

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

## 3. LÄÄKEMUOTO

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

Hypertonia. Angina pectoris.

### 4.2. Annostus ja antotapa

#### *Aikuiset:*

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

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

#### *Potilaat joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta:*

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa maksan tai munuaisten lievässä tai kohtalaisessa vajaatoiminnassa. Vain erittäin vaikeassa kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai vaikeassa maksan toimintavajauksessa suurin sallittu bisoprololin vuorokausiannos on 10 mg. Kokemus munuaisdialyysipotilaiden bisoprololihoitosta on vähäistä, mutta syytä annostason muuttamiseen ei ole havaittu.

#### *Vanhemmat potilaat*

Annostuksen muuttaminen ei ole yleensä tarpeellista.

#### *Lapset*

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

### 4.3. Vasta-aiheet

Bisoprololihoito on vasta-aiheinen potilaille, joilla on:

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

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

#### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä bisoprololia seuraavien tilojen yhteydessä:

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

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

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

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

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.

#### 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*Seuraavia yhdistelmiä ei suositella*

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

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

*Yhdistelmät, joita tulee käyttää varoen*

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

*Yhdistelmät, joita tulee käyttää harkiten*

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

## 4.6. Raskaus ja 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. Emconcorin käyttäminen raskauden aikana muutoin kuin selvästi välttämättömissä tapauksissa ei ole suositeltavaa. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun verenvirtausta ja sikiön kehitystä on seurattava. Jos hoidosta on haittaa raskaudelle tai sikiölle, on vaihtoehtoista hoitoa harkittava. Vastasyntynyttä on seurattava tarkkaan. Hypoglykemian ja bradykardian oireet tulevat yleensä esiin ensimmäisten kolmen elinpäivän aikana.

## Imetys

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

### 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

### 4.8. Haittavaikutukset

Alla luetellut haitalliset reaktiot on luokiteltu seuraavalla tavalla esiintymistiheyden mukaisesti:

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

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9. Yliannostus**

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

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

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

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

(Toisen tai kolmannen asteen) eteis-kammiokatkos: Potilasta seurataan tarkasti ja hänelle voidaan tilanteesta

riippuen antaa isoprenaliini-infuusio tai asentaa laskimon kautta sydämentahdistin.

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

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

Hypoglykemia: Annetaan glukoosia laskimoon.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1. Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB07

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

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

Bisoprololilla ei ole todettu olevan negatiivista inotrooppista vaikutusta.

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

Bisoprololin maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kahdessa viikossa.

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

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

### **5.2. Farmakokinetiikka**

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

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

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

Bisoprololin kinetiikka on lineaarinen ja riippumaton potilaan iästä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta/mutageenisuutta tai karsinogeenisyyttä koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurina annoksina raskaudenaikaista toksisuutta (vähentynyt ravinnonotto ja painon nousun hidastuminen) ja alkio/sikiötoksisuutta (resorptioiden määrän lisääntyminen, alentunut syntymäpaino, hidastunut fyysinen kehitys), mutta ei ollut teratogeeninen. Lisääntymistoksisuuskokeissa bisoprololilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen tai lisääntymistoimintoihin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

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

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

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus, jonka pohjakalvo on valmistettu polyvinyylikloridista (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 tabletti: 10190

10 mg tabletti: 10191

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.3.1990/19.10.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.1.2021



## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Emconcor 5 mg filmdragerade tabletter

Emconcor 10 mg filmdragerade tabletter

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Emconcor 5 mg tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat

Emconcor 10 mg tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Emconcor 5 mg: hjärtformad, gulvit, filmdragerad tablett med skåra

Emconcor 10 mg: hjärtformad, blekorange till ljusorange, filmdragerad tablett med skåra

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni. Angina pectoris.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

*Vuxna:*

Dosen är 5 mg per dag vid alla indikationer och den kan vid behov höjas till 10 mg per dag. Den maximala tillåtna dygnsdosen är 20 mg. Dosen anpassas individuellt enligt effekt på puls och nivån av behandlingsrespons.

Behandlingen med Emconcor är ofta långvarig. Tabletterna tas tillsammans med morgonmål och vätska. Tabletterna får inte tuggas.

Behandlingen får inte avslutas plötsligt, i synnerhet för patienter med ischemisk hjärtsjukdom, utan dosen skall gradvis minskas, t.ex. under 1 - 2 veckors tid.

*Patienter med lever- eller njurinsufficiens:*

Dosen behöver oftast inte justeras vid mild eller medelsvår lever- och njursvikt. Enbart vid svår, kronisk njursvikt (kreatininclearance < 20 ml/min) eller svår leversvikt är största tillåtna dygnsdos av bisoprolol 10 mg.

Det finns enbart begränsad erfarenhet av behandling av dialyspatienter med bisoprolol, men det har inte upptäckts orsaker för att ändra doseringen.

*Äldre patienter*

Oftast krävs ingen dosjustering.

*Barn*

Det finns ingen erfarenhet av bisoprololbehandling av barn, och det kan därför inte rekommenderas för användning hos barn.

#### 4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol är kontraindicerat hos patienter med:

- 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

- symtomatisk hypotoni
- svår bronkialastma
- allvarliga former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller allvarliga former av Raynauds syndrom
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- metabolisk acidosis
- överkänslighet mot bisoprolol eller mot något av hjälpämnen (se avsnitt 6.1)

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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.

Patienter vilka har hjärtsvikt tillsammans med hypertension eller angina pectoris, skall använda bisoprolol med försiktighet.

Bisoprolol bör användas med försiktighet vid:

- diabetes mellitus med stora svängningar i blodglukosvärden då symtom på hypoglykemi kan maskeras
- strikt fasta
- pågående desensibiliseringsterapi. Liksom andra betablockerare kan bisoprolol öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden vid anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.
- 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.
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom. (försämring av symtom kan förekomma speciellt när terapin startas)

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, vilket kan leda till bradyarytmier, försvagning av refleks takykerdi 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 sådana skäl ska Emconcor användas med försiktighet.

Vid astma eller annan kronisk lungsjukdom, med obstruktiva symtom, bör bronkodilaterande terapi ges samtidigt. I enstaka fall kan en ökad luftvägsobstruktion inträffa hos astmapatienter, varför dosen av beta-2-stimulerare kan behöva höjas.

Patienter med psoriasis eller anamnes på psoriasis i familjen skall endast ges beta-blockerare (t ex bisoprolol) efter en noggrann bedömning av nytta gentemot risker.

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

Behandling med bisoprolol kan maskera symtom på tyreotoxikos.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

*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  $\beta$ -blockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.
- Centralverkande antihypertensiva läkemedel såsom klonidin och andra (t.ex. metyldopa, moxonodin, rilmenidin): Samtidig användning av centralverkande antihypertensiva läkemedel kan förvärra hjärtsvikt genom en sänkning av den centrala sympatiska tonusen (sänkning av hjärtfrekvens och hjärtminutvolym, vasodilatation). Abrupt utsättning, i synnerhet om det sker före utsättning av  $\beta$ -blockerare, kan öka risken för ”rebound hypertoni”.

*Kombinationer som skall användas med försiktighet:*

- Kalciumantagonister av dihydropyridin-typ (såsom felodipin och amlodipin): Samtidig användning kan öka risken för hypotoni. Risken för ytterligare försämrad kammarpumpsfunktion hos patienter med hjärtsvikt ökar
- Klass I-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid; lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon): Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och negativ inotrop effekt ökas.
- Klass III antiarytmiska läkemedel (t.ex. amiodaron): Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.
- Parasimpatikomimetiska läkemedel: Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.
- Topikala  $\beta$ -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 refleks-takykardi och ökning av risken för hypotoni (för ytterligare information om allmän narkos se även avsnitt 4.4).
- Digitalisglykosider: Minskning av hjärtfrekvensen, ökning av atrioventrikulär överledningstid.
- Antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID): NSAID kan minska den hypotona effekten av bisoprolol.
- $\beta$ -sympatomimetiska medel (t.ex. isoprenalin, dobutamin): Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda medlen.
- Sympatomimetiska medel som aktiverar både  $\beta$ - och  $\alpha$ -adrenoreceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels  $\alpha$ -adrenoreceptor-medierade vasokonstriktionseffekter och leda till blodtrycksökning och förvärrad claudicatio intermittens. Sådana interaktioner anses mer sannolika med icke-selektiva  $\beta$ -blockerare.
- Samtidig användning med antihypertonimedel liksom med andra läkemedel som kan sänka blodtrycket (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan öka risken för hypotoni.

*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.

## 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, intrauterin fosterdöd och abort eller för tidig förlossning. Biverkningar (särskilt hypoglykemi och bradykardi) kan uppträda hos fostret och det nyfödda barnet. Om behandling med betareceptorblockerare är nödvändig, bör  $\beta_1$ -selektiva adrenoreceptorblockerare användas. Emconcor bör användas under graviditet endast då behandling är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig, skall det blodflödet i livmodern och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditet eller foster uppstår skall alternativ behandling övervägas. Det nyfödda barnet skall noga övervakas. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer vanligtvis inom de första 3 dagarna.

### *Amning*

Det är inte känt om detta preparat utsöndras i human bröstmjölks. Därför rekommenderas inte amning under samtidig behandling med bisoprolol.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I en studie på patienter med kranskärslssjukdom 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 medicinerings, liksom i samband med intag av alkohol.

#### 4.8 Biverkningar

Följande definitioner gäller för de frekvensangivelser som anges nedan:

Vanliga	$\geq 1/100 - <1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000 - <1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$

Organ	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<b>Undersökningar</b>			Förhöjda triglycerider, förhöjda leverenzym (ALAT, ASAT)	
<b>Hjärtat</b>		Bradykardi, störningar i AV-ledning, Förvärrad hjärtsvikt		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Yrsel*, huvudvärk*		Synkope	
<b>Ögon</b>			Försämrat tårflöde (bör beaktas om patienten bär kontaktlinser)	Konjunktivit
<b>Öron och balansorgan</b>			Hörselnedsättning	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller anamnes med obstruktiv sjukdom i andningsvägarna	Allergisk rinit	
<b>Magtarmkanalen</b>	Mag-tarmbesvär som illamående, kräkningar, diarré, förstoppning			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Överkänslighetsreaktioner (pruritus, rodnad, utslag och angioödem).	$\beta$ -blockerare kan provocera eller förvärra psoriasis eller inducera psoriasis-liknande

				utslag, alopeci
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Muskelsvaghet, muskelkramper		
<b>Blodkärl</b>	Känsla av kyla eller domning i ben och armar	Ortostatisk hypotoni		
<b>Allmänna symtom</b>	Utmattning*	Kraftlöshet		
<b>Lever och gallvägar</b>			Hepatit	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			Erektionstörningar	
<b>Psykiska störningar</b>		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.

#### 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](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Generellt är de mest förväntade tecknen vid överdosering av en beta-blockerare bradykardi, hypotoni, bronkospasm, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Hittills har ett fåtal fall av överdosering av bisoprolol rapporterats med påvisad bradykardi och/eller hypotoni hos patienter med hypertoni och/eller kranskärslsjukdom. Alla patienter har tillfrisknat. Det finns en stor interindividuell variation i känsligheten för en hög dos av bisoprolol och patienter med hjärtinsufficiens är troligtvis mycket känsliga.

Som generellt råd kan nämnas att om överdosering förekommer skall bisoprololbehandlingen avbrytas och stödjande och symtomatisk behandling ges åt patienten. Begränsad data tillgänglig tyder på att bisoprolol knappast elimineras via dialys. Grundat på förväntad farmakologisk verkan och rekommendationer för andra beta-blockerare, bör följande allmänna åtgärder övervägas då de är kliniskt motiverade.

Bradykardi: Atropin ges intravenöst. Om effekten är otillräcklig kan isoprenalin eller annat medel med positiva kronotropa egenskaper ges med försiktighet. Behandling med temporär pacemaker kan vara nödvändig.

Hypotoni: Intravenösa vätskor och kärksammandragande medel skall ges. Glukagon intravenöst kan övervägas.

AV-block (andra eller tredje graden): Patienten måste följas noggrant och behandlas med isoprenalininfusion eller temporär pacemaker.

Akut försämring av hjärtsvikt: Administrera i.v. diuretika, inotropa substanser, vasodilaterande substanser.

Bronkospasm: Administrera bronkdilaterande terapi såsom isoprenalin, beta<sub>2</sub>-sympatikomimetiska läkemedel och/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Administrera i.v. glukos.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv betablockerare, ATC-kod: C07AB07

Bisoprolol är en i hög grad beta<sub>1</sub>-selektiv adrenoreceptorblockerare, som saknar egenstimulerande och relevant membranstabiliserande effekt. Den uppvisar endast låg affinitet till beta<sub>2</sub>-receptorn i den glatta muskulaturen i bronker och kärl, liksom till beta<sub>2</sub>-receptorerna involverade i metabolisk reglering. Därför förväntas bisoprolol ha ringa inverkan på luftvägsmotståndet och beta<sub>2</sub>-medierade metabola effekter. Beta<sub>1</sub>-selektiviteten hos bisoprolol sträcker sig utanför det terapeutiska dosintervallet.

Det har visats i kliniska studier att en daglig dos på 10 mg bisoprolol kan jämföras med dos på 100 mg atenolol, 100 mg metoprolol eller 160 mg propranolol.

Det har inte konstaterats att betareceptorblockerare skulle ha negativ inotrop effekt.

Bisoprolol når maximal effekt 3 - 4 timmar efter oral administrering. Eftersom halveringstiden för bisoprolol är 10 - 12 timmar, är effekten 24 timmar när läkemedlet tas en gång om dagen.

Den maximala antihypertensiva effekten uppnås i regel efter 2 veckor.

Vid kortvarig administrering till patienter med kranskärslsjukdom utan kronisk hjärtsvikt, minskar bisoprolol hjärtfrekvensen och slagvolymen och därmed hjärtminutvolymen och hjärtats syrekonsumtion. Vid kronisk administrering minskar den initialt höjda perifera resistensen. Sänkningen av reninaktiviteten i plasmat kan vara en verkningsmekanism, bland de övriga, genom vilken betablockerare sänker blodtrycket.

Genom att hämma hjärtats betareceptorer minskar bisoprolol på den sympatoadrenerga aktiviteten. Detta leder till långsammare slagfrekvens och minskad sammandragning, vilket minskar hjärtmuskelnns syreförbrukning, vilket är en önskad effekt vid behandling av belastningsutlöst bröstsmärta

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Bisoprolol absorberas till 90% efter peroral tillförsel och förstapassage-metabolism svag.

Biotillgängligheten är ca 90 %.

Plasmaproteinbindningen av bisoprolol är ca 30%. Distributionsvolymen är 3,5 l/kg.

Totala clearance är ca 15 l/timme. Halveringstiden i plasma på 10 - 12 timmar ger en 24 timmars effekt efter doseringen en gång per dag.

Bisoprolol utsöndras från kroppen på två sätt. 50% metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern och utsöndras sedan via njurarna. Återstående 50% utsöndras oförändrade genom njurarna.

Eftersom eliminering sker via njurarna och levern i samma utsträckning, krävs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion eller njurinsufficiens.

Bisoprolol följer en linjär kinetik oberoende av ålder.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Data från prekliniska studier, gällande allmän toxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet, indikerar inte några särskilda risker för människor. I likhet med andra beta-receptorblockerare, orsakar bisoprolol i höga doser hos djur toxiska effekter på moderdjuret (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) och hos embryo/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt och tillväxthämning) men har ingen teratogen

effekt. I förökningstoxiska studier hade bisoprolol ingen inverkan på fertiliteten eller förökningsfunktionen.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

Filmöverdrag: dimetikon, makrogol 400, titandioxid (E171) hypromellos, Gul järnoxid (E172).  
10 mg tablett innehåller även röd järnoxid (E172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °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 destruktions**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Merck Oy, Kägelstranden 6, 02150 Esbo

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg tablett: 10190

10 mg tablett: 10191

## **DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

28.3.1990/19.10.2009

## **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.1.2021