

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emconcor 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Emconcor 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Emconcor 5 mg tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia.
Emconcor 10 mg tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.
Emconcor 5 mg tabl.: sydämenmuotoinen, kellertävän valkoinen, jakourteinen kalvopäällysteinen tabletti.
Emconcor 10 mg tabl.: sydämenmuotoinen, heikosti oranssi - vaaleanoranssi, jakourteinen kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Hypertonia. Angina pectoris.

4.2. Annostus ja antotapa

Aikuiset:

Kaikissa käyttöaiheissa annos on 5 mg päivässä ja se voidaan nostaa 10 mg:aan päivässä tarpeen mukaan. Suurin sallittu annos on 20 mg päivässä. Annos sovitetaan yksilöllisesti pulssivasteen ja hoidon onnistumisen mukaan. Emconcor-hoito on yleensä pitkäaikaista. Tabletit otetaan aamupalan kanssa nesteen kera. Tabletteja ei saa pureskella.

Erityisesti iskeemistä sydänsairautta sairastavilta potilailta hoitoa ei pidä keskeyttää äkkinäisesti, vaan annosta vähitellen pienentämällä, esim. 1-2 viikon ajan.

Potilaat joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta:

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa maksan tai munuaisten lievässä tai kohtalaisessa vajaatoiminnassa. Vain erittäin vaikeassa kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai vaikeassa maksan toimintavajauksessa suurin sallittu bisoprololin vuorokausiannos on 10 mg.

Kokemus munuaisdialyysipotilaiden bisoprololihoitosta on vähäistä, mutta syitä annostason muuttamiseen ei ole havaittu.

Vanhemmat potilaat

Annostuksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeellista.

Lapset

Lasten bisoprololihoitosta ei ole kokemusta, ja siksi sitä ei voida suositella lapsille.

4.3. Vasta-aiheet

Bisoprololihoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on:

- akuutti sydämen vajaatoiminta tai sydämen vajaatoiminnan pahenemiskohtauksia, jotka vaativat laskimonsisäistä inotropista hoitoa
- sydänperäinen sokki
- II tai III asteen eteis-kammiokatkos (ilman tahdistinta)
- sairassinus -oireyhtymä

- sinus-eteiskatkos
- oireinen bradykardia
- oireinen hypotonia
- vakava keuhkoastma
- myöhäisvaiheen ahtauttava valtimonkovetustauti tai vaikea-asteinen Raynaud'n oireyhtymä
- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi
- yliherkkyys bisoprololille tai tabletin apuaineille (ks. kohta 6.1)

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bisoprololihoitoa ei pidä keskeyttää äkillisesti etenkin iskeemistä sydänsairautta sairastavilta potilailta, ellei ole selvää näyttöä keskeytyksen tarpeellisuudesta sillä se voi johtaa sairauden tilapäiseen pahenemiseen. Lisätietoja kohdassa 4.2.

Bisoprololia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on hypertension tai angina pectoriksen lisäksi sydämen vajaatoiminta.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä bisoprololia seuraavien tilojen yhteydessä:

- diabetes mellitus, jossa verensokeri vaihtelee paljon; hypoglykemian oireet saattavat peittyä
- tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito. Muiden beetasalpaajien tavoin myös bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että anafylaktisten reaktioiden voimakkuutta. Adrenaliinihoito ei aina anna odotettua terapeuttista vaikutusta.
- ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos
- Prinzmetalin angina: sepelvaltimospasmitapauksia on havaittu. Vaikka bisoprololi on erittäin beeta1-selektiivinen, on mahdollista, että rintakipukohtauksia ilmenee annettaessa bisoprololia Prinzmetalin anginaa sairastaville potilaille.
- ahtauttava valtimonkovetustauti (oireiden voimistumista voi tapahtua varsinkin hoidon alkuvaiheessa)

Beetasalpaajat vähentävät rytmihäiriöitä ja sydänlihaksen hapenpuutetta yleisanestesian induktion ja intuboinnin aikana sekä leikkauksen jälkeen. Nykyisten suositusten mukaan beetasalpaajahoitoa ei tarvitse keskeyttää leikkauksen vuoksi. Anestesia- ja lääketieteen asiantuntijien on kuitenkin tiedettävä beetasalpaajalääkityksestä mahdollisten interaktio-oireiden varalta. Tällaisia oireita voivat olla bradyarytmia, reflektorisen takykardian heikentyminen ja alentunut kyky kompensoida verenhukkaa reflektorisesti. Jos beetasalpaajahoito katsotaan tarpeelliseksi keskeyttää ennen leikkausta, pitää se tehdä annosta asteittain pienentämällä siten, että hoito on keskeytetty viimeistään 48 tuntia ennen anestesiaa.

Vaikka kardioselektiivisillä (beta1) beetasalpaajilla voi olla vähemmän vaikutusta keuhkotoimintaan kuin epäselektiivisillä beetasalpaajilla, niiden käyttöä, kuten muidenkin beetasalpaajien käyttöä, tulee välttää potilailla joilla on jokin obstruktivinen keuhkosairaus, ellei jokin kliinisesti painava syy tätä edellytä. Jos kliininen syy edellyttää Emconcor-valmisteen käyttöä sitä tulee käyttää varoen.

Astman tai muun oireita aiheuttavan ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä keuhkoputkia laajentavaa hoitoa tulee antaa yhtä aikaa bisoprololihoidon kanssa. Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastus saattaa lisääntyä astmaattisilla potilailla ja siksi saattaa olla syytä lisätä beeta-2-stimulanttien annosta.

Beetasalpaaja (esim. bisoprololia) saa määrätä potilaille, joilla on psoriaasi tai joiden suvussa on esiintynyt psoriaasia, vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen.

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Bisoprololihoito voi peittää tyreotoksikoosin oireet.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella

- Verapamiilityypiset ja vähäisemmässä määrin diltiatseemityypiset kalsiuminsalpaajat: Negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtumiseen. Suonensisäisesti annettu verapamiili voi

- aiheuttaa vakavan hypotonian ja eteis-kammiokatkoksen beetasalpaajalla hoidetulle potilaalle.
- Keskushermostoon vaikuttavat, verenpainetta alentavat valmisteet (esim. klonidiini, metyylidopa, moksonodiini, rilmenidiini): Keskushermostoon vaikuttavien, verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi heikentää keskushermoston sympaattista tonusta, josta voi seurata liiallinen sydämen sykkeen hidastuminen ja minuuttilavuuden pienentyminen sekä vasodilataatio. Tällaisen lääkehoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin juuri ennen bisoprololihoiton keskeyttämistä, voi lisätä rebound-hypertension riskiä.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää varoen

- Dihydropyridiinityypiset kalsiuminsalpaajat (esim. felodipiini ja amlodipiini): Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kammion pumppauskyky voi heiketä entisestään.
- Luokan I rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, disopyramidi, lidokaiini, fenytoiini; flekainidi, propafenoni): Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus lisääntyä.
- Luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan saattaa voimistua.
- Parasymptomimeetit: Eteis-kammiojohtumisaika saattaa pidentyä ja riski bradykardialle kasvaa.
- Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (kuten glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat) voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.
- Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Yhteiskäyttö voi voimistaa verensokeria laskevaa vaikutusta. Beeta-adrenoreseptorien salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireet.
- Anesteetit: Reflektorisen takykardian heikkeneminen ja hypotensioriskin suureneminen (tarkemmat tiedot yleisanestesiasta, ks. kohta 4.4).
- Digitalisglykosidit: Eteis-kammiojohtumisaikan piteneminen ja sitä kautta sydämen sykkeen hidastuminen.
- Tulehduskipulääkkeet (NSAID): Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää bisoprololin verenpainetta laskevaa vaikutusta.
- Beetasymptomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini): Samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi vähentää molempien lääkkeiden vaikutusta.
- Sekä beeta- että alfa-adrenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Näiden lääkeaineiden alfa-adrenoreseptorivälitteinen verisuonia supistava vaikutus voi paljastua käytettäessä lääkeaineita samanaikaisesti bisoprololin kanssa. Tämä voi johtaa verenpaineen nousuun ja pahentaa katkokävelyä. Nämä yhteisvaikutukset ovat todennäköisempiä ei-selektiivisten beetasalpaajien käytön yhteydessä.
- Muiden verenpainelääkkeiden sekä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit, fentiatsiinit) samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää harkiten

- Meflokiini: Lisääntynyt bradykardian riski.
- Monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO B:n estäjät): Beetasalpaajan verenpainetta alentava vaikutus voimistuu, mutta myös hypertensiivinen kriisi on mahdollinen.

4.6. Raskaus ja imeytys

Raskaus

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Beeta-adrenoreseptorisalpaajat heikentävät istukan läpivirtausta, mikä voi aiheuttaa sikiön kasvun hidastumista, sikiön kuoleman, keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen. Haittavaikutuksia voi ilmetä sikiössä tai vastasyntyneessä (esim. hypoglykemia ja bradykardia). Jos beeta-adrenoreseptorisalpaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta-1-selektiivisiä salpaajia. Emconcorin käyttäminen raskauden aikana muutoin kuin selvästi välttämättömissä tapauksissa ei ole suositeltavaa. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun verenvirtausta ja sikiön kehitystä on seurattava. Jos hoidosta on haittaa raskaudelle tai sikiölle, on vaihtoehtoista hoitoa harkittava. Vastasyntynyttä on seurattava tarkkaan. Hypoglykemian ja bradykardian oireet tulevat yleensä esiin ensimmäisten kolmen elinpäivän aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lääke äidinmaitoon ja siksi imetystä ei suositella Emconcor-hoidon aikana.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sepelvaltimotautipotilailla tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei vaikuttanut ajokykyyn. Koska lääkkeen aiheuttamat reaktiot kuitenkin vaihtelevat yksilöllisesti, ajokyky tai kyky käyttää koneita saattavat heiketä. Tämä on huomioitava erityisesti hoidon alussa ja lääkitystä muutettaessa sekä alkoholin nauttimisen yhteydessä.

4.8. Haittavaikutukset

Alla luetellut haitalliset reaktiot on luokiteltu seuraavalla tavalla esiintymistiheyden mukaisesti:

Yleinen	$\geq 1/100 - <1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000 - <1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Tutkimukset			Suurentuneet triglyseridiarvot, maksaentsyymi-arvojen (ASAT, ALAT) kohoaminen	
Sydän		Bradykardia, eteis-kammiojohtumishäiriöt, sydämen vajaatoiminnan paheneminen		
Hermosto	Heitehuimaus*, päänsärky*		Synkopee	
Silmät			Vähentynyt kyynelnesteen erityis (otettava huomioon, jos potilas käyttää piilolaseja)	Sidekalvotulehdus
Kuulo- ja tasapainoelin			Kuulohäiriöt	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi keuhkoastmatikoilla tai potilailla, joilla on ollut keuhkohtaumavaivoja	Allerginen riniitti	
Ruoansulatuselimestö	Ruoansulatuselimestön vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ummetus			
Iho ja ihon-			Yliherkkyys-	Beetasalpaajat voivat

alainen kudosis			reaktiot (kutina, punoitus, ihottuma)	laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityyppistä ihottumaa, hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashyökköus, lihaskouristukset		
Verisuonisto	Kylmyyden tunne tai tunnottomuus raajoissa	Ortostaattinen hypotensio		
Yleisoireet	Uupumus*	Voimattomuus		
Maksa ja sappi			Hepatiitti	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriöt	
Psykkiset häiriöt		Unihäiriöt, masentuneisuus	Painajaiset, hallusinaatiot	

* Näitä oireita esiintyy erityisesti hoidon alussa. Yleensä ne ovat lieviä ja häviävät usein 1 - 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhullon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*

4.9. Yliannostus

Yleisimpiä odotettavissa olevia beetasalpaajan yliannostuksen merkkejä ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydäninsuffiensi ja hypoglykemia. Tähän mennessä hypertensiosta ja/tai sepelvaltimotaudista kärsivillä potilailla on ilmoitettu olleen muutamia bisoprololin yliannostustapauksia, jotka aiheuttivat bradykardiaa ja/tai hypotensiota; kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys yksittäiselle korkealle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti ja potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta ovat todennäköisesti erittäin herkkiä.

Yleisohjeena voidaan sanoa, että yliannostustapauksissa bisoprololihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja tukihoitoa. Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla. Odotettavissa olevien farmakologisten vaikutusten ja muihin beetasalpaajiin liittyvien suositusten perusteella seuraavia yleistoimenpiteitä on harkittava, kun kliininen tilanne sitä vaatii.

Bradykardia: Annetaan atropiinia laskimoon. Jos vaste on riittämätön, voidaan varovasti antaa isoprenaliinia tai jotakin muuta ainetta, jolla on positiivisia kronotrooppisia ominaisuuksia. Laskimon kautta sydämeen vietävän sydämentahdistimen asentaminen saattaa joissakin olosuhteissa olla tarpeen.

Hypotensio: Annetaan nesteitä ja vasopressoreita laskimoon. Myös glukagonin annosta laskimoon saattaa olla apua.

(Toisen tai kolmannen asteen) eteis-kammiokatkos: Potilasta seurataan tarkasti ja hänelle voidaan tilanteesta riippuen antaa isoprenaliini-infuusio tai asentaa laskimon kautta sydämentahdistin.

Sydämen vajaatoiminnan akuutti paheneminen: Diureetteja, inotrooppisia aineita, vasodilataattoreita laskimoon.

Bronkospasmi: Annetaan keuhkoputkia laajentavaa hoitoa kuten isoprenaliinia, beeta-2-sympatomimeetteja ja/tai aminofylliiniä.

Hypoglykemia: Annetaan glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB07

Bisoprololi on vahvasti beeta-1-selektiivinen adrenergisiä beeta-1-reseptoreita salpaava aine, jolla ei ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta eikä mainittavaa membraaneja stabiloivaa vaikutusta. Sillä on vain vähäinen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileän lihaksen beeta-2-reseptoreihin ja aineenvaihdunnan säätelyn beeta-2-reseptoreihin. Siksi bisoprololin ei yleensä odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta-2-välitteisiin metabolisiin vaikutuksiin. Bisoprololin beeta-1-selektiivisyys ulottuu terapeuttisen annosalueen ulkopuolelle.

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 10 mg:n päivittäinen bisoprololiannos on verrattavissa 100 mg:n atenololiannokseen, 100 mg:n metoprololiannokseen tai 160 mg:n propranololi-annokseen.

Bisoprololilla ei ole todettu olevan negatiivista inotrooppista vaikutusta.

Bisoprololin maksimaalinen teho saavutetaan 3 - 4 tunnin kuluttua suun kautta otetusta annoksesta. Koska bisoprololin puoliintumisaika on 10 - 12 tuntia, sen vaikutus on 24 tuntia kun lääkettä otetaan kerran päivässä.

Bisoprololin maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kahdessa viikossa.

Kun bisoprololia annetaan lyhytaikaisesti sepelvaltimotautipotilaille, joilla ei ole kroonista sydämen vajaatoimintaa, se vähentää sydämen syketaajuutta ja iskutilavuutta ja siten myös sydämen minuuttitulavuutta ja hapenkulutusta. Pitkäaikaishoidossa aluksi kohonnut perifeerinen vastus vähenee. Plasman reniiniaktiivisuuden lasku saattaa olla eräs beetasalpaajien vaikutusmekanismi verenpaineen laskemiseen muiden mekanismien ohella.

Salpaamalla sydämen beeta-reseptoreita bisoprololi alentaa sympatoadrenergista aktiivisuutta. Tämä aiheuttaa sykkeen alenemista ja vähentää supistuvuutta, ja siten sydänlihaksen hapenkulutusta, jotka ovat toivottuja vaikutuksia rasisrintakivun hoidossa.

5.2. Farmakokinetiikka

Suun kautta annettuna bisoprololista imeytyy yli 90 % ja ensikierron metabolia on hyvin pieni. Biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Plasman proteiineihin on sitoutuneena n. 30 %. Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Kokonaispuhdistuma on n. 15 l/h. Puoliintumisaika plasmassa on 10 - 12 tuntia ja vaikutus kestää 24 tuntia kun lääkettä otetaan kerran päivässä.

Bisoprololi erittyy elimistöstä kahta tietä. 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi ja eritetään munuaisten kautta. Loput 50 % eritetään munuaisten kautta muuttumattomana. Koska bisoprololi eliminoiduu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse säädellä lievän tai kohtalaisen munuaisten tai maksan vajaatoiminnan takia.

Bisoprololin kinetiikka on lineaarinen ja riippumaton potilaan iästä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta/mutageenisuutta tai karsinogeenisyyttä koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurina annoksina raskaudenaikaista toksisuutta

(vähentynyt ravinnonotto ja painon nousun hidastuminen) ja alkio/sikiötoksisuutta (resorptioiden määrän lisääntyminen, alentunut syntymäpaino, hidastunut fyysinen kehitys), mutta ei ollut teratogeeninen. Lisääntymistoksisuuskokeissa bisoprololilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen tai lisääntymistoimintoihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tablettiydin: kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti, krospovidoni, mikrokiteinen selluloosa, maissitärkkelys, vedetön kalsiumvetyfosfaatti.

Kalvopäällyste: dimetikoni, makrogoli 400, titaanidioksidi (E 171), hypromelloosi, keltainen rautaoksidi (E 172). 10 mg:n tabletti sisältää lisäksi punaista rautaoksidia (E 172).

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

5 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus, jonka pohjakalvo on valmistettu polyvinylikloridista (PVC) ja päällyys alumiinifoliosta. Pakkauskoot: 30 ja 100 tablettia.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Oy, Keilaranta 6, 02150 Espoo.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5 mg tabletti: 10190

10 mg tabletti: 10191

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.3.1990/19.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.2.2020