

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

bisoprololihoidon 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, sydämentykytys 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 beetasalpaajahoidoa 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 valonyliherkkyysreaktioita. Mikäli valonyliherkkyysreaktioita 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 hypokalemiaa ja hyponatremiaa ja edelleen hypomagnesemiaa ja hypokloremiaa, kuten myös hyperkalsemiaa.

Hypokalemia 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.

Kihtihoitausten 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 effuusion 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 lääke- 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 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).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yleistä:

Seerumin kaliumtasapainon häiriöillä 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, metyyliidopa, moksonidiini, 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 bisoprololihoidon 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 diureettihoido on aiheuttanut natriumvajeen, tulee diureettihoido 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. Beta-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 kehittyä 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 lääketta metaboloivia maksaentsyymiejä. Yleensä annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.
- Ergotamiinijohdokset: Ääreisverenkiertohäiriöiden paheneminen.
- Suuriannoksissa 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 hydriklooritiatsidilla 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 erityys (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
Ruoansulatuselimestö	Ruoansulatuselimen vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ummetus	Vatsavaivat, haimatulehdus			
Iho ja ihonalainen kudos			Yliherkkyysreaktiot (kutina, punoitus, ihottuma, valoihottuma, purppura, urtikaria ja angioödeema)	Hiustenlähtö, LED, beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityypistä 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.

Erityishuomautuksia:

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 polyypit)

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 osmoosimekanismilla.

Hydroklooritiatsidi estää pääasiassa natriumin imeytymistä distaaliossa 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 distaaliossa 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 hydroklooritiatsidihoidossa 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 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

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. Systeminen 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

Tablettiydin: 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: 20.3.1996

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.4.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.1.2021

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg filmdragerad tablett.

Emconcor comp 10 mg/25 mg filmdragerad tablett.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat och 12,5 mg hydroklortiazid

Emconcor comp 10 mg/25 mg tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat och 25 mg hydroklortiazid

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg: ljusröd, hjärtformad, bikonvex filmdragerad tablett med skåra på båda sidorna

Emconcor comp 10 mg/25 mg: gråröd, hjärtformad, bikonvex filmdragerad tablett med skåra på båda sidor

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertension. Fasta kombinationer (5 mg bisoprololfumarat/12,5 mg hydroklortiazid och 10 mg bisoprololfumarat/25 mg hydroklortiazid) är indikerat för patienter för vilkas blodtryck inte kan kontrolleras tillräckligt med motsvarande mängd enbart bisoprololfumarat eller hydroklortiazid.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Det rekommenderas att den doseringen titreras individuellt med de olika ämnena.

Det kan övervägas att övergå direkt till kombinationsbehandling, om det är kliniskt befogat.

Njursvikt

Vid mild eller medelsvår njursvikt försvagas elimineringen av hydroklortiazidkomponenten i Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg tablettarna, varvid det kan vara bättre att använda en mindre dosstyrka (Emconcor comp 5 mg/12,5 mg) (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Åldrandet i sig påverkar inte doseringen.

Pediatrik population

Erfarenhet saknas av användning av Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg hos pediatrika patienter, och därför rekommenderas inte dessa för denna patientgrupp.

Administreringsätt

De filmdragerade tablettarna sväljes hela med vätska och skall tas på morgonen antingen tillsammans med morgonmål eller som sådana.

Behandlingen med Emconcor comp är ofta långvarig. När behandlingen avslutas skall behandlingen med Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg avslutas gradvis (genom att halvera dosen under 7 – 10 dagars tid), eftersom ett plötsligt avslutande av bisoprololbehandlingen kan leda till akut försämring av patientens tillstånd, särskilt om patienten lider av ischemisk hjärtsjukdom.

4.3 Kontraindikationer

Emconcor comp får inte användas vid följande fall:

- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation där i.v. inotrop terapi är nödvändig
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block (utan pacemaker)
- sick-sinus-syndrom
- sinoatriellt block
- symtomatisk bradykardi
- svår bronkialastma
- allvarliga former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller allvarliga former av Raynauds syndrom
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- metabolisk acidosis
- svår njursvikt (kreatininclearance under 30 ml/min)
- akut glomerulonefrit
- svår leversvikt
- hypokalemi som reagerar dåligt på behandling
- svår hyponatremi
- hyperkalcemi
- gikt
- överkänslighet mot hydroklortiazid eller andra tiazider, sulfonamider, bisoprolol eller mot något av hjälpämnena (se avsnitt 6.1)

4.4 Varningar och försiktighet

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg bör användas med försiktighet i samband med följande tillstånd:

- hjärtsvikt (behandlingen skall inledas med enbart bisoprolol genom en särskild titreringsfas för patienter vilka har stabil, kronisk hjärtsvikt, se produktresumé för Emconcor CHF)
- bronkospasm (lungastma, obstruktiv sjukdom i andningsvägarna)
- samtidigt pågående inhalationsanestesi
- diabetes mellitus med stora svängningar i blodglukosvärden då symtom på hypoglykemi kan maskeras (t.ex. takykardi, hjärtklappning, svettning)
- strikt fasta
- pågående desensibiliseringsterapi.
- första gradens AV-block
- Prinzmetals angina; Fall av koronar vasospasm har observerats. Trots sin höga beta 1-selektivitet kan anginaattacker inte helt uteslutas när bisoprolol ges till patienter med Prinzmetals angina.
- obstruktiv perifer blodcirkulationssjukdom (symptomen kan förvärras särskilt i början av behandlingen)
- hypovolemi
- försvagad leverfunktion

Betablockerare minskar rytmstörningar och syrebrist i hjärtmuskeln under induktion och intubering vid generell anestesi samt efter operationen. För närvarande rekommenderas att beta-blockad inte avbryts vid operation. Anestesiologen ska vara medveten om beta-blockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel. Dylåka symtom kan vara bradyarytmier, försvagning av reflex-takykardi samt minskad reflexförmåga att kompensera för blodförlust. Om det anses nödvändigt att sätta ut beta-blockadsterapi före operation, ska detta göras gradvis och avslutas omkring 48 timmar före narkos.

Även om kardioselektiva (beta1) betablockerare har mindre påverkan på lungfunktionen än icke-selektiva betablockerare, ska användning av dessa, såsom alla betablockerare, undvikas hos patienter med obstruktiv lungsjukdom om det inte föreligger viktiga kliniska skäl att använda dem. Om det föreligger kliniska skäl att använda Emconcor comp ska den användas med försiktighet. Vid bronkialastma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, vilka kan ge symtom, bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. I enstaka fall kan en ökad luftvägsobstruktion inträffa hos astmapatienter, varför dosen av beta₂-stimulerare kan behöva höjas.

Hydroklortiazid kan orsaka ljusöverkänslighetsreaktioner. Om ljusöverkänslighetsreaktioner uppträder, rekommenderas det att utsatta områden skyddas från ljus eller konstgjort UVA-ljus. I allvarliga fall kan avslutad behandling vara nödvändig.

Långvarig, kontinuerlig användning av Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg tabletter kan, på grund av hydroklortiazidkomponenten, orsaka störningar i vätske- och elektrolytbalansen, i synnerhet hypokalemi, hyponatremi och vidare hypomagnesemi, hypokloremi samt även hyperkalcemi.

Hypokalemi främjar utvecklingen av svåra arytmier, särskilt torsades de pointes, som kan leda till döden.

Metabol alkalos kan förvärras på grund av störningarna i vätske- och elektrolytbalansen

I likhet med andra betablockerare kan bisoprolol både öka känsligheten mot allergener och styrkan av anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling under betablockerarbehandling ger inte alltid önskad terapeutisk effekt.

Betablockerare (t.ex. bisoprolol) får endast förskrivas till patienter med psoriasis eller med psoriasis i släkten efter noggranna bedömning av nytta gentemot risker.

Till patienter med feokromocytom får bisoprolol administreras först efter alfareceptor-blockad.

Behandling med bisoprolol kan dölja symptom på tyreotoxikos.

Bisoprololbehandlingen skall inte slutas plötsligt om inte det finns klart behov att avsluta plötsligt. Detta gäller särskilt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eftersom det kan leda till övergående förvärrad hjärtsvikt. Se avsnitt 4.2.

Risken för giktanfall kan öka, om patienten har hyperurikemi.

Akut kolecystit har beskrivits hos gallstenspatienter.

Anmärkningar

Vid långvarig, användning av Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg skall följande värden övervakas regelbundet: serumets elektrolyter (särskilt kalium, natrium och kalcium), kreatinin, urea, serumets lipider (kolesterol och triglycerider), urinsyra och blodsocker.

Patienterna skall under Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg behandlingen se till att de intar tillräckligt med vätska och mat som innehåller rikligt med kalium (speciellt banan, grönsaker, nötter) för att kompensera den ökade kaliumförlusten. Förlusten av kalium kan minskas eller hindras genom att samtidigt använda kaliumsparande diureter.

Effusion av åderhinnan, akut närsynthet och sekundär trångvinkelglaukom:

Sulfonamider eller deras derivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till effusion av åderhinnan och relaterad hemianopsi, övergående närsynthet och akut trångvinkelglaukom. Symptom, som vanligtvis uppträder under några timmar eller veckor efter inledd läkemedelsbehandling, är plötsligt försvagad synskärpa eller ögonsmärta. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Primär behandling är så snabbt avslutande av hydroklortiazidbehandlingen som möjligt. Hastig medicinsk vård eller kirurgiska ingrepp kan övervägas om ögontrycket inte fås under kontroll. Riskfaktorer för akut trångvinkelglaukom kan vara tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi.

Icke-melanom hudcancer

I två epidemiologiska studier som baserar sig på Danmarks nationella cancerregister har det iakttagits att exponering för en ökande kumulativ hydroklortiaziddos ökar risken för icke-melanom hudcancer (basaliom och spinocellulär cancer). Verknings sättet av hydroklortiazid, som sensibiliserar för ljus, kan vara mekanismen bakom utvecklingen av icke-melanom hudcancer.

Patienter som använder hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer, och de ska uppmanas att granska sin hud med jämna mellanrum för eventuella nya förändringar och omedelbart meddela om misstänkta hudförändringar. Patienterna ska också informeras om möjliga förebyggande åtgärder (t.ex. så liten exponering för solljus och ultraviolett strålning som möjligt samt lämpligt skydd i samband med exponering), så att risken för hudcancer kan hållas så liten som möjligt. Misstänkta hudförändringar ska undersökas genast, och histologisk undersökning av eventuella

biopsier ska genomföras omedelbart. Användning av hydroklortiazid hos patienter som tidigare haft icke-melanom hudcancer ska vid behov omvärderas (se även avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Allmänt:

Det bör iakttas att störningar i serumets kaliumbalans kan inverka på vissa läkemedel.

Följande kombinationer rekommenderas ej:

- Kalciumantagonister av verapamil-typ och i mindre utsträckning av diltiazem-typ: Negativ inverkan på kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som behandlas med β -blockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.
- Centralverkande antihypertensiva läkemedel (t.ex. klonidin, metyldopa, moxonodin, rilmenidin): samtidig användning av blodtryckssänkande läkemedel som har en effekt på det centrala nervsystemet med bisoprolol kan orsaka en överdriven sänkning av hjärtfrekvensen, minskad minutvolym och vasodilatation. Plötsligt avslutande av denna typ av mediciner, särskilt just före avbrytandet av bisoprololbehandlingen, kan öka risken för rebound-hypertension.
- Samtidig användning av Emconcor comp 5 mg/12,5 mg eller 10 mg/25 mg med litium kan förstärka den kardiotoxiska och neurotoxiska effekten av litium genom att minska på dess utsöndring.

Kombinationer som skall användas med försiktighet:

- Kalciumantagonister av dihydropyridin-typ (såsom nifedipin och amlodipin): Samtidig användning kan öka risken för hypotension. Hos hjärtsviktpatienter kan kammarens pumpfunktion försvagas ytterligare
- Samtidig användning av övriga antihypertensiva läkemedel och andra blodtryckssänkande medel (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner): samtidig användning med bisoprolol kan öka risken för hypotension.
- ACE-hämmare (t.ex. kaptopril, enalapril), angiotensin II-antagonister: risk för överdriven blodtryckssänkning och/eller akut njursvikt i början av behandlingen hos patienter med natriumbrist (särskilt patienter med njurartärstenos). Om tidigare diuretikabehandling orsakat natriumbrist, ska diuretikabehandlingen avslutas tre dygn före inledandet av behandling med ACE-hämmare, eller alternativt ska behandlingen med ACE-hämmare inledas med en liten dos.
- Klass I-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid; lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon): Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och negativ inotrop effekt ökas.
- Antiarytmika ur grupp III (t.ex. amiodaron): effekten på AV-ledningen kan förstärkas.
- Antiarytmika, som kan orsaka torsades de pointes (grupp IA kinidin, disopyramid samt grupp III, t.ex. amiodaron, sotalol, ibutilid): hypokalemi kan främja förekomsten av torsades de pointes.
- Andra än antiarytmika, som kan orsaka torsades de pointes (t.ex. astemitsol, i.v. erytromysin, halofantrin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin): hypokalemi kan främja förekomsten av torsades de pointes.
- Parasimpatikomimetiska läkemedel: Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.
- Topikala β -blockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom) kan bidra till de systemiska effekterna av bisoprolol förstärks.
- Insulin och perorala antidiabetesmedel: Ökning av den blodsockersänkande effekten. Blockering av beta-adrenoreceptorer kan dölja symtom av hypoglykemi
- Narkosmedel: Dämpning av reflextakykardi och ökning av risken för hypotoni (för ytterligare information om allmän narkos se även avsnitt 4.4).
- Digitalisglykosider: förlängd AV-ledningstid, långsammare puls. Om patienten under behandling med Emconcor comp 5 mg/12,5 mg eller 10 mg/25 mg utvecklar hypokalemi och/eller hypomagnesemi, kan hjärtmuskeln känslighet mot hjärtglykosider öka, varvid deras effekt och eventuella biverkningar kan förstärkas.
- Antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID): NSAID kan minska den hypotona effekten av bisoprolol. Om patienten utvecklar hypovolemi, kan samtidigt bruk av NSAID-läkemedel leda till akut njursvikt.
- Betasympatomimetika (t.ex. isoprenalin, dobutamin): samtidigt bruk med bisoprolol kan minska på effekten av båda läkemedlen.
- Sympatomimetiska medel som aktiverar både β - och α -adrenoceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels α -adrenoceptor-medierade vasokonstriktionseffekter och leda till blodtrycksökning och förvärrad claudicatio intermittens. Sådana interaktioner anses mer sannolika med icke-selektiva β -blockerare.

- Effekten av läkemedel som sänker urinsyrahalten kan försvagas under samtidig Emconcor comp 5 mg/12,5 mg eller 10 mg/25 mg behandling.
- Läkemedel som orsakar kaliumbrist (t.ex. kortikosteroider, kortikotropin, karbenoxolon, amfotericin B, furosemid eller laxativer): samtidigt bruk kan öka kaliumbristen.
- Kolestyramini kolestipol: minskar absorptionen av hydroklortiazidkomponenten av Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg.
- Metyldopa: i enstaka fall har det beskrivits hemolys som orsakats av hydroklortiazidens antikroppsproduktion.

Kombinationer, som skall användas med eftertanke:

- Meflokin: Ökad risk för bradykardi.
- Monoaminoxidas-hämmare (utom MAO-B-hämmare): Förstärkt hypotensiv effekt av beta-blockerare, men också risk för hypertensiv kris.
- Kortikosteroider: försvagad blodtryckssänkande effekt (kortikosteroider inducerar retentionen av vatten och natrium).
- Rifampicin: halveringstiden av bisoprolol kan kortas till en del, eftersom rifampicin inducerar läkemedel metaboliserade leverenzymerna. Oftast behövs inte dosjustering.
- Ergotaminderivat: störningar i perifera blodcirkulationen.
- Vid behandling med stora doser av salicylat kan salicylatens toxiska inverkan på centrala nervsystemet förstärkas

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter, vilka kan orsaka skada under graviditet och/eller på fostret/det nyfödda barnet. I allmänhet så minskar betareceptorblockerare perfusionen genom placentan, vilket kan leda till tillväxthämning, fosterdöd och abort eller för tidig förlossning. Biverkningar (t.ex. hypoglykemi och bradykardi) kan uppträda hos fostret och det nyfödda barnet. Om behandling med beta- adrenoreceptorblockerare är nödvändig, bör beta₁-selektiva blockerare användas.

Diureter kan orsaka fetoplacental iskemi och därför orsaka hypotrofi hos fostret. Man misstänker att hydroklortiazid orsakar trombocytopeni åt den nyfödda. Det rekommenderas inte att använda Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg under graviditeten.

Amning

Det rekommenderas inte att använda Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg under amning, eftersom bisoprolol kan utsöndras och det är känt att hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölken i små mängder. Hydroklortiazid kan hämma mjölkproduktionen.

Fertilitet

Kombinationspreparatets inverkan på fertiliteten är inte känd. Varken bisoprolol eller hydroklortiazid hade inverkan på fertiliteten fortplantningsförmågan i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I en studie på patienter med kranskärlssjukdom försämrade inte bisoprolol förmågan att köra bil. Emellertid kan individuella variationer när det gäller reaktion på läkemedlet förekomma, och förmågan att köra bil eller använda maskiner möjligen försämrats. Detta skall tas i beaktande speciellt vid behandlingens start och vid förändring av medicinering, liksom i samband med intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Följande definitioner gäller för de frekvensangivelser som anges nedan:

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100 – <1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000 – <1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000 – <1/1 000

Mycket sällsynta
Ingen känd frekvens

< 1/10 000, inklusive enstaka fall
kan inte beräknas från tillgängliga data

Biverkningarna är presenterade i var frekvensklass enligt biverkningens allvarlighetsgrad och i sjunkande ordning.

Organ	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Förhöjda triglycerid- och kolesterolvärden, glykosuri	Förhöjt amylasvärde, återhämtande ökning av serumets kreatinin och ureavärden	Förhöjda leverenzym (ALAT, ASAT)		
Hjärtat		Bradykardi, störningar i AV-ledning, Förvärrad hjärtsvikt			
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, trombocytopeni	Agranulocytos	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel*, huvudvärk*				
Ögon			Minskad utsöndring av tårvätska (bör beaktas om patienten bär kontaktlinser), synstörningar	Konjunktivit	Effusion av åderhinnan
Öron och balansorgan			Hörselnedsättning		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller anamnes med obstruktiv sjukdom i andningsvägarna	Allergisk rinit		Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Mag-tarmbesvär som illamående, kräkningar, diarré, förstoppning	Magbesvär, pankreatit			
Hud och subkutan vävnad			Överkänslighetsreaktioner (pruritus, fotodermatit, rodnad, utslag och angioödem).	Alopeci, LED, β -blockerare kan provocera eller förvärra psoriasis eller inducera psoriasis-liknande utslag,	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet, muskelkramper			
Blodkärl	Känsla av kyla eller domning i ben och armar	Ortostatisk hypotoni	Syncope		
Allmänna symtom	Utmattnings*	Kraftlöshet		Bröstsmärta	
Lever och gallvägar			Hepatit, gulsot		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektionstörninga		

			r		
Psykiska störningar		Sömnstörning, depression	Mardrömmar, hallucinationer		

* Dessa symtom förekommer vanligen i början av behandlingen. De är oftast lindriga och försvinner som oftast 1 - 2 veckor efter behandlingen påbörjats.

Speciella anmärkningar:

Kliniska tecken på hypokalemi: trötthet, utmattning, muskelsvaghet, parestesi, pares, apati, svaghet i glatta muskulaturen, med tillhörande förstoppning, gasbesvär eller rytmstörningar, förlamning av tarmen, sänkt medvetande, koma och EKG-förändringar.

God- och elakartade och tumörer av okänd natur (också cystor och polyper)

”Ingen känd frekvens”: Hudcancer av icke-melanomtyp (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Beskrivning av vissa biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på information från epidemiologiska studier har en koppling mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer iakttagits som har att göra med kumulativ dos (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Behandlingen skall avbrytas vid följande fall:

- störningar i elektrolytbalansen som reagerar dåligt på behandling
- störningar i regleringen av ortostas
- överkänslighetsreaktioner
- tydliga mag-tarmbesvär
- störningar i centrala nervsystemet
- inflammation i bukspottkörteln
- ändringar i blodbilden (anemi, leukopeni, trombocytopeni)
- akut kolecystit
- förekomst av inflammerade blodkärl
- förvärring av befintlig myopi
- serumets kreatininhalt över 1,8 mg/100 ml eller kreatininclearance \leq 30 ml/min.

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 följande instans:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fall av överdosering hos människor

Generellt är de mest förväntade tecknen vid överdosering av en beta-blockerare bradykardi, hypotension, bronkospasm, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Det finns liten erfarenhet av överdosering med bisoprolol, bara ett fåtal fall av överdosering med bisoprolol har rapporterats. Det förekom bradykardi och/eller hypotension hos patienterna; alla patienter tillfrisknade. Det finns en stor interindividuell variation i känsligheten för en hög dos av bisoprolol och patienter med hjärtinsufficiens är troligtvis mycket känsliga.

Den kliniska bilden av akut eller kronisk överdosering av hydroklortiazid bestäms i enlighet med den förlorade vätske- eller elektrolytmängden. De vanligaste symptomen är yrsel, illamående, sömnhet, hypovolemi, hypotension och hypokalemi.

Behandling av överdosering

I överdoseringsfall skall behandlingen med Emconcor comp 5 mg/12,5 mg och 10 mg/25 mg avslutas och patienten ges symptomatisk behandling.

Begränsad data tillgänglig tyder på att bisoprolol knappast elimineras via dialys. Man vet inte i vilken utsträckning hydroklortiazid elimineras genom hemodialys

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva betablockerare och tiazider, ATC-kod: C07BB07

Bisoprolol

Bisoprolol är en betablockerare som är halvt fettlöslig, halvt vattenlöslig. Bisoprolol i hög grad beta₁-sektiv ("kardiosektiv"), utan partiell agonist- (ISA) eller kliniskt betydande membranstabiliserande effekt.

Bisoprolol försvagar den sympatoadrenerga effekten genom att blockera betareceptorer i hjärtat. Läkemedlet gör hjärtats slagfrekvens långsammare och minskar hjärtats sammandragning och minskar därvid hjärtats syreförbrukning.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid är ett benzodiazepinderivat, som i första hand ökar utsöndringen av elektrolyter och i andra hand ökar utsöndringen av urin via osmos.

Hydroklortiazid hindrar huvudsakligen uppsugningen av natrium i de distala njurtubuli så att högst 15% av det natrium som passerar glomerulusfiltrationen kan utsöndras. Mängden av utsöndrat klorid motsvarar ungefärligen mängden av utsöndrat natrium.

Dessutom ökar hydroklortiazid utsöndringen av kalium, vilket är beroende av utsöndringen av kalium i de distala njurtubuli och i uppsamlingsröret (ökat utbyte av natrium och kaliumjoner). Acidosis och alkalosis inverkar inte nämnvärt på den saluretiska, dvs. diuretiska verkan av hydroklortiazid. Filtreringshastigheten av glomerulus minskar en aning i början. Vid långvarig behandling med hydroklortiazid minskar utsöndringen av kalcium via njurarna vilket kan leda till hyperkalcemi.

Hydroklortiazid minskar det perifera motståndet genom att relaxera den släta muskulaturen i blodkärlen.

Hydroklortiazid har i praktiken ingen effekt vid kronisk njursvikt (kreatinin clearance under 30 ml/min och/eller en kreatininhalt i serumet över 1,8 mg/100 ml). Om patienten har diabetes insipidus, vilken är njur- och ADH-sensitiv, så har hydroklortiazid antidiuretisk verkan.

Icke-melanom hudcancer: Baserat på information från epidemiologiska studier har en koppling mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer iakttagits som har att göra med kumulativ dos. En studie omfattade en population med 71 533 fall av basaliom och 8 629 fall av spinocellulär cancer, och de matchades med kontrollpopulationer som omfattade 1 430 833 respektive 172 462 patienter. Den justerade oddskvoten associerad med höga doser av hydroklortiazid (kumulativt $\geq 50\ 000$ mg) var 1,29 (95-procentigt konfidensintervall: 1,23–1,35) vid basaliom och 3,98 (95-procentigt konfidensintervall: 3,68–4,31) vid spinocellulär cancer. Ett tydligt kumulativt dos-svarförhållande iaktogs vid både basaliom och spinocellulär cancer. Den andra studien visade att det finns en möjlig koppling mellan läppcancer (spinocellulär cancer) och exponeringen för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med kontrollpopulationer som omfattade 63 067 patienter med hjälp av en riskbaserad samplingsstrategi. Kumulativt dos-svarförhållande påvisades när den justerade oddskvoten var 2,1 (95-procentigt konfidensintervall: 1,7–2,6), som ökade till 3,9 (3,0–4,9) i samband med höga doser (~ 25 000 mg) och till 7,7 (5,7–10,5) med den högsta kumulativa dosen (~ 100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bisoprolol

Biotillgängligheten av bisoprolol i en filmdragerad tablett är ca 90 %. Bisoprolol absorberas nästan fullständigt (> 90%) ur mage-tarmkanalen efter att läkemedlet intagits. Eftersom det av förstapassage-metabolism inaktiveras i levern högst 10 % är den absoluta biotillgängligheten 88 %. Bisoprololi kan tas på tom mage eller tillsammans med morgonmål utan att dess absorption eller biotillgänglighet ändras.

Plasmaproteinbindningen av bisoprolol är ca 30%. Patofysiologiska ändringar i plasmaproteinet, såsom ökandet av α -1-glykoproteiner, inverkar inte på farmakokinetiken av bisoprolol. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås på 1–3 timmar efter intag av medicinen. Eftersom bisoprolol är enbart måttligt lipofil och binds svagt till plasmats

proteiner, är dess distributionsvolym 226 ± 11 l ($x \pm \text{SEM}$). Bisoprolol elimineras ur kroppen via två lika effektiva rutter: hälften av dosen metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern, vilka utsöndras via njurarna och hälften utsöndras oförändrade via njurarna. Halveringstiden för elimineringen av bisoprolol är 10-12 timmar. C_{max} - ja AUC-värden för bisoprolol är i steady state bioekvivalenta för fasta kombinationer med hydroklortiazid som för preparat innehållande enbart bisoprolol.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid uppsugs ur mage-tarmkanalen till ungefär 80 % efter en peroral dos. Systemiska verkningsgraden är 71 ± 15 %.

Hydroklortiazid binds till plasmats proteiner till 64 procent; relativa distributionsvolymen är 0,5 – 1,1 l/kg. Hos en frisk person utsöndras hydroklortiazid till över 95 % oförändrat via njurarna. När njurfunktionen är normal, är halveringstiden för eliminationen 2,5 timmar. Den maximala plasmakoncentrationen uppmäts oftast efter 2–5 timmar. Denna tid blir längre om njurfunktionen är nedsatt och blir ca 20 timma hos patienter med terminal njursvikt. Den diuretiska verkan börjar inom 1 – 2 timmar och räcker i 10 – 12 timmar beroende på dosen; den blodtryckssänkande effekten vara i ungefär 24 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data från prekliniska studier, gällande allmän toxicitet, genotoxicitet och karcinogenitet, indikerar inte några särskilda risker för människor. I likhet med andra beta-receptorblockerare, orsakar bisoprolol i höga doser toxiska effekter under graviditeten (minskat födointag och långsammare viktökning) och hos embryo/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt och långsammare fysisk utveckling). Bisoprolol och hydroklortiazid var ändå inte teratogena. Vid samtidigt exponering har toxiciteten inte ökat av bisoprolol och hydroklortiazid.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna: Kiseldioxid, kolloidal vattenfri, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, kalciumvätefosfat, vattenfri.

Filmöverdrag: Röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), dimetikon, makrogol 400, titandioxid (E171) hypromellos.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning, vars bottenfilm är av polyvinylklorid-film (PVC) och ytterhölje av aluminiumfolie
Förpackningsstorlekar 30 och 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Oy
Kägelstranden 6

02150 Esbo

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/12,5 mg: 12098

10 mg/25 mg: 12099

9. Datum för Första Godkännande/Förnyat Godkännande

Datum för det första godkännandet: 20.3.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 13.4.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.1.2021