

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diasectral 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää asebutolihydrokloridia määrän, joka vastaa 200 mg asebutolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus

Valkoinen, pyöreä, 9,5 mm ± 0,5 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti, jonka päällä on merkintä ACB 200.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio, angina pectoris, takyarytmiat ja sydäninfarktin sekundaaripreventio.

4.2 Annostus ja antotapa

Hypertensio: Alkuannos on joko 400 mg aamulla aamiaisen yhteydessä tai 200 mg kahdesti päivässä. Jos riittävää vaikutusta ei saavuteta kahdessa viikossa, annos voidaan nostaa 800 mg:aan aamulla tai 400 mg:aan kahdesti päivässä.

Angina pectoris: Alkuannos 200 mg kahdesti päivässä. Jos riittävää vaikutusta ei saavuteta, annos voidaan nostaa 400 mg:aan kahdesti päivässä.

Takyarytmiat: Alkuannos 200 mg kahdesti päivässä, joissakin tapauksissa voi olla tarpeen nostaa annos 600 mg:aan päivässä osa-annoksina annettuna.

Sydäninfarktin sekundaaripreventio: 400 mg vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta: Jos kreatiniinipuhdistuma on välillä 25–50 ml/min, suositellaan annosten puolittamista. Jos kreatiniinipuhdistuma on alle 25 ml/min, suositellaan annosten pienentämistä 75 %:lla.

Lapset ja nuoret: Asebutolin käytöstä lapsille ja nuorille ei ole riittävästi tietoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Kardiogeeninen shokki
- Vaikea astma tai vaikea-asteiset krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet
- Yliherkkyys asebutolille tai apuaineille tai beetasalpaajille
- Merkittävä bradykardia (< 45–50 lyöntiä/min)
- Hypotensio (potilaan verenpaine alle 100/60 mmHg)

- Hallitsematon sydämen vajaatoiminta
- II ja III asteen eteis-kammiokatkos
- Sairas sinus -oireyhtymä
- Metabolinen asidoosi
- Hoitamaton feokromosytooma
- Raynaud'n ilmiön vaikeat muodot ja vaikeat ääreisverenkierron häiriöt.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta ei ole vasta-aihe asebutololin käytölle, koska asebutololilla on munuaisten lisäksi myös muita erittymisreittejä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa suuria annoksia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska kumuloituminen on mahdollista.

Annostus on enintään kerran päivässä potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Ohjeena on, että annosta on vähennettävä 50 %, kun glomerulussuodatusnopeus on 25–50 ml/min ja 75 %, kun se on alle 25 ml/min (ks. kohta 4.2).

Lääkkeiden aiheuttama bronkospasmi korjaantuu yleensä ainakin osittain sopivalla agonistilla. Vaikka kardioselektiivisillä beetasalpaajilla on vähemmän vaikutusta keuhkojen toimintaan kuin ei-selektiivisillä beetasalpaajilla, niiden käyttöä, kuten beetasalpaajien yleensä, on vältettävä potilaille, joilla on obstruktiivinen hengitysteiden sairaus, ellei käyttöön ole pakottavia kliinisiä syitä. Näissä tapauksissa kardioselektiivisiä beetasalpaajia on käytettävä erittäin varoen.

Beetasalpaajat voivat aiheuttaa bradykardiaa. Tällöin annosta on pienennettävä.

Beetasalpaajia voidaan käyttää varoen potilaille, joiden sydämen vajaatoiminta on hallinnassa (ks. kohta 4.3). Tällöin asebutololin anto on aloitettava pienin annoksin erikoislääkärin valvonnassa.

Käytä varoen potilaille, joilla on Prinzmetalin angiina.

Beetasalpaajat voivat pahentaa perifeerisiä verenkiertohäiriöitä, joten niitä on käytettävä varoen Raynaud'n oireyhtymässä. Ne voivat peittää hypoglykemian oireita, minkä vuoksi diabetespotilaita on hoidettava varoen. On todennäköistä, että beetasalpaajat peittävät tyreotoksikoosin kardiovaskulaariset oireet. Beetasalpaajien käyttö feokromosytooman hoidosta johtuvan hypertension hoidossa edellyttää verenpaineen huolellista seuranta. Niitä tulee käyttää feokromosytoomapotilaille vain samanaikaisen alfa-adrenergisen hoidon kanssa.

Asebutololi voi pahentaa psoriaasin oireita, ja beetasalpaajien käytön yhteydessä on raportoitu psoriaasin pahenemista, joten niiden käytön hyötyä psoriaasipotilaille on harkittava tarkkaan.

Beetasalpaajat voivat lisätä herkistymistä allergeeneille ja anafylaktisen reaktion vakavuutta. Allergisen reaktion hoitoon käytettävän adrenaliinin teho voi heiketä beetasalpaajaa käyttävässä potilaassa.

Beetasalpaajien käyttö pitää lopettaa asteittain annosta pienentämällä sympatikuksen ylitöiminnan välttämiseksi. Tämä on erityisen tärkeää potilaille, joilla on iskeeminen sydänsairaus.

Kun beetasalpaus on päätetty keskeyttää ennen leikkausta, se on lopetettava vähintään 24 tuntia ennenyleisanestesiaa, jotta normaali reagoitiherkkyys katekoliamiineille palautuu. Beetasalpaajat aiheuttavat heijasteista johtuvan takykardian vaimenemista ja suurentavat hypotension riskiä. Beetasalpaajahoidon jatkaminen pienentää rytmihäiriöiden, sydänlihaksen hapenpuutteen ja hypertensiivisten kohtausten riskiä. Anestesiaalääkärille on ilmoitettava, että potilas käyttää beetasalpaajaa. Jos hoidon keskeyttäminen katsotaan tarpeelliseksi, 24 tunnin mittainen keskeytys saattaa olla riittävä, jotta normaali reagoitiherkkyys katekoliamiineille palautuu. Beetasalpaajien

käytön äkilliseen lopettamiseen liittyvän riskin vuoksi hoitoa on syytä jatkaa toimenpiteeseen saakka, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminta. Jos hoitoa jatketaan, varovaisuutta on noudatettava käytettäessä tiettyjä anestesia-aineita. Potilasta voidaan suojata vagusreaktioilta annostelemalla atropiinia laskimoon. Häätapauksissa tai tilanteissa, joissa beetasalpaajahoitoa ei voida keskeyttää, potilasta on suojattava vagusreaktioilta riittäväällä esilääkityksellä atropiinia, jota voidaan antaa myös tarvittaessa. Anestesia-aineiksi on valittava valmisteita, jotka lamaavat sydämen toimintaa mahdollisimman vähän, ja verenhukka korvattava. Anafylaksian riski on otettava huomioon. Voimakkaan bradykardian tai hypotension yhteydessä on välittömästi annettava 1 mg atropiinisulfaattia laskimoon. Jos tämä osoittautuu riittämättömäksi, annetaan hitaana laskimonsisäisenä injektiona isoprenaliinia (5 mg/min) jatkuvasti vastetta seuraten. Dopamiinin ja glukagonin käytöstä tarkemmin kohdassa 4.9.

Iäkkäillä henkilöillä on huomioitava tavanomaiset kontraindikaatiot ja sydämen toiminta. Diasectral-valmistetta on käytetty iäkkäillä henkilöillä ilman annoksen erityistä muuttamista. On kuitenkin mahdollista, että tätä potilasryhmää on hoidettava pienemmillä ylläpitoannoksilla, koska sekä asebutolihydrokloridin että sen metaboliitin biologiset hyötyosuudet lähes kaksinkertaistuvat tässä ikäryhmässä. Tämä hyötyosuuksien suureneminen johtuu todennäköisesti iäkkäiden hidastuneesta alkureitin metaboliasta ja munuaisten heikentyneestä toiminnasta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asebutololia ei pidä käyttää verapamiilin kanssa eikä useaan päivään verapamiilin käytön lopettamisen jälkeen (tämä pätee myös päinvastoin).

Sinuspysähdys on mahdollinen, jos beetasalpaajia, kuten asebutololia, käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan sinuspysähdystä. Kalsiuminkanavan salpaajilla ja beetasalpaajilla on additiivinen AV-johtumista ja sinussolmukkeen toimintaa estävä vaikutus. Kun beetasalpaajaa ja ei-dihydropyridiinikalsiumsalpaajaa käytetään samanaikaisesti, voi bradykardia ja verenpaineen aleneminen olla huomattavaa. Tämän vuoksi beetasalpaajan samanaikainen käyttö kalsiumkanavan salpaajan, ja muiden bradykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa edellyttää erityisen tarkkaa kliinistä seuranta. Tämä koskee erityisesti beetasalpaajia ja ei-dihydropyridiinikalsiumsalpaajia, erityisesti diltiatseemia ja verapamiilia. Dihydropyridiinien samanaikainen käyttö johtaa additiiviseen verenpaineen alenemiseen.

Johtumishäiriöitä, kuten bradykardiaa, hypotensiota ja kongestiivista sydämen vajaatoimintaa saattaa esiintyä. Kyseisten lääkkeiden katsotaan vahvistavan toistensa vaikutusta (negatiivista inotrooppista vaikutusta, sydämen johtorataa lamaavaa vaikutusta, verenpainetta alentavaa vaikutusta). Perusteellinen EKG-tutkimus on suoritettava varsinkin hoitoa aloitettaessa.

Diltiatseemi: Depression vaaran on ilmoitettu lisääntyneen, kun beetasalpaajia on käytetty samanaikaisesti diltiatseemin kanssa (ks. kohta 4.8).

Ryhmän I rytmihäiriölääkkeet (kuten disopyramidi) ja amiodaroni voivat lisätä sydäneteisen johtumisaikaa ja aiheuttaa negatiivista inotrooppista vaikutusta, jos niitä käytetään samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa. Se voi aiheuttaa vakavia hemodynaamisia haittavaikutuksia potilaille, joilla on vasemman kammion vajaatoiminta. Yhteiskäyttöä on vältettävä, jos potilaalla on sairas sinus-oireyhtymä tai AV-johtumishäiriö. Amiodaronin ja beetasalpaajan yhteiskäyttö voi johtaa huomattavaan sinusbradykardiaan. Koska amiodaronilla on erittäin pitkä puoliintumisaika (n. 50 vrk), interaktiomahdollisuus on olemassa suhteellisen kauan amiodaronin lopettamisen jälkeenkin. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos samanaikaisesti käytetään sydämen toimintaa lamaavia rytmihäiriölääkkeitä (esimerkiksi kinidiinia), anestesia-aineita tai opioideja.

Diabeteslääkkeen (eli insuliinin tai oraalisen diabeteslääkkeen) annostusta on mahdollisesti pienennettävä, jos potilaalla on labiili, insuliinihoitoa vaativa diabetes, sillä beetasalpaajat voivat voimistaa insuliinin ja sulfonyyliureoiden hypoglykeemista vaikutusta, kun maksan glykogeenivarastojen mobilisointi estyy. Tämä on mahdollista erityisesti paaston aikana tai kun potilaan ravitsemustila on huono. Beetasalpaajien tiedetään kuitenkin myös heikentävän

glibenklamidin vaikutusta. Beetasalpaus voi myös estää hypoglykemian oireiden ilmaantumista (takykardia, ks. kohta 4.4).

Ristireaktiot, jotka johtuvat muiden lääkeaineiden syrjäyttämisestä plasman proteiinien sitoutumiskohdista, ovat hyvin epätodennäköisiä, koska asebutololi ja diasetololi sitoutuvat plasman proteiineihin vain vähän.

Beetasalpaajat voivat tehostaa klonidiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeistä hypertensiivistä reaktiota. Tämän vuoksi, jos beetasalpaajaa käytetään samanaikaisesti klonidiinin kanssa, klonidiinihoitoa on jatkettava useiden päivien ajan beetasalpaajan käytön lopettamisen jälkeen. Klonidiinihoidon äkillinen keskeyttäminen Diasectral-hoidon aikana voi aiheuttaa verenpaineen voimakkaan kohoamisen. Pratsosiinihoidon alussa voi ilmetä ortostaattisia oireita, jotka häviävät hoitoa jatkettaessa. Beetasalpaajat voivat tehostaa näitä pratsosiinin ensiannokseen liittyviä vaikutuksia.

Digoksiinin ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö saattaa joskus aiheuttaa vakavan bradykardian.

Jos beetasalpaajahoidossa olevalle potilaalle on annettava yleisanestesia (inhaloitavat nukutusaineet, myös kloroformi), verenpaine voi laskea huomattavasti. Asebutololihoidosta on kerrottava anestesia- ja kloroformi-annoksille ennen yleisanestesiaa (ks. kohta 4.4). Beetasalpaajahoidon keskeyttämiseen liittyvien riskien vuoksi (katekoliamiinien vapautumisesta johtuvat rytmihäiriöt, mahdollinen sydäninfarkti) beetasalpaajahoidoa ei tulisi keskeyttää. Jos lääkitystä jatketaan, on oltava erityisen varovainen käytettäessä sydänlihaksen lamaa aiheuttavia anesteetteja, kuten eetteriä, syklopropania ja trikloorietyleeniä. Suuria annoksia on kuitenkin vältettävä. Reserpiinin samanaikainen käyttö beetasalpaajan kanssa voi johtaa additiiviseen ja mahdollisesti liialliseen beetasalpaukseen.

Beetasalpaajat saattavat laukaista paradoksaalisia hypertensiivisiä reaktioita potilailla, jotka saavat suuria fenyylipropanoliamiiniannoksia. Diasectral-hoito saattaa heikentää beeta-adrenergisten sympatomeettien ja ksantiinibronkodilataattorien tehoa. Beetasalpaajilla ja ergotalkaloideilla on synergistisia, negatiivisia vaikutuksia perifeeristen kudosten verenkiertoon ja kombinaatiokäytössä vaikutus voi johtaa, joskin harvoin, vaikeaan perifeeriseen iskemiaan.

Trisyklisten masennuslääkkeiden, barbituraattien ja fentiatsiinien, kuten myös muiden verenpainelääkkeiden, samanaikainen käyttö voi lisätä beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Seurauksena on voimakas ortostaattinen hypotensio. Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit, esim. indometasiini) voivat heikentää beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Antasidit voivat vähentää beetasalpaajien imeytymistä. Vaikutus voidaan välttää ottamalla lääkkeet eri aikoina (esim. 2 tunnin lääkkeenottoväli).

On mahdollista, että MAO:n estäjän samanaikainen käyttö suurien beetasalpaaja-annoksien kanssa, myös kardioselektiivisten, voi lisätä hypertension vaaraa.

Fingolimodin samanaikainen käyttö beetasalpaajien kanssa voi voimistaa bradykardisia vaikutuksia, joten sitä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava asianmukaisesti ainakin öisin hoitoa aloitettaessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Asebutololia ei pidä käyttää raskauden ensimmäisten kolmen kuukauden aikana, ellei lääkäri pidä sitä välttämättömänä. Tällöin pitää käyttää pienintä mahdollista annosta.

Beetasalpaajien käyttö raskauden loppuvaiheessa voi aiheuttaa sikiölle tai vastasyntyneelle bradykardiaa, hypoglykemiaa sekä sydän- tai keuhkokomplikaatioita.

Beetasalpaajat voivat heikentää istukan verenkiertoa, mikä voi johtaa kohtukuolemaan tai ennenaikaiseen synnytykseen.

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisyyttä.

Imetys

Asebutololi ja sen aktiiviset metaboliitit erittyvät äidinmaitoon ja vaikutuksia on havaittu imetettävillä vastasyntyneillä/vauvoilla. Diasectral-valmisteen käyttöä ei suositella imetyskauden aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Kuten beetasalpaajilla yleensä, huimausta tai väsymystä voi ilmetä satunnaisesti. Tämä on otettava huomioon ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Asebutololiin liittyvät haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli hypertensio, angina pectoris tai rytmihäiriötä (1 002 asebutololia saanutta potilasta), on esitetty elinjärjestelmittäin ja alenevassa yleisyysjärjestyksessä.

Haittavaikutusten ”tumavasta-aineet” ja ”lupuksen kaltainen oireyhtymä” yleisyydet perustuvat Yhdysvalloissa tehtyihin avoimiin ja kaksoissokkoutettuihin tutkimuksiin, joissa oli 1 440 potilasta, joilla oli hypertensio, angina pectoris tai rytmihäiriötä, ja jotka saivat asebutololia.

Yleisyydet on luokiteltu seuraavasti:

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)

Kun haitan tarkkaa yleisyyttä ei ole ilmoitettu, yleisyysluokitus on ”tuntematon” (haittavaikutus merkitty *).

Markkinoilletulon jälkeiset haittavaikutukset on myös lueteltu. Nämä haittavaikutukset ovat peräisin spontaaniraporteista ja siksi näiden haittavaikutusten yleisyys on ”tuntematon” (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Asebutololin yleisimmät ja vakavimmat haittavaikutukset liittyvät beeta-adrenergiseen salpaukseen. Yleisimmät raportoidut kliiniset haittavaikutukset ovat väsymys ja ruoansulatuskanavan häiriöt. Vakavampiin haittavaikutuksiin kuuluvat sydämen vajaatoiminta, eteis-kammiokatkos ja bronkospasmi. Äkillinen lääkityksen lopettaminen, kuten beetasalpaajilla yleensä, voi pahentaa angina pectorista ja varovaisuus on erityisesti tarpeen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Tumavasta-aineet. Vaikka joillekin potilaille on kehittynyt tumavasta-ainetittereitä, niihin liittyvien oireiden ilmeneminen on harvinaista. Jos oireita ilmenee, hoito on ehdottomasti keskeytettävä.
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen Yleinen Tuntematon	Lupuksen kaltaista oireyhtymää on ilmoitettu. Masennus (ks. kohta 4.5), painajaiset Psykoosit, hallusinaatiot, sekavuus, seksuaalisen halukkuuden väheneminen*, unihäiriöt
Hermosto	Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Väsymys Heitehuimaus, päänsärky Parestesia*, keskushermoston häiriöt
Silmät	Yleinen Tuntematon	Näön heikkeneminen Kuivat silmät*
Sydän	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta*, ensimmäisen asteen eteiskammiokatkos, olemassa olevan eteiskammiokatkoksen paheneminen, bradykardia*, sinuspsähdys alttiilla potilailla (esimerkiksi iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla on aiemmin todettu bradykardia, sinussolmukkeen toimintahäiriö tai eteis-kammiokatkos)
Verisuonisto	Tuntematon	Katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä, perifeerinen syanoosi ja perifeerinen kylmyys, hypotensio*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen Tuntematon	Hengenahdistus Pneumoniitti, keuhkoinfiltraatio, bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Ruoansulatuskanavan häiriöt Pahoinvointi, ripuli Oksentelu*
Maksa ja sappi	Tuntematon	Maksaentsyymien lisääntyminen, pääosin hepatosellulaarinen maksavaurio
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Vieroitusoireet (ks. kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapausten yhteydessä on ilmoitettu sinuspysähdyksiä.

Muita yliannostuksen oireita ovat: hypotensio, bradykardia johtumishäiriöt, eteis-kammiokatkos, kardiogeeninen sokki, keuhkoedeema, hengitysdepressio(!), alentunut tajunnan taso tai tajuttomuus, bronkospasmi, hypoglykemia ja harvoin hyperkalemia.

Hoito: Asebutololin imeytymisen estämiseksi annetaan lääkehiiltä 50–100 g. Mahahuuhtelu tarvittaessa. Hengityksen, verenpaineen, pulssin, EKG:n, happo-emäs-tasapainon, elektrolyyttien ja glukoosin seuranta on tärkeää.

Merkittävässä bradykardiassa tai hypotensiossa annetaan 1 mg atropiinisulfaattia laskimoon viipymättä. Jos tämä ei riitä, niin sen jälkeen annetaan isoprenaliinia hitaana laskimoinjektiona (5 mikrog/min) jatkuvassa seurannassa, kunnes saadaan vaste. Isoprenaliini antagonisoi beetasalpausta ja tarvittavat annokset voivat olla erittäin suuria. Dopamiinia voidaan myös käyttää. Vaikeissa myrkytystapauksissa, joissa verenkiertokollapsi ei reagoi atropiiniin ja katekoliamiineihin, laskimoon injisoitava glukagoni 10–20 mg voi saada aikaan merkittävän parannuksen. Glukagoni parantaa sydämen pumppausvoimaa ja lisää frekvenssiä beetasalpauksesta huolimatta. Sen vaikutuksen $t_{1/2}$ on 5 min, ja se voi aiheuttaa oksentelua. Glukagonin alkuannos 4–10 mg i.v., jatkossa infusoidaan 3–5 (–12) mg/h. Glukagonin lopettamisen jälkeen voi ilmaantua hypoglykemia. Jos bradykardia muuttuu vaikeaksi, voidaan käyttää sydämen tahdistamista. Potilaan tilasta riippuen voidaan käyttää harkiten vasopressoreita, diatsepaamia, fenytoinia, lidokaiinia, digoksiinia ja bronkodilataattoreita. Asebutololi voidaan poistaa verestä hemodialysillä.

Bronkusobstruktiossa salbutamoli-inhalatio.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB04

Diasectral-valmisteen vaikuttava aine on asebutololi, kardioselektiivinen beeta₁-reseptoreita salpaava aine, jolla on kohtalainen sympatomimeettinen ominaisvaikutus (ISA) ja membraaneja stabiloiva vaikutus. Beetasalpaajilla on negatiivinen inotrooppinen ja kronotrooppinen vaikutus, mutta asebutololilla nämä vaikutukset ovat vähäisempiä kuin epäselektiivisillä beetasalpaajilla. Tämä johtuu asebutololin beeta₁-reseptoreita stimuloivasta vaikutuksesta.

Diasectral vähentää katekolamiinien vaikutuksia fyysisen ja psyykkisen rasituksen aikana ja alentaa sydämen lyöntitiheyttä, minuuttivolyymia ja verenpainetta. Sympatomimeettisestä ominaisvaikutuksesta johtuen asebutololi ei vaikuta merkittävästi normaaliin syketiheyteen ja minuuttivolyymiin levossa. Bradykardian esiintyminen on vähäistä.

Kardioselektiivisyydestä johtuu, että pitkäaikaishoidossa Diasectral vähentää hypertensiossa vallitsevaa verisuonivastusta, kudospesuusio voi tästä syystä kohentua. Sydämen minuuttivolyymi pysyy muuttumattomana. ISA-vaikutuksesta johtuen asebutololin vaikutukset veren lipoproteiinisuhteisiin (HDL/LDL-suhde) ovat vähäisempiä kuin epäselektiivisillä beetasalpaajilla. Koska asebutololi on beeta₁-reseptoriselektiivinen salpaaja, vaikutukset keuhkoputkien sileään lihaksistoon potilailla, joilla on obstruktiivinen keuhkosairaus (mutta ei astma), ovat epäselektiivisiin beetasalpaajiin verrattuna vähäisempiä.

Terveillä henkilöillä asebutololilla ei ole haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan, mutta muiden beetasalpaajien tavoin se saattaa voimistaa insuliinin hypoglykeemista vaikutusta diabetespotilailla.

Kliiniset tutkimukset ja kokemukset lähes 20 vuoden ajalta osoittavat, että asebutololi 400–1 200 mg:n vuorokausiannoksin on ollut hyvin siedetty ja tehokas verenpaineen hoidossa ja näissä suhteissa täysin

vertailukelpoinen atenololin ja metoprololin kanssa. Pitkäaikaishoidossa asebutololin antihypertensiivinen vaste ei muutu. Kun asebutololi on yhdistetty pieneen diureettiannokseen, verenpaineen aleneminen on ollut voimakkaampaa. Asebutololin annosta on voitu tällöin myös pienentää.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yksilöllisesti määrätyillä annoksilla on ollut selvä edullinen vaikutus anginakohtausten esiintyvyyteen, nitroglyseriinin kulutukseen, rasituksen sietoon ja EKG-muutoksiin. Sydäninfarktin sekundaaripreventiossa asebutololi on vähentänyt merkittävästi uusintainfarktien määrää.

Kontrolloidut tutkimukset potilailla, joilla esiintyy rytmihäiriöitä, ovat osoittaneet, että yksilöllisesti määritellyin annoksin vaste asebutololihoitoon on ollut vertailukelpoinen propranololin ja kinidiinin aikaansaamaan vasteeseen. Asebutololi vähensi kammion lisäsupistusten ja ektooppisten kammioisälyöntien määrää ja vaikeusastetta ambulatoisen rekisteröinnin ja rasituksen aikana.

5.2 Farmakokineetiikka

Asebutololi imeytyy nopeasti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta oraalisen käytön jälkeen. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa ja tavanomaisia 200–400 mg:n annoksia käytettäessä pitoisuudet plasmassa ovat lineaarisessa suhteessa annoksen suuruuteen. Suuria annoksia käytettäessä lineaarisuutta ei havaita. Ensikierron metaboliaa tapahtuu ihmisellä ja siinä esiintyy yksilöiden välisiä eroja. Oraalisen kerta-annoksen hyötyosuus on 25–60 %, vakaassa tilassa 30–70 %, ja se on suurempi iäkkäillä ja munuaisten vajaatoiminnassa kuin terveillä vapaaehtoisilla. Diasectral-valmisteen ottaminen ruoan kanssa ei vaikuta lääkkeen biologiseen hyötyosuuteen.

Asebutololi sitoutuu 11–19 %:sti plasman proteiineihin, sitoutuminen erytrosyytteihin on 50 %. Asebutololin jakautumistilavuus on 1,0 l/kg ja se on verrattavissa atenololin, oksprenololin ja praktololin jakautumistilavuuteen. Asebutololi jakautuu pääasiassa seuraaviin elimiin: ileum, paksusuoli, maksa, munuaiset, sylkirauhaset, sydän ja keuhkot. Pitoisuudet aivoissa, silmissä, ihossa ja rasvakudoksissa ovat pienet. Asebutololi siirtyy aivoselkäydinnesteeseen hitaasti, mutta pitoisuudet ovat siellä pienempiä kuin keskimääräiset pitoisuudet plasmassa.

Asebutololi metaboloituu N-asetylaation kautta aktiiviseksi, kardioselektiiviseksi metaboliitiksi, diasetololiksi. Asebutololin metaboloituminen diasetololiksi on huomattavaa, sillä diasetololin pitoisuudet plasmassa ylittävät asebutololin pitoisuudet jokseenkin nopeasti oraalisen käytön jälkeen. Lääkettä pitkään käytettäessä asebutololin AUC-arvot kohoavat, mikä todennäköisesti johtuu maksan metaboliiteiden saturoitumisesta tai puoliintumisaajan pidentymisestä. Potilaan asetylaatiostatuksella ei ole vaikutusta virtsaan erittyvän diasetololin määrään.

Iäkkäillä henkilöillä on todettu korkeampia asebutololi- ja diasetololipitoisuuksia plasmassa ja suurempia AUC-arvoja nuoriin koehenkilöihin verrattuna. On mahdollista, että nämä erot liittyvät kreatiniinipuhdistuman alentumiseen ja ensikierron metabolian vähentymiseen.

Asebutololin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 3–4 tuntia, terminaalinen puoliintumisaika 8–11 tuntia. Asebutololin päämetaboliitin, diasetololin, eliminaation puoliintumisaika plasmassa on yli 12 tuntia. Yli 50 % käytetystä oraalista Diasectral-annoksesta on todettavissa ulosteesta, yhtä suuri määrä asebutololina ja diasetololina. Ulosteeeseen erittyy oraalisesti käytetystä annoksesta 72 tunnin kuluessa 50–80 %. Asebutololi siirtyy ulosteeseen suoraan suoliston seinämän läpi, ja sapen kautta kulkeutuu sekä asebutololia että diasetololia. On mahdollista, että osa asebutololista imeytyy suolistosta takaisin. Loput annoksesta erittyy munuaisten kautta, pääosin diasetololina. Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta asebutololin erittymiseen eikä puoliintumisaikaan. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/h) diasetololin puoliintumisaika pitenee 2–3-kertaiseksi ja sen kumuloituminen on mahdollista. Diasectral-annosta on syytä pienentää. Asebutololi on dialysoitavissa.

Asebutololi kulkeutuu istukan läpi sikiöön. Rintamaidon asebutololi- ja sen päämetaboliitin

diasetololipitoisuudet ovat huomattavasti korkeammat kuin plasman.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Subkroonista ja kroonista toksisuutta käsitellessä tutkimuksissa hiirillä, rotilla, kaneilla ja koirilla asebutololi oli hyvin siedetty ihmiselle suositeltuja terapeuttisia annoksia käytettäessä. Asebutololi ei ole osoittautunut teratogeeniseksi hiirillä ja rotilla suoritetuissa tutkimuksissa eikä sillä ole ollut vaikutusta peri- ja postnataaliseen kehitykseen näillä eläinlajeilla. Asebutololi ei ole ollut mutageeninen asiaankuuluvissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa eikä se ole osoittautunut karsinogeeniseksi hiirillä ja rotilla suoritetuissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
talkki
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti
povidoni
hypromelloosi
makrogoli 4000
titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 tablettia HDPE-pullossa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle sekä muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkuj 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

9085

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.8.1985

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.4.2019