaation, joka on samankaltainen kuin normaalin sympaattisen aktiivisuuden aiheuttama stimulaatio levossa. Syke ja supistuvuus levossa sekä sydämensisäinen johtuminen eivät näin ollen ole liiaksi heikentyneet. Tästä syystä bradykardian vaara on pieni, eikä normaali sydämen minuuttitilavuus pienene.

Visken on beetasalpaaja, jolla on kliinisesti merkittävä verisuonia laajentava aktiivisuus. Tämä johtuu verisuonien  $\beta_2$ -reseptoreihin kohdistuvasta osittaisesta agonismista. Visken vähentää vakiintuneen hypertonian lisäämää verisuonivastusta, eikä kudus- ja elinperfuusio näin ollen huonone, vaan voi jopa kohentua.

HDL:n ja LDL:n suhde ei muutu pitkäaikaisen Visken-hoidon aikana pindololin selvän ISA-vaikutuksen takia, mutta triglyseridiarvot ovat joskus nousseet. Vaikuttamalla keuhkoputken sileään lihakseen ISA vähentää bronkospasmin riskiä potilailla, joilla on obstruktiivinen keuhkosairaus, mutta ei astmaa.

Tarvittavat pienet hoitoannokset heijastavat pindololin tehoa ja suurta biologista hyötyosuutta. Lähes täydellisestä imeytymisestä ja vähäisestä maksan ensikierron vaikutuksesta johtuva suuri biologinen hyötyosuus vähentää yksilöllisiä plasman lääkeainepitoisuuden vaihteluja ja johtaa täten tasaisempaan terapeuttiseen vaikutukseen käytetyllä annostuksella.

#### 5.2 Farmakokinetiikka

Pindololin nopean ja lähes täydellisen imeytymisen ( $\geq 95$  %) sekä vähäisen maksan ensikierron vaikutuksen (13 %) tuloksena on suuri biologinen hyötyosuus (87 %). Suurin pitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin kuluessa peroraalisen antamisen jälkeen. Pindololin sitoutuminen plasman proteiineihin on 40 %, ja sen jakautumistilavuus 2-3 l/kg ja täydellinen puhdistuma 500 ml/min. Pindololin puoliintumisaika on 3-4 tuntia. Pindololista 30 - 40 % erittyy muuttumattomana virtsaan, kun taas 60 - 70 % erittyy munuaisten ja maksan kautta inaktiivisina metaboliitteina. Pindololi läpäisee istukan sekä kulkeutuu pieninä määrinä äidinmaitoon.

#### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### **Akuutti toksisuus**

Pindololin LD<sub>50</sub>-arvot peroraalisen kerta-annoksen jälkeen ovat hiirellä 200 mg/kg, rotalla 260 mg/kg ja kanilla 650 mg/kg ja intravenoosisen kerta-annoksen jälkeen hiirellä 29 mg/kg, rotalla 35 mg/kg ja kanilla 10 mg/kg.

### **Toistuvan annoksen toksisuus**

Kuusi kuukautta kestäneissä kroonisissa toksisuuskokeissa todettiin ei-toksisen annoksen olevan rotalla ja koiralla 5 mg/kg/vrk. Ainoat löydökset rotalla olivat ohimenevä virtsan värjäytyminen vihreäksi sekä pigmenttigranuloiden kertyminen maksaan. Koiralla havaittiin lievää punoittumista ja minimaalista maksan verevyyttä. Kummallakin lajilla esiintyi S-GPT-arvojen lievää kohoamista. Arvot normalisoituivat ennen kokeen loppumista.

Reesusapinalla tehdyissä pitkäaikaisissa kokeissa, joissa peroraaliset annokset olivat 2,5 - 25 mg/kg 5 vuoden ajan, suurempi annos aiheutti vain lievää pigmentin kertymistä maksaan. Tämä annos on 100 kertaa suurempi kuin ihmisen normaali vuorokausiannos. Tämän kokeen tulosten perusteella reesusapinan ei-toksisen annoksen suuruus on 2,5 mg/kg /vrk.

### **Karsinogeenisuus / krooninen toksisuus**

Hiirellä ja rotalla tehdyt karsinogeenisuuskokeet, joissa hiiren annos oli 124 mg/kg/vrk ja rotan 59 mg/kg/vrk noin 80 viikon ajan, eivät antaneet mitään viitettä siitä, että pindololilla olisi karsinogeenistä vaikutusta.

### **Reproduktio**

Organogeneettisen jakson aikana annettiin kantaville rotille ja kaneille pindololia 8-100 mg/kg/vrk. Yksikään tutkituista parametreista ei antanut viitteitä embryotoksisesta tai teratogeenisestä vaikutuksesta näihin eläimiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, esigelatinoitu maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei erityisiä.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Pakkaukset ovat PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksia ja pakkauskoko 98 tablettia.

### **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Ei erityisiä ohjeita.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

7400

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.04.1977 / 30.11.1995 / 16.10.2000

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.09.2000