

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

Emconcor comp 10 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Emconcor comp 10 mg/25 mg tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg tabletti: vaaleanpunainen, sydämenmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jakouurre molemmin puolin.

Emconcor comp 10 mg/25 mg tabletti: punaharmaa, sydämenmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jakouurre molemmin puolin

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito. Kiinteät annosyhdistelmät (5 mg bisoprololifumaraattia/12,5 mg hydroklooritiatsidia ja 10 mg bisoprololifumaraattia/25 mg hydroklooritiatsidia) on indikoitu potilaille, joiden verenpainetta ei pystytä kontrolloimaan riittävästi vastaavalla bisoprololifumaraatti- tai hydroklooritiatsidi-määrällä yksinään.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksilöllistä annoksen titrausta eri aineosilla voidaan suositella.

Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmähoitoon voidaan harkita, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten lievässä tai keskivaikeassa vajaatoiminnassa Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -tablettien hydroklooritiatsidikomponentin eliminaatio heikkenee, joten tällaisissa tapauksissa voi olla parempi käyttää pienempää annosvahvuutta (Emconcor comp 5 mg/12,5 mg) (Ks. kohta 4).

lääkät

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -valmisteiden käytöstä pediatrialle potilaille ei ole kokemusta, ja siksi niitä ei voida suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit tulee nielaista kokonaisina nesteen kera ja ne tulee ottaa aamuisin joko aamiaisen yhteydessä tai sellaisenaan.

Hoito Emconcor comp -valmisteella on yleensä pitkäaikaista. Hoidon päättyessä Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -tablettien käyttö tulee lopettaa asteittain (puolittamalla annos 7 - 10 päivän aikana), koska

bisoprololioidon äkillinen keskeyttäminen saattaa johtaa potilaan tilan äkilliseen heikkenemiseen, etenkin jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus.

4.3 Vasta-aiheet

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -valmisteita ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- akuutti sydämen vajaatoiminta, tai sydämen vajaatoiminnan dekompensointi, joka vaatii laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa
- sydänperäinen sokki
- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (ilman tahdistinta)
- sairas sinus -oireyhtymä
- sinus-eteiskatkos
- oireinen bradykardia
- vaikea keuhkoastma
- myöhäisvaiheen ahtauttava valtimonkovetustauti tai vaikea-asteinen Raynaud'n oireyhtymä
- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- akuutti munuaiskerästulehdus
- vaikea maksan vajaatoiminta
- hoitoon huonosti reagoiva hypokalemia
- vaikea hyponatremia
- hyperkalsemia
- kihti
- yliherkkyys hydroklooritiatsidille ja muille tiatsideille, sulfonamideille, bisoprololille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -valmistetta seuraavien tilojen yhteydessä:

- sydämen vajaatoiminta (potilailla, joilla on stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta, hoito tulee aloittaa pelkällä bisoprololivalmisteella käyttäen erityistä titrausvaihetta, ks. tarkemmin Emconcor CHF valmisteyhteenveto)
- bronkospasmi (keuhkoastma, ahtauttavat hengitystiesairaudet)
- samanaikainen inhalaatioanesteettihoido
- diabetes mellitus, jossa verensokeri vaihtelee paljon; hypoglykemian oireet (esim. takykardia, sydämentykytyks tai hikoilu) saattavat peittyä
- tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito
- 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 (vaivat saattavat pahentua etenkin hoidon alussa)
- hypovolemia
- maksan heikentynyt toiminta.

Beetasalpaajat vähentävät rytmihäiriöitä ja sydänlihaksen hapenpuutetta yleisanestesian induktion ja intuboinnin aikana sekä leikkauksen jälkeen. Nykyisten suositusten mukaan beetasalpaajahoido ei tarvitse keskeyttää leikkauksen vuoksi. Anestesiaalääkärin pitää kuitenkin tietää beetasalpaajalääkityksestä mahdollisten interaktio-oireiden varalta. Tällaisia oireita voivat olla bradyarytmia, reflektorisen takykardian heikentyminen ja alentunut kyky kompensoida verenhukkaa reflektorisesti. Jos beetasalpaajahoido 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 obstruktiivinen keuhkosairaus, ellei jokin kliinisesti painava syy tätä edellytä. Jos kliininen syy edellyttää Emconcor Comp-valmisteen käyttöä sitä tulee käyttää varoen.

Keuhkoastman tai muun oireita mahdollisesti aiheuttavan ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä tulee antaa samanaikaisesti keuhkoputkia laajentavaa hoitoa. Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastus saattaa lisääntyä astmaattisilla potilailla, ja siksi saattaa olla syytä lisätä beeta-2-stimulanttien annosta.

Hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä saattaa ilmetä valonyliherkkyysoireita. Mikäli valonyliherkkyysoireita ilmenee, on suositeltavaa suojata altistuneet alueet auringolta tai keinotekoiselta UVA-valolta. Vakavissa tapauksissa saattaa hoidon lopettaminen olla tarpeen.

Hydroklooritiatsidikomponentista johtuen Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -tablettien pitkäaikainen, jatkuva käyttö voi aiheuttaa neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä, erityisesti hypokalemiata ja hyponatremiata ja edelleen hypomagnesemiata ja hypokloremiata, kuten myös hyperkalsemiata.

Hypokalemiata edistää vaikeiden rytmihäiriöiden kehittymistä, erityisesti torsade de pointesin, joka saattaa johtaa kuolemaan.

Metabolinen alkaloosi saattaa pahentua neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöiden vuoksi.

Muiden beetasalpaajien tavoin myös bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että anafylaktisten reaktioiden voimakkuutta. Adrenaliinihoito ei aina anna odotettua terapeuttista vaikutusta.

Beetasalpaajia (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.

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.

Kihtihoitauksen riski voi kasvaa, jos potilaalla on hyperurikemia.

Sappikivipotilailla on kuvattu esiintyneen akuuttia sappirakkotulehdusta.

Huomautuksia

Pitkäaikaisen Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -hoidon aikana tulee seurata säännöllisesti seuraavia arvoja: seerumin elektrolyytit (erityisesti kalium, natrium ja kalsium), kreatiniini ja urea sekä seerumin lipidit (kolesteroli ja triglyseridit), virtsahappo sekä verensokeri.

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -hoidon aikana potilaiden tulee varmistua siitä, että he nauttivat tarpeeksi nestettä ja runsaasti kaliumia sisältäviä ruokia (esim. banaania, vihanneksia, pähkinöitä) lisääntyneen kaliumhukan kompensoimiseksi. Kaliumhukkaa voidaan vähentää tai se voidaan estää käyttämällä samanaikaisesti kaliumia säästäviä diureetteja.

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma:

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfoamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusioon ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin ohimenevään myopiaan ja akuuttiin sulkukulmaglaukoomaan. Oireita ovat akuutti näöntarkkuuden heikkeneminen tai silmäkipu, ja ne ilmaantuvat yleensä joidenkin tuntien tai viikkojen kuluessa lääkevalmisteen käytön aloittamisesta. Hoitamaton akuutti sulkukulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näkökyvyn menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin käytön keskeyttäminen niin nopeasti kuin mahdollista.

Välitöntä läike- tai leikkaushoitoa voidaan joutua harkitsemaan, jos silmänsisäinen paine pysyy hallitsemattomana. Riskitekijänä akuutin sulkukulmaglaukooman kehittymiselle voi olla mm. aikaisemmin todettu allergia sulfonamidille tai penisilliinille.

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 ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultravioletisäteille 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).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yleistä:

Seerumin kaliumtasapainon häiriöllä voi olla vaikutusta tiettyihin lääkevalmisteisiin, mikä tulee huomioida.

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella:

- Verapamiilityypiset ja vähäisemässä määrin diltiatseemyypiset kalsiuminestäjät: Negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtumiseen. Laskimoon annettu verapamiili voi aiheuttaa vakavan hypotension ja eteis-kammiokatkoksen beetasalpaajalla hoidetuille potilaille.
- Keskushermostoon vaikuttavat, verenpainetta alentavat valmisteet (esim. klonidiini, metyylidopa, moksonodiini, rilmenidiini): Keskushermostoon vaikuttavien, verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa liiallista sydämen sykkeen hidastumista ja minuuttitilavuuden pienentymistä sekä vasodilataatiota. Tällaisen lääkehoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin juuri ennen bisoprololihoitoa keskeyttämistä, voi lisätä rebound-hypertension riskiä.
- Emconcor comp 5 mg/12,5 mg tai 10 mg/25 mg -valmisteen käyttö samanaikaisesti litiumin kanssa voimistaa litiumin kardiotoksista ja neurotoksista vaikutusta vähentämällä litiumin erittymistä.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää varoen:

- Dihydropyridiinityypiset kalsiumantagonistit (esim. nifedipiini, amlodipiini): Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kammion pumppauskyky voi heiketä entisestään.
- Muiden verenpainelääkkeiden sekä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit, fentiatsiinit): samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä.
- ACE:n estäjät (esim. kaptopriili, enalapriili), angiotensiini II antagonistit: verenpaineen liiallisen alenemisen ja/tai munuaisten akuutin vajaatoiminnan vaara hoidon alkuvaiheessa potilailla, joilla on natriumvaje (erityisesti potilailla, joilla on munuaisvaltimostenosi). Jos aiempi diureettihoito on aiheuttanut natriumvajeen, tulee diureettihoito lopettaa kolme vuorokautta ennen hoidon aloittamista ACE:n estäjällä, tai hoito ACE:n estäjällä on aloitettava pienellä annoksella.
- Luokan I rytmihäiriölääkkeet (kuten disopyramidi, kinidiini, lidokaiini, fenytoiini, flekainidi, propafenoni): Vaikutus eteisjohtumiseen sekä negatiivinen inotrooppinen vaikutus saattavat voimistua.
- Luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): Vaikutus eteisjohtumiseen saattaa voimistua.
- Rytmihäiriölääkkeet, jotka voivat aiheuttaa torsade de pointesia (ryhmä IA, esim. kinidiini, disopyramidi sekä ryhmä III, esim. amiodaroni, sotaloli, ibutilidi): Hypokalemia voi edistää torsade de pointesin esiintymistä.
- Muut kuin rytmihäiriölääkkeet, jotka voivat aiheuttaa torsade de pointesin esiintymistä (esim. astemitsoli, i.v. erytromysiini, halofantriini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini): Hypokalemia voi edistää torsade de pointesin esiintymistä.
- Parasymptomimeetit: Samanaikainen käyttö voi pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa ja lisätä bradykardian riskiä.
- Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (kuten glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat) voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.
- Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Verensokeria laskevan vaikutuksen voimistuminen. Beeta-adrenoreseptorien salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireet.
- Anesteetit: Reflektorisen takykardian heikkeneminen ja hypotensioriskin suureneminen (tarkemmat tiedot yleisanestesiasta, ks. kohta 4.4).
- Digitalisglykosidit: eteis-kammiojohtumisaajan piteneminen, sydämen sykkeen hidastuminen. Jos potilaalle kehittyy Emconcor comp 5 mg/12,5 mg tai 10 mg/25 mg -hoidon aikana hypokalemia ja/tai hypomagnesemia,

sydänlihaksen herkkyys sydänglykosideille voi lisääntyä, jolloin niiden vaikutus ja mahdolliset haittavaikutukset voivat voimistua.

- Tulehduskipulääkkeet (NSAID): NSAID-lääkkeet saattavat heikentää verenpainetta laskevaa vaikutusta. Jos potilaalle kehittyy hypovolemia, tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan.
- 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 haittavaikutukset ovat todennäköisempiä ei-selektiivisten beetasalpaajien käytön yhteydessä.
- Virtsahappopitoisuutta pienentävien lääkkeiden vaikutus saattaa heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti Emconcor comp 5 mg/12,5 mg tai 10 mg/25 mg -hoidon kanssa.
- Kalium-katoa aiheuttavat lääkevalmisteet (esim. kortikosteroidi, kortikotropiini, karbenoksoloni, amfoterisiini B, furosemiidi tai laksatiivit): Samanaikainen käyttö saattaa lisätä kaliumhukkaa.
- Kolestyramiini, kolestipoli: vähentää Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -valmisteiden hydroklooritiatsidikomponentin imeytymistä.
- Metyylidopa: hydroklooritiatsidivasta-ainemuodostuksesta johtuvaa hemolyysiä on kuvattu yksittäistapauksissa.

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.
- Kortikosteroidit: Alentunut verenpainetta laskeva vaikutus (kortikosteroidit indusoivat veden ja natriumin retentiota).
- Rifampisiini: Bisoprololin puoliintumisaika saattaa lyhentyä jonkin verran, sillä rifampisiini indusoi lääkettä metaboloivia maksaentsyymiejä. Yleensä annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.
- Ergotamiinjohdokset: Ääreisverenkiertohäiriöiden paheneminen.
- Suuriannoksisessa salisylaattihoidossa salisylaattien toksinen vaikutus keskushermostoon saattaa voimistua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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.

Diureetit voivat aiheuttaa fetoplasentaalista iskemiaa ja sen seurauksena sikiön hypotrofiaa. Hydroklooritiatsidin epäillään aiheuttavan vastasyntyneelle trombosytopeniaa. Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -valmisteita ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

Imetys

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -valmisteita ei suositella käytettäväksi imetysaikana, sillä bisoprololi saattaa erittyä ja hydroklooritiatsidin tiedetään erittyvän äidinmaitoon vähäisessä määrin. Hydroklooritiatsidi voi estää maidonerityksen.

Hedelmällisyys

Yhdistelmävalmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Bisoprololilla tai hydroklooritiatsidilla ei ollut eläinkokeissa vaikutusta hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg ja 10 mg/25 mg -valmisteilla on vähän tai ei ollenkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Sepelvaltimotautipotilailla tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei vaikuttanut ajokykyyn. Koska lääkkeen aiheuttamat reaktiot kuitenkin vaihtelevat yksilöllisesti, ajokyky tai koneiden käyttökyky saattaa 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:

| | |
|-------------------|--|
| Hyvin yleinen | $\geq 1/10$ |
| Yleinen | $\geq 1/100 - <1/10$ |
| Melko harvinainen | $\geq 1/1\ 000 - <1/100$ |
| Harvinainen | $\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$ |
| Hyvin harvinainen | $< 1/10\ 000$, mukaan lukien yksittäiset raportit |
| Tuntematon | saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin |

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| Elinjärjestelmä | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|---|--|--|--|--|---------------------------------|
| Tutkimukset | Suurentuneet triglyseridi- ja kolesteroliarvot, glukosuria | Amylaasiarvon kohoaminen, seerumin kreatiniini- ja urea-arvojen palautuva nousu | Maksaentsyymi-arvojen (ASAT, ALAT) kohoaminen | | |
| Sydän | | Bradykardia, eteiskammiojohtumishäiriöt, sydämen vajaatoiminnan paheneminen | | | |
| Veri ja imukudos | | | Leukopenia, trombosytopenia | Agranulosytoosi | |
| Hermosto | Heitehuimaus*, päänsärky* | | | | |
| Silmät | | | Vähentynyt kyynelnesteen erityis (otettava huomioon, jos potilas käyttää piilolaseja), näköhäiriöt | Sidekalvotulehdus | Suonikalvon effuusio |
| Kuulo- ja tasapainoelin | | | Kuulohäiriöt | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Bronkospasmi keuhkoastmatikoilla tai potilailla, joilla on ollut keuhkohtaumavaivoja | Allerginen nuha | | Interstitiaalinen keuhkosairaus |
| Ruoansulatuselimistö | Ruoansulatuselinten vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ummetus | Vatsavaivat, haimatulehdus | | | |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | Yliherkkyysreaktiot (kutina, punoitus, ihottuma, valoihottuma, purppura, urtikaria) | Hiustenlähtö, LED, beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityyppistä ihottumaa | |

| | | | | | |
|--------------------------------------|---|----------------------------------|---------------------------|-----------------------|--|
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Lihasheikkous, lihaskouristukset | | | |
| Aineenvaihdunta | Hyperglykemia, hyperurikemia, neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt (etenkin hypokalemia ja hyponatremia, lisäksi hypomagnesemia ja hypokloremia samoin kuin hyperkalsemia) | Ruokahaluttomuus | | Metabolinen alkaloosi | |
| Verisuonisto | Kylmyyden tunne tai tunnottomuus raajoissa | Ortostaattinen hypotensio | Synkopee | | |
| Yleisoireet | Uupumus* | Voimattomuus | | Rintakipu | |
| Maksa ja sappi | | | Maksatulehdus, keltaisuus | | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | Erektiohäiriöt | | |
| Psyykkiset häiriöt | | Unihäiriöt, masentuneisuus | Painajaiset, aistiharhat | | |

*Näitä oireita esiintyy erityisesti hoidon alussa. Ne ovat yleensä lieviä ja häviävät usein 1 - 2 viikon kuluessa.

Eriyishuomautuksia:

Hypokalemian kliiniset merkit: väsymys, uupumus, lihasheikkous, parestesia, pareesi, apatia, sileän lihaskudoksen heikkous, johon liittyy ummetusta, ilmavaivat tai sydämen rytmihäiriöt, suolen lamaaneminen, tajunnantason aleneminen, kooma ja EKG-muutokset.

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Hoito tulee lopettaa seuraavissa tapauksissa:

- hoitoon huonosti reagoivat elektrolyyttitasapainon häiriöt
- ortostaasin säätelyyn liittyvät häiriöt
- yliherkkyysreaktiot
- selkeät maha-suolikanavan vaivat
- keskushermostohäiriöt
- haimatulehdus
- verenkuvan muutokset (anemia, leukopenia, trombositopenia)
- akuutti sappirakkotulehdus
- verisuonitulehduksen esiintyminen
- olemassaolevan myopian paheneminen
- seerumin kreatiniinipitoisuus yli 1,8 mg/100 ml tai kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapaukset ihmisillä

Yleisimpiä odotettavissa olevia beetasalpaajan yliannostuksen oireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydäninsuffiensi ja hypoglykemia. Kokemusta bisoprololin yliannostuksesta on vähän, vain muutamia bisoprololin yliannostustapauksia on ilmoitettu. Potilailla havaittiin bradykardiaa ja/tai hypotensiota; kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys yksittäiselle korkealle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti ja potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta ovat todennäköisesti erittäin herkkiä.

Hydroklooritiatsidin akuutin tai kroonisen yliannostuksen kliininen kuva määräytyy menetetyn neste- ja elektrolyyttimäärän mukaan. Yleisimmät oireet ovat huimaus, pahoinvointi, uneliaisuus, hypovolemia, hypotensio ja hypokalemia.

Yliannostuksen hoito

Yliannostustapauksissa Emconcor comp 5 mg/12,5 mg tai 10 mg/25 mg -hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa.

Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat ja tiatsidit, ATC-koodi: C07BB07

Bisoprololi

Bisoprololi on beetasalpaaja, joka on puoliksi rasva- ja puoliksi vesihakuinen. Bisoprololi on vahvasti beeta-1-selektiivinen ("kardioselektiivinen"), eikä sillä ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta (ISA) eikä kliinisesti merkitsevää membraaneja stabiloivaa vaikutusta.

Sydämen beetareseptoreita estämällä bisoprololi heikentää sympatoadrenergistä vastetta. Lääkeaine hidastaa sydämen syketiheyttä ja vähentää sydämen supistuvuutta ja täten sydänlihaksen hapenkulutusta.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on bentsotiadiatsiinijohdos, joka ensisijaisesti lisää elektrolyyttien poistumista ja toissijaisesti lisää virtsaneritystä osmoosimekanismeilla.

Hydroklooritiatsidi estää pääasiassa natriumin imeytymistä distalisessa munuaistiehyessä siten, että enintään noin 15 % glomerulussuodatuksen läpikäyvästä natriumista voi erittyä. Kloridin erityksen määrä vastaa suunnilleen natriumin erityksen määrää.

Lisäksi hydroklooritiatsidi lisää kaliumin eritystä, joka riippuu pääasiassa kaliumin erittymisestä distalisessa munuaistiehyessä ja kokoojaputkessa (natrium- ja kaliumionien vaihdon lisääntyminen). Asidoosi ja alkaloosi eivät oleellisesti vaikuta hydroklooritiatsidin saliuurettiseen eli diureettiseen vaikutukseen.

Glomerulusten suodatusnopeus vähenee aluksi hieman. Pitkäaikaisessa hydroklooritiatsidihoitossa munuaisten kautta tapahtuva kalsiumineritys vähenee siten, että seurauksena voi olla hyperkalsemia.

Hydroklooritiatsidi vähentää perifeeristä vastusta relaksoimalla verisuonten sileää lihasta. Hydroklooritiatsidi on käytännössä tehoton kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min ja/tai seerumin kreatiniinipitoisuus yli 1,8 mg/100 ml). Jos potilaalla on munuais- ja ADH-herkkä diabetes insipidus, hydroklooritiatsidilla on antidiureettinen vaikutus.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyvän 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 käsitäviin 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

Kalvopäällysteisten tablettien sisältämän bisoprololin biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Lääkkeen annon jälkeen bisoprololi imeytyy lähes täydellisesti (> 90 %) maha-suolikanavasta. Koska ensikierron metabolian vaikutuksesta annoksesta inaktivoituu maksassa korkeintaan 10 % on absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 88 %. Bisoprololi voidaan ottaa tyhjiin mahaan tai aamiaisen kera ilman, että sen imeytyminen tai biologinen hyötyosuus muuttuvat. Noin 30 % bisoprololista sitoutuu plasman proteiineihin. Plasman proteiineissa tapahtuneet patofysiologiset muutokset kuten α -1-glykoproteiinien lisääntyminen eivät vaikuta bisoprololin farmakokinetiikkaan. Bisoprololin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Koska bisoprololi on ainoastaan kohtalaisen rasvahakuinen ja sitoutuu heikosti plasman proteiineihin, sen jakautumistilavuus on 226 ± 11 l ($x \pm SEM$).

Bisoprololi poistuu elimistöstä kahden yhtä tehokkaan puhdistumareitin kautta: puolet annoksesta metaboloituu inaktiiviksi metaboliiteiksi maksassa, jotka erittyvät munuaisten kautta ja puolet erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Bisoprololin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 10 - 12 tuntia. Bisoprololin C_{max} - ja AUC-arvot ovat vakaassa tilassa bioekvivalentit kiinteässä yhdistelmässä hydroklooritiatsidin kanssa sekä pelkkää bisoprololia sisältävässä valmisteessa.

Hydroklooritiatsidi

Suun kautta otetun annoksen jälkeen hydroklooritiatsidi imeytyy noin 80-prosenttisesti maha-suolikanavasta. Systeeminen hyötyosuus on 71 ± 15 %.

Hydroklooritiatsidi sitoutuu plasman proteiineihin 64-prosenttisesti; suhteellinen jakautumistilavuus on 0,5 - 1,1 l/kg.

Terveellä ihmisellä hydroklooritiatsidi erittyy yli 95-prosenttisesti muuttumattomana munuaisten kautta.

Kun munuaistoiminta on normaali, eliminaation puoliintumisaika on 2,5 tuntia. Huippupitoisuudet plasmassa mitataan yleensä 2 - 5 tunnin kuluttua. Tämä aika pitenee, jos munuaisten toiminta on heikentynyt ja on noin 20 tuntia potilailla, joilla on terminaalinen munuaisten vajaatoiminta.

Diurettinen vaikutus alkaa 1 - 2 tunnin kuluessa ja kestää 10 - 12 tuntia annoksesta riippuen; verenpainetta laskeva vaikutus kestää noin 24 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta 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). Bisoprololi ja hydroklooritiatsidi eivät kuitenkaan olleet teratogeenisiä. Yhteisaltistuksessa bisoprololin tai hydroklooritiatsidin toksisuus ei lisääntynyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettidyn: vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, maissitärkkelys, vedetön kalsiumvetyfosfaatti.

Kalvopäällyste: punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), dimetikoni, makrogoli 400, titaanidioksidi (E171), hypromelloosi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus, jonka pohjakalvo on valmistettu polyvinyylidikloridista (PVC) ja päällys 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/12,5 mg: 12098
10 mg/25 mg: 12099

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. maaliskuuta 1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. huhtikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.8.2020