

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZIAXEL[®] 180 mg/2 mg kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ziaxel kapseli sisältää 180 mg verapamiilihydrokloridia hitaasti vapautuvassa muodossa ja 2 mg trandolapriilia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli.

Valmisteen kuvaus. Vaaleanpunainen, läpinäkymätön liivatekapseli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertonia potilailla, joille on saatu riittävä hoitovaste käyttämällä erikseen sekä verapamiilia että trandolapriilia yhdistelmävalmisteen annossuhteissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Tavallinen annos on yksi Ziaxel kapseli kerran päivässä otettuna aamulla ennen aamiaista, sen aikana tai sen jälkeen. Ziaxel-kapselit niellään kokonaisina.

Lasten annostus: Ziaxel on vasta-aiheinen lapsille (katso kohta 4.3 Vasta-aiheet)

Vanhusten annostus: Katso kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

4.3 Vasta-aiheet

Tiedetty yliherkkyys trandolapriilille tai jollekin muulle ACE:n estäjälle ja/tai verapamiilille. Aiemmin todettu angioneuroottinen ödeema, joka on liittynyt aikaisempaan ACE:n estäjällä hoitoon. Perinnöllinen/idiopaattinen angioneuroottinen ödeema. Kardiogeeninen sokki. Tuore sydäninfarkti, johon on liittynyt komplikaatioita. Toisen tai kolmannen asteen AV-katkos ilman tahdistinta. SA-katkos. Sick sinus -syndrooma (sairas sinus -oireyhtymä). Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Ylimääräisen johtoradan aiheuttama eteislepatus tai -värinä (esim. WPW-syndrooma). Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min). Dialyysi. Maksakirroosi, johon liittyy askiites. Aortta- tai mitraalistennoosi, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia. Primaari aldosteronismi. Raskaus. Imetys. Käyttö lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Symptomaattinen hypotonia:

Joissakin tapauksissa Ziaxel saattaa aiheuttaa oireisen hypotonian. Tämän riski on suurentunut potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on stimuloitunut (esim. neste- tai suolavaje, joka on aiheutunut diureettien käytöstä, suolarajoitteisesta ruokavaliosta, dialyysistä, oksentelusta tai ripulista, heikentynyt vasemman kammion toiminta, renovaskulaarinen hypertensio). Näiden potilaiden neste- ja suolavaje tulee korjata ennen hoidon aloittamista ja hoito olisi aloitettava mikäli mahdollista sairaalaolosuhteissa. Jos titrauksen aikana kehittyy hypotonia, potilaan tulee

asettua makuuasentoon. Lisäksi potilas saattaa tarvita nestekorvausta joko oraalisesti tai laskimonsisäisesti, jolloin käytetään fysiologista keittosuolaliuosta. Ziaxel-hoitoa voidaan yleensä jatkaa sen jälkeen kun verenpaine ja verivolyyymi on korjattu.

Munuaisten vajaatoiminta: (Ks myös Vasta-aiheet)

Munuaistoimintaa tulee seurata potilailta, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Ziaxel saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä. Akuutti munuaistoiminnan häiriö (akuutti munuaisinsuffiensi) voi kehittyä varsinkin, jos potilaalla on ennestään munuaisten vajaatoiminta tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Ziaxelin käytöstä ei ole riittävästi kokemuksia sekundaarisessa hypertoniassa eikä varsinkaan renovaskulaarisessa hypertoniassa. Tästä johtuen Ziaxelia ei tule antaa näille potilaille, eikä varsinkaan potilaille, joilla on molemminpuoleinen munuaisvaltimon ahtauma tai toispuoleinen munuaisvaltimon ahtauma silloin, kun asianomaisella on vain yksi toimiva munuainen (esim. munuaissiirron jälkeen), koska tällöin on vaarana akuutti munuaisten toiminnan menetys.

Proteiiniuria:

Proteiiniuria saattaa tulla potilaille, joilla on munuaisten toiminnanvajausta tai joita hoidetaan suhteellisen suurilla ACE:n estäjännoksilla.

Vaikea maksan vajaatoiminta:

Ziaxelia ei voida suositella, koska ei ole olemassa riittävästi kokemusta näiden potilaiden hoidosta. Ziaxel on vasta-aiheinen potilaille, joilla on maksakirroosi, johon liittyy askiites.

Angioneuroottinen ödeema:

ACE:n estäjät, kuten trandolapriili, saattavat harvoissa tapauksissa aiheuttaa angioneuroottisen ödeeman, johon liittyy kasvojen, raajojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään turvotusta. Jos potilas saa näitä oireita, on lääkitys heti lopetettava ja potilasta tarkkailtava kunnes turvotus on laskenut. Kasvojen alueen turvotus laskee yleensä itsestään. Jos sen lisäksi esiintyy äänihuulten turvotusta, se voi olla hengenvaarallista, sillä se saattaa tukkia hengitystiet. Mustaihaisilla potilailla on raportoitu olevan suurempi taipumus angioedemaan kuin ei mustaihaisilla. Angioneuroottisessa ödeemassa, jossa potilaan kieli, äänihuulet tai kurkunpää ovat turvonneet, tulee heti antaa (s.c.) adrenaliinia (1:1000) 0,3 - 0,5 ml muun asianmukaisen hoidon osana. Jos potilaalla on ollut aikaisemmin idiopaattinen angioneuroottinen ödeema, Ziaxelin käytössä tulisi olla erityisen varovainen. Jos ACE:n estäjät ovat aikaisemmin aiheuttaneet potilaalle haittavaikutuksena angioneuroottisen ödeeman, on Ziaxel-hoito kontraindisoitu (ks. 4.3 Vasta-aiheet).

Neutropenia/agranulosytoosi:

Neutropenian riski näyttää riippuvan annoksesta ja tyypistä ja potilaan kliinisestä tilasta. Sitä tavataan harvoin komplikaatiottomilla potilailla, mutta sitä saattaa esiintyä potilailla, joilla on jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta, erityisesti kun se liittyy kollageenitautiin, kuten esim. lupus erytematosukseen, sklerodermaan tai immunosuppressiiviseen lääkehoitoon. ACE:n estäjän käytön loputtua tila korjaantuu.

Yskä:

ACE:n estäjähoidon aikana saattaa esiintyä kuivaa ja yskösetöntä yskää, joka häviää hoidon päätyttyä.

Hyperkalemia:

Hyperkalemia saattaa esiintyä ACE:n estäjähoidon aikana erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja/tai sydänvika. Kaliumlisää tai kaliumia säästäviä diureetteja ei yleensä suositella, koska ne saattavat aiheuttaa huomattavan plasman kaliumtason nousun. Mikäli edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan tarkoituksenmukaiseksi, tulee seerumin kaliumtasoa seurata säännöllisesti.

Vanhuksat:

Ziaxelin tutkimuksissa on ollut vain niukasti vanhoja verenpainepotilaita. Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että Ziaxelin systeeminen hyötyosuus on korkeampi vanhoilla kuin nuorilla.

verenpainepotilailla. Joihinkin iäkkäisiin potilaisiin saattaa verenpainetta alentava vaikutus olla voimakkaampi kuin toisiin. On suositeltavaa arvioida munuaisten toiminta ennen hoidon aloittamista.

Kirurgiset potilaat:

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hypotoniaa potilaille, joille tehdään kirurgisia toimenpiteitä yleisanestesiassa. Tämä voidaan kuitenkin korjata plasmavolyymillä lisääjillä.

Johtumishäiriöt:

Jos potilaalla on I asteen eteiskammiokatkos tai ylimääräisen johtoradan aiheuttamaa eteislepatusta/väriä (ns. WPW-syndrooma), ACE:n estäjähoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Bradykardia:

Ziixelia tulee käyttää varoen bradykardiapotilaille.

Sairaudet, jotka vaikuttavat impulssinvälittymiseen hermo-lihasliitoksessa:

Ziixelia on käytettävä varoen potilaille, joilla on impulssin välittymiseen hermo-lihasliitoksessa vaikuttavia sairauksia (myasthenia gravis, Lambert-Eatonin oireyhtymä, pitkälle kehittynyt Duchennen lihasdystrofia).

Hemodialyysipotilaat: (ks myös Vasta-aiheet)

Potilaat, jotka saavat samanaikaisesti ACE:n estäjä- ja hemodialyysihoidoa, voivat saada anafylaktisia reaktioita, jos hemodialyysaattorissa käytetään polyakrylinitriilimetallyylisulfonaattisia korkeavirtauskalvoja (esim. "AN 69"). Tällaisia kalvoja ei näiden potilaiden hoidossa tule käyttää.

Siedätyshoito:

Anafylaktinen reaktio (joissakin tapauksissa hengenvaarallinen) voi kehittyä ACE:n estäjähoidon yhteydessä, jos potilas saa samanaikaisesti siedätyshoitoa eläinmyrkkyjä vastaan.

LDL-afereesi:

Hengenvaarallisia anafylaktisia reaktioita on raportoitu, kun LDL-afereesia saavat potilaat ovat samanaikaisesti saaneet ACE:n estäjää.

Potilaiden munuaistoiminta tulee arvioida ennen hoitoa ja hoidon aikana.

Verenpaine tulisi mitata Ziixel-vasteen arvioimiseksi ennen uuden annoksen määrittämistä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella:

-*Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisäaineet:* ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumin hukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet saattavat aiheuttaa huomattavan seerumin kaliumtason nousun, erityisesti munuaisten vajaatoiminnassa. Mikäli samanaikainen käyttö on indikoitu todetun hypokalemian vuoksi, valmisteita tulee käyttää varoen ja seerumin kaliumarvoja seurata säännöllisesti.

-Verapamiilin samanaikaista käyttöä dantroleenin kanssa ei suositella.

Yhdistelmät, joita käytettävä varoen:

-*Verenpainelääkkeet:* Lisäävät Ziixelin verenpainetta alentavaa tehoa.

-*Diureetit:* Diureettihoitoa saavien potilaiden verenpaine saattaa laskea voimakkaasti ACE:n estäjähoidon alussa. Hypotension mahdollisuutta voidaan vähentää lopettamalla diureettilääkitys, lisäämällä nestevolyymiä tai suolankäyttöä sekä aloittamalla hoito pienellä annoksella. Myöhempi annoksen lisäys on tehtävä varovaisesti.

-*Litium:* Litiumin tehon on raportoitu lisääntyneen tai vähentyneen kun sitä on käytetty yhdessä verapamiilin kanssa. Litiumin ja ACE:n estäjien samanaikainen anto saattaa vähentää litiumin erittymistä. Seerumin litiumtasoa on seurattava säännöllisesti.

-*Anesteetit:* Ziixel saattaa voimistaa tiettyjen anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

-*Narkoottiset aineet/psykoosilääkkeet:* Posturaalista hypotoniaa saattaa ilmetä.

- Allopurinoli, sytostaatit tai immunosuppressiiviset lääkeaineet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi: Samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa saattaa lisätä leukopeniariskiä.
- Kardiosuppressiiviset lääkkeet: verapamiilin ja kardiosuppressiivisten lääkkeiden, kuten sydänimpulssin syntymistä ja johtumista estävien lääkkeiden (esim. beeta-adrenergiset salpaajat, rytmihäiriölääkkeet, inhaloitavat anestesia-aineet) saattavat aiheuttaa haitallisia yhteisvaikutuksia.
- Kinidiini: Kinidiinin ja oraalisen verapamiilin yhteiskäyttö on aiheuttanut yksittäistapauksissa hypotoniaa ja keuhkoödemaa joillekin hypertrofista (obstruktiivista) kardiomyopatiaa sairastavilla potilaille.
- Digoksiini: Digoksiinin ja verapamiilin yhteiskäytön on todettu nostavan plasman digoksiinipitoisuutta 50-75 %. Digoksiinin annosta tulee tällöin pienentää.
- Lihasselaksantit: Lihasselaksanttien vaikutus saattaa voimistua.
- Rauhoittavat aineet/antidepressiivit: Kuten kaikilla verenpainetta alentavilla lääkkeillä, myös Ziixelilla ortostaattisen hypotonian riski lisääntyy kun sitä käytetään yhdessä useimpien rauhoittavien lääkkeiden tai imipramiinia sisältävien antidepressiivien kanssa.

Huomioon otettavaa

- Tulehduskipulääkkeet: Tulehduskipulääkkeen samanaikainen anto saattaa heikentää ACE:n estäjän verenpainetta alentavaa tehoa. Lisäksi on kuvattu, että näillä tulehduskipulääkkeillä ja ACE:n estäjillä on seerumin kaliumtasoa lisäävä additiivinen vaikutus, kun taas munuaistoiminta saattaa heikentyä. Nämä vaikutukset ovat periaatteessa korjaantuvia ja niitä esiintyy varsinkin potilailla, joiden munuaistoiminta on huonontunut.
- Antasidit: alentavat ACE:n estäjien biologista hyötyosuutta.
- Sympatomimeetit: Saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Potilaita on seurattava tarkoin, jotta varmistetaan, että haluttu vaste saavutetaan.
- Alkoholi: voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta.
- Verapamiili saattaa kohottaa karbamatsepiinin, syklosporiinin ja teofylliinin pitoisuuksia plasmassa.
- Rifampisiini, fenytoiini ja fenobarbitaali vähentävät verapamiilin tehoa, kun taas simetidiini saattaa lisätä sitä.
- Diabeteslääkkeet: yksittäistapauksissa saattaa olla tarpeen muuttaa diabeteslääkkeen tai Ziixelin annosta varsinkin hoidon alussa, koska verensokeri voi laskea liikaa. Greippimehun on todettu lisäävän verapamiilin pitoisuutta plasmassa. Koska verapamiili on Ziixelin ainesosa, ei greippimehua tulisi ottaa yhdessä Ziixelin kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ziixelin turvallisuudesta raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Kuitenkin on joitakin raportteja vastasyntyneiden keuhkojen vajaakehittyneisyydestä, sikiöaikaisesta kasvun hidastumisesta, pysyvästä ductus arteriosuksesta ja kallon vajaakehittyneisyydestä johtuen sikiön altistuksesta ACE:n estäjille.

Lisäksi ACE:n estäjät farmakologisesti aktiivisina verenpaineen alentajina saattavat laskea myös sikiön verenpainetta, minkä seurauksena voi esiintyä vastasyntyneen tai sikiön virtsan erityksen puutetta tai vähävirtsaaisuutta ja lapsiveden niukkuutta (ks. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta 5.3). ACE:n estäjillä otaksutaan olevan teratogeenisiä vaikutuksia, jos niitä käytetään varsinkin raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana. Ei kuitenkaan tiedetä, onko lääkeaine teratogeeninen tai sikiötoksinen, jos sitä käytetään vain raskauden ensimmäisellä kolmanneksella. Naisten, jotka ovat raskaana tai haluavat tulla raskaaksi, tulisi ottaa viipymättä yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jotta lääkitys voitaisiin vaihtaa.

Fertiili-ikäiset naiset

Hoitavan lääkärin tulisi informoida potilaita raskauden aikaisista haittavaikutuksista ennen hoidon määräämistä.

Imetys

Ziixel on vasta-aiheinen imetysaikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Ziixel voi kuitenkin

vaikuttaa tarkkaavaisuuteen, sillä se saattaa aiheuttaa huimausta ja väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Ziixelin haittavaikutukset ovat vastaavat kuin sen yksittäisillä komponenteilla tai vastaavan luokan lääkkeillä tiedetään olevan. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat lisääntynyt yskä, päänsärky, ummetus, kierto huimaus, heitehuimaus ja kuumat aallot (katso taulukko).

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut tai spontaanisti raportoidut haittavaikutukset ovat kuvattu alla olevaan taulukkoon. Todetut haittavaikutukset ovat luokiteltu elinjärjestelmittäin yleisyyden mukaan: tavalliset ($>1/100$, $<1/10$), melko harvinaiset ($> 1/1\,000$, $<1/100$) - 10 %), harvinaiset ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$) hyvin harvinaiset ($<1/10\,000$), mukaan luettuna yksittäiset raportit.

Elinjärjestelmä	Insidenssi	Haittavaikutukset
Veri ja imunestejärjestelmä	Hyvin harvinaiset	-Leukopenia -Pansytopenia -Trombositopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	-Määrittelemätön allerginen reaktio
	Hyvin harvinaiset	-Gammaglobuliinien lisääntyminen -Määrittelemätön yliherkkyys
Metabolia ja ravitsemushäiriöt	Melko harvinaiset	-Hyperlipemia
	Harvinaiset	-Anoreksia
Psykiatria	Melko harvinaiset	-Uneliaisuus
	Hyvin harvinaiset	-Aggressiivisuus -Ahdistuneisuus -Masennus -Hermostuneisuus
Hermosto	Tavalliset	-Heitehuimaus -Kiertohuimaus
	Melko harvinaiset	-Vapina
	Harvinaiset	-Kollapsi
	Hyvin harvinaiset	-Tasapainohäiriöt -Unettomuus -Parestesia tai hyperestesia -Synkopee tai akuutista verenkiertohäiriöstä johtuva tajunnanmenetys -Makuhäiriöt -Heikkous
Silmät	Hyvin harvinaiset	-Näön poikkeavuudet / hämärtyminen
Sydän ja verisuonisto	Tavalliset	-kuumat aallot
	Melko harvinaiset	-AV katkos, I asteen -palpitaatio
	Hyvin harvinaiset	-Angina pectoris -Sydänlihasten fibrillaatio -AV-katkos, täydellinen -AV-katkos, määrittelemätön -Bradykardia -Sydämenpysähdys -Aivoverenvuoto -Perifeerinen edeema -Määrittelemätön edeema -Kuumotus -Sydämen vajaatoiminta -Hypotensiviset tapahtumat, kuten ortostaasi tai verenpaineen heilahtelut (kts. kohta 4.4) -Takykardia

Hengitys, rintakehä ja mediastinum	Tavalliset	-Yskä
	Hyvin harvinaiset	-Astma -Bronkiitti -Dyspnea -Sinuskongestio
Ruoansulatuskanava	Tavalliset	-Ummetus
	Melko harvinaiset	-Vatsakipu -Ripuli -Ruoansulatuskanavan häiriöt, määrittelemättömät
	Hyvin harvinaiset	-Pahoinvointi -Suun/nielun kuivuus -Haimatulehdus -Oksentelu
Maksa ja sappitiet	Hyvin harvinaiset	-Kolestaasi -Maksatulehdus -Gamma GT:n nousu -LDH:n nousu -Lipaasin nousu -Keltaisuus
Iho ja ihonalaiskudos	Melko harvinaiset	-Kasvojen turvotus -Kutina -Ihottuma -Lisääntynyt hikoilu
	Harvinaiset	-Alopecia -Herpes simplex -Ihomuutoksia
	Hyvin harvinaiset	-Angioneuroottinen edeema (katso kohta 4.4) -Erytherma multiforme -Eksanteema tai dermatiitti -Psoriasis -Nokkosihottuma
Tuki ja liikuntaelimet	Hyvin harvinaiset	-Nivelkipu -Lihaskipu -Lihasjeikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	-polyuria
	Hyvin harvinaiset	-Akuutti munuaisten vajaatoiminta (kts. kohta 4.4)
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinaiset	-Gynekomastia -Impotenssi
Yleiset ja antokohdan häiriöt	Tavalliset	-Päänsärky
	Melko harvinaiset	-Rintakipu
	Hyvin harvinaiset	-Väsymys ja voimattomuus
Tutkimukset	Melko harvinaiset	-Maksatesti, epänormaali
	Harvinaiset	-Bilirubiinin pitoisuuden nousu
	Hyvin harvinaiset	-Alkalisen fosfataasin nousu -Seerumin kaliumin nousu -Transaminaasien nousu

Seuraavia haittatapahtumia ei vielä ole raportoitu esiintyneen Ziaxelin käytön yhteydessä, mutta niitä on todettu ACE:n estäjän käytön aikana:

-Veri ja imunestejärjestelmä: Hemoglobiinin väheneminen ja hematokriitin pieneneminen ja yksittäisissä tapauksissa agranulosytoosi. Yksittäisiä hemolyyttisiä anemiatapauksia on raportoitu

esiintyneen potilailla, joilla on synnynnäinen G-6-PDH:n vajaus.

-Psykiatria: Satunnaisesti sekavuus.

-Hermosto: Harvinaisina unihäiriöitä.

-Korva ja korvasokkelo: Harvinaisena tasapainohäiriö, korvien soiminen.

-Sydän ja verisuonet: Yksittäistapauksissa ACE:n estäjien käytön yhteydessä on havaittu hypotensioon liittyviä rytmihäiriöitä, sydäninfarkteja ja ohimeneviä iskeemisiä kohtauksia.

-Hengityselimet, rintakehä ja mediastinum: Harvinaisena sinuiittia, nuhaa, kielitulehdusta, bronkospasmi.

-Ruoansulatuskanava: Ruoansulatusvaivoja on esiintynyt joskus. Yksittäistapauksissa ileusta.

-Maksa ja sappi: Yksittäistapauksissa on kuvattu kolestaattista ikterusta.

-Iho ja ihonalaiskudos: Allergiaa ja yliherkkyysoireita saattaa ilmetä kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermistä nekrolyysiä. Näihin saattaa liittyä kuumetta, lihaskipua, nivelsärkyä, eosinofiliaa ja/tai tumavasta-ainetitterin kohoamista.

-Tutkimukset: Hoidon loputtua korjaantuvaa veren urean ja plasman kreatiniinin nousua saattaa esiintyä varsinkin munuaisten vajaatoiminnassa, vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa ja renovaskulaarisessa hypertensiossa.

Symptomaattinen tai vaikea hypotensio on esiintynyt joskus ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen. Tämä esiintyy varsinkin tietyillä riskiryhmillä kuten potilailla joiden reniini-angiotensiini-aldosteroni järjestelmä on stimuloitunut.

Seuraavia haittatapahtumia eivät vielä ole raportoitu esiintyneen Ziixelin käytön yhteydessä, mutta niiden katsotaan johtuvan fenyylialkylamiini kalsiumin estäjien käytöstä:

-Hermosto: Joissakin tapauksissa voi esiintyä ekstrapyramidaalioireita (Parkinsonin tauti, koreoatetoosi, dystooninen oireyhtymä). Tähänastiset kokemukset ovat osoittaneet, että nämä oireet häviävät lääkityksen lopettamisen jälkeen. Yksittäisiä ilmoituksia myasthenia gravisin, Lambert-Eatonin oireyhtymän ja pitkälle edenneen lihasdystrofian pahenemisesta on tehty.

-Ruoansulatuskanava: Pitkästä hoidosta seuraava ikenien liikakasvu on äärimmäisen harvinaista, ja oireet häviävät, kun hoito lopetetaan.

-Iho ja ihonalaiskudos: Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja erytromelalgiaa on esiintynyt. Todennäköisesti allergisten reaktioiden aikaansaamia iho-oireita (punoitusta, kutinaa) on ilmoitettu yksittäistapauksissa.

-Sukupuolielimet ja rinnat: Hyvin harvoin on ilmoitettu iäkkäiden potilaiden gynekomastiaa, erityisesti pitkäaikaishoidon jälkeen. Hyperprolaktinemiaa ja galaktorreaa on kuvattu.

Potilaille, joilla on angina pectoris tai aivoverisuonisairaus, liiallinen verenpaineen lasku saattaa aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverisuonitapahtuman.

4.9 Yliannostus

Kokemukset yhdistelmävalmisteen yliannostuksesta puuttuvat. Kliinisissä tutkimuksissa suurin trandolapriiliannos oli 16 mg.

Se ei aiheuttanut intoleranssioireita. Vakavin odotettavissa oleva oire yliannostuksessa on hypotonia. Tällöin tulisi potilaalle infusoida fysiologista keittosuolaliuosta.

Tärkeimmät verapamiilin yliannostuksen merkit ja oireet johtuvat lääkkeen farmakologisesta vaikutuksesta kardiovaskulaarijärjestelmään. Näitä ovat perifeerisestä vasodilataatiosta johtuva verenpaineen lasku ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus, sinussolmukeimpulssin lamaantuminen, sydämen johtumishäiriöt, jotka voivat aiheuttaa sinusbradykardian, sinus pysähdyksen, AV-katkoksen ja asystolen.

Verapamiilin oraalisen yliannostuksen jälkeen potilasta tulee tarkkailla tehohoidossa. Hoidossa tulee tähdätä verapamiilin imeytymisen estämiseen maha-suolikanavasta, toksisten vaikutusten oireenmukaiseen hoitoon (ks. edellä) ja lääkkeen kalsiuminestovaikutusten kompensoimiseen. Verapamiilin imeytyminen mahasuolikanavasta voidaan estää mahahuuhtelulla, adsorboivalla

lääkeaineella (lääkehiili) ja ulostuslääkkeellä (natriumsulfaatti). Vakavaa sokkiin johtavaa hypotoniaa hoidetaan yleisin tukitoimin, ts. antamalla potilaalle plasmaa tai plasmavolyymin lisääjää siten, että potilaan verenkierron määrä on riittävä. Lisäksi sydänlihasta saatetaan joutua stimuloimaan antamalla positiivisia inotrooppisia lääkkeitä kuten dopamiinia, dobutamiinia tai isoprenaliinia.

Atropiini (tai metyyliatropiini) saattaa olla tarpeen sinusbradykardian hoidossa. AV-katkos tulisi hoitaa sympatomimeeteillä (isoprenaliinilla tai orsiprenaliinilla) tai sydämen tahdistimella. Sydänpysähdys tulisi hoitaa tavanmukaisin menetelmin elvyttämällä sydämen toimintaa ja hengitystä, sydämen tahdistuksella jne. Kalsiuminestovaikutus voidaan estää antamalla parenteraalisesti kalsiumia, esim. kalsiumglukonaattia

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: C09BB10

Ziaxel on kiinteä lääkekombinaatio, joka sisältää sydämen sykettä hidastavaa kalsiuminestäjää verapamiilia ja ACE:n estäjää trandolapriilia.

Verapamiili:

Verapamiilin farmakologinen vaikutus perustuu siihen, että se estää kalsium-ionien sisäänvirtauksen hitaissa kalsiumkanavissa, jotka sijaitsevat verisuonten sileälihassolujen solukalvoilla ja sydänlihassoluissa ja johtoratajärjestelmän soluissa.

Verapamiili vaikuttaa seuraavasti:

1. Valtimoiden laajeneminen.

Verapamiili laskee valtimopainetta sekä levossa että rasituksessa laajentamalla perifeerisiä arterioleja. Perifeerisen kokonaisvastuksen aleneminen vähentää sydänlihaksen hapentarvetta ja energian kulutusta.

2. Sydänlihaksen supistusvoiman väheneminen. Verapamiilin negatiivinen inotrooppinen vaikutus voidaan kompensoida vähentämällä perifeeristä vastusta. Verapamiili ei alenna minuuttitilavuutta, ellei potilaalla ole vasemman kammion vajaatoimintaa.

Verapamiili ei vaikuta sydämen sympaattiseen toimintaan, koska se ei salpaa beetareseptoreita. Spastinen bronkiitti ja senkaltaiset tilat eivät täten ole verapamiilin kontraindikaatioita.

Trandolapriili

Trandolapriili estää plasman reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää.

Reniini on endogeeninen entsyymi, jota muodostuu munuaisissa ja vapautuu verenkiertoon, ja se muuttaa angiotensinogeenin angiotensiini I:ksi, joka on suhteellisen inaktiivinen dekaeptidi.

Angiotensiini muuttuu sitten angiotensiini I:ä konvertoivan entsyymin, peptidyylipeptidaasin vaikutuksesta angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II on tehokas vasokonstriktori, joka saa aikaan valtimoiden supistuksen. Se nostaa verenpainetta samalla kun se stimuloi lisämunaisten aldosteronineritystä. ACE:n esto aiheuttaa plasman angiotensiini II:n vähenemisen, joka vähentää verisuonten vasopressorivaikutusta ja aldosteronineritystä. Vaikka viimeksi mainittu väheneminen on pientä, vähäinen seerumin kaliumarvojen kohoaminen on mahdollista samanaikaisen natrium- ja nestehukan kanssa. Kun angiotensiini II:n negatiivinen feedback reniinineritykseen lakkaa, plasman reniiniaktiivisuus nousee.

Konvertoivan entsyymin toinen funktio on tehokkaan verenpainetta alentavan kiniinipeptidin bradykiniinin pilkkominen inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Siksi ACE:n esto tehostaa verenkierrossa olevan kallikreiini-kiniinijärjestelmän toimintaa, joka prostaglandiinijärjestelmän aktivaation kautta johtaa perifeeriseen vasodilataatioon.

On mahdollista, että tämä mekanismi osallistuu ACE:n estäjien verenpainetta laskevaan vaikutukseen sekä aiheuttaa myös tietyt haittavaikutukset.

Kun ACE:n estäjiä annetaan verenpainepotilaille, makuuasennossa tai seisten mitattu verenpaine alenee samassa suhteessa ilman että sydämen lyöntitiheys kompensatorisesti lisääntyy. Perifeerinen valtimoresistenssi vähenee muuttamatta sydämen minuuttivolyymia tai lisäten sitä.

Munuaisten verenvirtaus lisääntyy glomerulusfiltraation pysyessä tavallisesti muuttumattomana. Joillakin potilailla optimaalisen verenpaineen laskun saavuttaminen saattaa vaatia useiden viikkojen hoidon. Verenpainetta alentava teho saavutetaan pitkän hoitoajan kuluessa. Äkillinen hoidon lopettaminen ei ole johtanut nopeaan verenpaineen nousuun. Trandolapriilin antihypertensiivinen vaikutus alkaa yhden tunnin sisällä lääkkeen otosta ja kestää 24 tuntia. Trandolapriili ei kuitenkaan vaikuta verenpaineen normaaliin vuorokausirytmiiin.

Ziixel:

Eläinkokeissa ja terveille vapaaehtoisille suoritetuissa kokeissa ei ole todettu farmakokineettisiä eikä RAS-interaktioita verapamiilin ja trandolapriilin kesken. Näiden kahden lääkeaineen synergistisen aktiivisuuden täytyy johtua näin ollen niiden toisiaan täydentävästä farmakodynaamisesta vaikutuksesta.

Kliinisissä tutkimuksissa Ziixel alensi verenpainetta tehokkaammin kuin kumpikaan näistä lääkeaineista yksinään. Pitkäaikaistutkimuksissa Ziixel on osoittautunut turvalliseksi ja hyvin siedetyksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Verapamiili:

Imeytyminen:

Noin 90 % suun kautta otetusta verapamiilista imeytyy. Biologisen hyötyosuuden keskiarvo on vain 22 %, koska lääkeaine käy läpi voimakkaan ensikierron metabolian maksassa ja se vaihtelee suuresti (10-35 %). Toistuvassa lääkityksessä verapamiilin biologinen hyötyosuus saattaa nousta 30 %:iin. Ruoka ei vaikuta verapamiilin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen ja biotransformaatio:

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan keskimäärin 4 tunnissa ja norverapamiilin maksimaalinen pitoisuus saavutetaan noin 6 tunnissa lääkkeen oton jälkeen. Kun lääkeainetta otetaan säännöllisesti kerran päivässä saavutetaan vakaa tila 3-4 päivän kuluessa. Verapamiili sitoutuu plasman proteiineihin 90 %:sti.

Eliminaatio:

Toistuvassa lääkityksessä eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 8 tuntia. Munuaisten kautta 3-4 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana. Lääkeaineesta erittyy virtsaan metaboliitteina noin 70 % ulosteeseen 16 %. Norverapamiili, joka on yksi 12:sta virtsasta tunnistetusta metaboliitista, omaa 10-20 % verapamiilin farmakologisesta aktiivisuudesta. Lisäksi se vastaa 6 %:a erittyneestä määrästä. Verapamiilin ja norverapamiilin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat samat. Verapamiilin kinetiikka ei muutu munuaisten vajaatoiminnassa.

Verapamiilin biologinen hyötyosuus ja eliminaation puoliintumisaika lisääntyvät maksakirroosissa. Verapamiilin kinetiikka ei kuitenkaan poikkea normaalista potilailla, joiden maksan vajaatoiminta on kompensoitu.

Trandolapriili:

Imeytyminen:

Suun kautta otettu trandolapriili imeytyy nopeasti. Imeytymisaste on 40-60 %, johon ruokailu ei vaikuta. Maksimaalinen pitoisuus plasmassa saavutetaan noin 30 minuutissa.

Jakautuminen ja biotransformaatio:

Trandolapriili poistuu plasmasta hyvin nopeasti. Puoliintumisaika on alle 1 tunti.

Trandolapriili hydrolysoituu plasmassa trandolapriilaatiksi, joka on spesifinen ACE:n estäjä. Ruokailu ei vaikuta muodostuvan trandolapriilaatin määrään.

Trandolapriilaatin maksimaalinen pitoisuus plasmassa saavutetaan 4-6 tunnissa. Yli 80 % trandolapriilaatista sitoutuu plasman proteiineihin. Trandolapriilaatin affiniteetti ACE:hen on suuri ja prosessi on saturoituvaa. Suurin osa jakautuneesta trandolapriilaatista sitoutuu albumiiniin saturoitumattomasti. Kun lääkeainetta otetaan säännöllisesti kerran päivässä vakaa tila saavutetaan

noin 4 päivässä sekä terveissä vapaaehtoisissa että nuorissa ja vanhemmissa verenpainepotilaissa. Tehokas puoliintumisaika on 16-24 tuntia akkumuloitumisen perusteella laskettuna.

Eliminaatio:

10-15 % trandolapriiliannoksesta erittyy muuttumattomana trandolapriilina virtsaan. Kun trandolapriili merkitään radioaktiivisesti ja annetaan suun kautta, kolmannes radioaktiivisuudesta mitataan virtsasta ja kaksi kolmasosaa ulosteesta.

Trandolapriilaatin munuaispuhdistuma on suoraan verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan.

Trandolapriilaatin pitoisuus plasmassa on merkittävästi korkeampi potilaissa, joiden kreatiniinipuhdistuma on \leq 30 ml/min. Vakaa tila saavutetaan myös 4 päivässä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa, kun lääkeainetta annetaan säännöllisesti, joten munuaisten vajaatoiminnan aste ei vaikuta vakaan tason saavuttamiseen.

Maksakirroosipotilaiden plasman trandolapriilipitoisuudet voivat olla 10 kertaa korkeammat kuin terveillä vapaaehtoisilla. Myös trandolapriilaatin pitoisuus plasmassa ja munuais erityksen määrä nousee maksakirroosia sairastavissa potilaissa, kuitenkin vähäisemmässä määrin.

Trandolapriilin/trandolapriilaatin kinetiikka ei poikkea normaalista potilailla, joiden maksan vajaatoiminta on kompensoitu.

Ziaxel:

Koska verapamiilin ja trandolapriilin tai trandolapriilaatin välillä ei ole todettu kineettisiä interaktioita, yhdistelmävalmisteen kineettiset parametrit ovat samoja kuin kummallakin lääkeaineella erikseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleisiä toksisia vaikutuksia eläimillä havaittiin ainoastaan kun huomattavasti ylitettiin ihmisen maksimiannokset ja näin ollen lääkkeen pitäisi olla turvallinen ihmiselle. Genotoksisissa kokeissa ei havaittu erityistä vaaraa ihmisille.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että ACE:n estäjät aiheuttavat häiriöitä myöhäisvaiheen sikiökehityksessä johtaen sikiön kuolemaan ja varsinkin synnynnäisiin kallon epämuodostumiin. Pään alueen epämuodostumat johtuvat todennäköisesti lääkeaineiden farmakologisesta vaikutuksesta ja ovat yhteydessä ACE-estäjän aiheuttamaan lapsiveden vähyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ziaxel sisältää myös

Tabletti, kalvopäällysteinen:

-Mikrokiteinen selluloosa

-Povidoni

-Natriumalginaatti

-Magnesiumstearaatti

-Hypromelloosi

-Hydroksiopropyyliselluloosa

-Makrogoli 400 ja 6000

-Talkki

-Vedetön kolloidinen piidioksidi

-Dokusaattinatrium

-Titaanidioksidi (E171)

Rakeet:

-Maissitärkkelys

-Laktoosimonohydraatti

-Povidoni

-Natriumstearyylifumaraatti

Liivatekapselit:

-Titaanidioksidi (E171)

-Rautaoksidi (E172)

-Liivate

-Natriumlauryylisulfaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25° C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus

Kalenteripakkaus , jossa 14, 28, 56, 98 ja 280 kapselia läpipainopakkauksissa

Pakkaus, jossa 20, 30, 50, 100 ja 300 kapselia läpipainopakkauksissa.

Kaikki pakkauskoot eivät ehkä ole markkinoilla.

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abbott Scandinavia AB

Box 509

SE-169 29 Solna

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12317

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.9.1996 / 27.8.2002

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.5.2004