

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol Krka 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Bisoprolol Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Bisoprolol Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Bisoprolol Krka 2,5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg bisoprololifumaraattia.
Yksi Bisoprolol Krka 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia.
Yksi Bisoprolol Krka 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

2,5 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, lievästi kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre (pituus: 8,3–8,7 mm, leveys: 5,5 mm, paksuus: 2,8–3,6 mm). Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

5 mg: vaalean kellanruskea, soikea, lievästi kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre (pituus: 8,3–8,7 mm, leveys: 5,5 mm, paksuus: 2,8–3,6 mm). Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg: vaalean kellanruskea, pyöreä, lievästi kaksoiskupera kalvopäällysteinen viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre (halkaisija: 10,0–10,3 mm, paksuus: 2,8–3,6 mm). Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.

Iskeeminen sydänsairaus (angina pectoris).

Stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta, jossa vasemman kammion systolinen toiminta on heikentynyt. Valmistetta käytetään yhdessä ACE:n estäjien, diureettien ja tarvittaessa sydänglykosidien kanssa (lisätiedot, ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio ja angina pectoris

Aikuiset

Annos sovitaan yksilöllisesti. Tavanomainen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa, ja suositeltu enimmäisannos on 20 mg/vrk. Joillekin potilaille voi riittää 5 mg/vrk.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on terminaalivaiheen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai maksan vajaatoiminta, bisoprololin enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annostusta on pienennettävä. Bisoprololin käytöstä dialyysipotilaille on vain vähän kokemusta, mutta ei ole viitteistä siitä, että annosta olisi tarpeen muuttaa.

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa, mutta 5 mg/vrk saattaa riittää joillekin potilaille. Kuten muidenkin aikuispotilaiden kohdalla, annostusta voi olla tarpeen muuttaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä pediatrisille potilaille ei ole kokemusta, joten käyttöä lapsille ei voida suositella.

Stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta

Aikuiset

Kroonista sydämen vajaatoimintaa hoidetaan tavallisesti ACE:n estäjällä (tai angiotensiinireseptorin salpaajalla, jos ACE:n estäjät eivät sovi), beetasalpaajalla, diureeteilla ja tarvittaessa sydänglykosideilla. Potilaan tilan on oltava vakaa (ei akuuttia vajaatoimintaa), kun bisoprololihoito aloitetaan. On suositeltavaa, että hoitavalla lääkäriellä on kokemusta kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidosta. Titrausvaiheen aikana tai sen jälkeen voi ilmetä sydämen vajaatoiminnan ohimenevää pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa.

Titrausvaihe

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa käytettävä bisoprololiannos on titrattava.

Bisoprololihoito aloitetaan suurentamalla annosta asteittain seuraavasti:

- 1,25 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan; jos annos on hyvin siedetty, suurena annokseen
- 2,5 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan; jos annos on hyvin siedetty, suurena annokseen
- 3,75 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan; jos annos on hyvin siedetty, suurena annokseen
- 5 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan; jos annos on hyvin siedetty, suurena annokseen
- 7,5 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan; jos annos on hyvin siedetty, suurena annokseen
- 10 mg kerran vuorokaudessa ylläpitohoitona.

Suosittelun enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Annosta titrattaessa suositellaan potilaan huolellista tarkkailua peruselintoimintojen (syke, verenpaine) ja sydämen vajaatoiminnan pahenemisoireiden suhteen. Oireita voi ilmetä jo ensimmäisenä hoitopäivänä.

Hoidon muuttaminen

Jos suositeltu enimmäisannos on huonosti siedetty, voidaan harkita asteittaista annoksen pienentämistä.

Jos potilaalla ilmenee sydämen vajaatoiminnan ohimenevää pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa, suositellaan muiden samanaikaisten lääkkeiden annostuksen tarkistamista. Bisoprololiannosta on ehkä myös pienennettävä tilapäisesti tai harkittava koko hoidon lopettamista.

Potilaan tilan vakaannuttua tulisi aina harkita bisoprololihoiton uudelleen aloittamista ja/tai annoksen suurentamista.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Saatavilla ei ole tietoa bisoprololin farmakokinetiikasta kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Siksi näiden potilaiden annoksia suurennettaessa on oltava erityisen varovainen.

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä pediatrisille potilaille ei ole kokemusta. Tästä syystä sen käyttöä lapsille ei voida suositella.

Bisoprololihoito on yleensä pitkäaikaista. Hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti, varsinkaan jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus, sillä tällöin potilaan tila voi heikentyä nopeasti. Jos hoidon lopettamista harkitaan, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen.

Antotapa

Suun kautta.

Bisoprolol Krka otetaan aamuisin. Tabletit voi ottaa ruoan kanssa. Tabletit niellään nesteen kera, eikä niitä saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Bisoprololi on vasta-aiheista potilaille, joilla on jokin seuraavista:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti sydämen vajaatoiminta tai sydämen vajaatoiminnan dekompensoitio, joka vaatii laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa
- kardiogeeninen shokki
- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (jos ei ole sydämentahdistinta)
- sairas sinus -oireyhtymä
- sinus-eteiskatkos
- oireinen bradykardia (syke alle 60 lyöntiä/min ennen hoidon aloitusta)
- oireiden hypotensio (systolinen verenpaine < 100 mmHg)
- vaikea astma
- vaikeaoireinen perifeerinen ahtauttava valtimosairaus tai vaikeaoireinen Raynaud'n oireyhtymä
- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito bisoprololilla on aloitettava erityisellä titrausvaiheella (ks. kohta 4.2).

Bisoprololihoitoa ei saa lopettaa äkillisesti, etenkin jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus, ellei se ole välttämätöntä. Hoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa sydänsairauden tilapäiseen pahenemiseen (ks. kohta 4.2).

Bisoprololihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti.

Bisoprololin käytöstä ei ole kokemusta sellaisten sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidossa, joilla on lisäksi jokin seuraavista sairauksista tai tiloista:

- insuliinihoitoa vaativa diabetes mellitus (tyyppi I)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- vaikea maksan vajaatoiminta
- restriktiivinen sydänlihassairaus
- synnynnäinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä elimellinen läppävika
- sydäninfarkti viimeisen 3 kuukauden aikana.

Bisoprololia on käytettävä varoen, jos potilaalla on

- bronkospasmi (astma, obstruktiivinen keuhkosairaus)
- diabetes mellitus, jossa verensokeriarvot vaihtelevat suuresti; hypoglykemian oireet (esim. takykardia, sydämentykytys tai hikoilu) saattavat peittyä
- tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito. Muiden beetasalpaajien tavoin bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että voimistaa anafylaktisten reaktioiden vaikeusastetta. Adrenaliinihoidon vaikutus ei ole aina odotetunlainen.
- ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos
- Prinzmetalin angina
- perifeerinen ahtauttava valtimosairaus (oireet voivat voimistua, etenkin hoidon alkuvaiheessa)
- yleisanestesian yhteydessä

Yleisanestesian saaneilla potilailla beetasalpaus vähentää rytmihäiriöiden ilmaantuvuutta ja sydänlihaksen hapenpuutetta sekä induktion ja intubaation aikana että leikkauksen jälkeen. Nykyään suositellaan beetasalpaaja-yläpitoisuuden jatkamista normaalisti ennen leikkausta. Anestesiologille on kerrottava beetasalpaajahoidosta mahdollisten lääkeyhteisvaikutusten vuoksi. Lääkeyhteisvaikutukset voivat aiheuttaa bradyarytmioita, reflektorisen takykardian vaimenemista ja verenhukkaa kompensoivan refleksin heikkenemistä. Jos beetasalpaajahoidon keskeyttäminen ennen leikkausta arvioidaan tarpeelliseksi, on se tehtävä annosta asteittain pienentämällä siten, että hoito päättyy viimeistään 48 tuntia ennen anestesiaa.

Bisoprololifumaraatin yhdistämistä seuraavien lääkeaineiden kanssa ei yleensä suositella: verapamiili- ja diltiatseemityyppiset kalsiuminestäjät, ryhmän I rytmihäiriölääkkeet ja keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet. Lisätiedot, ks. kohta 4.5.

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 Bisoprolol Krka -valmisteen käyttöä sitä tulee käyttää varoen. Jos potilaalla on ahtauttava keuhkosairaus, tulee bisoprololihoito aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella, ja potilaita tulee seurata tarkasti uusien oireiden ilmenemisen varalta (esim. hengenahdistus, huono rasituksensieto, yskä). Jos potilaalla on mahdollisesti oireinen astma tai muu krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, bisoprololihoitoon on yhdistettävä samanaikainen keuhkoputkia laajentava hoito. Astmapotilaiden hengitysteiden virtausvastus voi toisinaan kasvaa, jolloin beeta2-stimulanttien annosta on ehkä suurennettava.

Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut psoriaasia, beetasalpaajia (esim. bisoprololifumaraattia) saa määrätä vasta huolellisen hyöty-riskiarvion jälkeen.

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Bisoprololihoito voi peittää tyreotoksikoosin oireet.

Muiden beetasalpaajien tavoin bisoprololifumaraatti saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että voimistaa anafylaktisten reaktioiden vaikeusastetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella

Verapamiili- ja vähäisemmässä määrin diltiatseemityyppiset kalsiuminestäjät: Sydänlihaksen supistuvuus ja eteis-kammiojohtuminen heikentyvät. Verapamiilin anto laskimoon beetasalpaajahoitoa saavalle voi alentaa verenpainetta voimakkaasti ja aiheuttaa eteis-kammiokatkoksen.

Ryhmän I rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, lidokaiini, fenytoiini; flekainidi, propafenoni): vaikutus eteisten ja kammioiden johtumisnopeuteen voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus kasvaa.

Keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet, kuten klonidiini ja muut (esim. metyylidopa, moksonidiini, rilmenidiini): Keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa vähentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (sydämensyke harvenee, minuuttitilavuus pienenee, verisuonet laajenevat). Keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden käytön äkillinen lopettaminen, etenkin ennen beetasalpaajahoidon keskeyttämistä, voi suurentaa ns. rebound-hypertension vaaraa.

Yhdistelmät, joiden käytössä on oltava erityisen varovainen

Dihydropyridiinityyppiset kalsiuminestäjät, kuten nifedipiini, felodipiini ja amlodipiini: Samanaikainen käyttö voi suurentaa hypotension vaaraa. Sydämen vajaatoimintapotilailla voi olla vaara, että kammioiden pumppaustoiminta heikentyy entisestään.

Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): vaikutus eteisten ja kammioiden johtumisnopeuteen saattaa voimistua.

Paikallisesti käytettävät beetasalpaajat (esim. silmätipat glaukoomaan): voivat lisätä bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Parasympatomimeetit: samanaikainen käyttö voi pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa ja suurentaa bradykardian vaaraa.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Verensokeripitoisuutta pienentävän vaikutuksen voimistuminen. Adrenergisten beetareseptoreiden salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireita.

Anestetit: reflektorisen takykardian vaimeneminen ja hypotension vaaran suureneminen (lisätiedot yleisanestesiasta, ks. myös kohta 4.4).

Digitalisglykosidit: syketaajuuden harveneminen, eteis-kammiojohtumisajan piteneminen.

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit): tulehduskipulääkkeet voivat vähentää bisoprololin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Beetasymptomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini): bisoprololin ja beetasymptomimeetin yhdistelmä voi vähentää näiden molempien vaikutusta.

Sekä beeta- että alfa-adrenoseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Yhteiskäyttö bisoprololin kanssa voi tuoda esiin näiden lääkeaineiden verisuonia supistavan vaikutuksen, joka välittyy alfa-adrenoseptoreiden kautta. Tällöin verenpaine nousee ja katkokävely pahenee. Näiden yhteisvaikutusten ilmenemistä pidetään todennäköisempänä epäselektiivisiä beetasalpaajia käytettäessä.

Samanaikainen käyttö verenpainetta alentavien lääkeaineiden ja muiden verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkevalmisteiden (esim. trisyklisten antidepressanttien, barbituraattien, fentiatsiinien) kanssa voi suurentaa hypotension vaaraa.

Yhdistelmät, joita on käytettävä harkiten

Meflokiini: lisääntynyt bradykardian riski.

Monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO-B:n estäjät): beetasalpaajien verenpainetta alentavan vaikutuksen tehostuminen mutta myös hypertensiivisen kriisin vaara.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, joista voi olla haittaa raskaudelle ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Beetasalpaajat heikentävät veren läpivirtausta istukassa, mihin on yhdistetty kasvuviveitä, sikiökuolemia, keskenmenoja ja synnytyksen ennenaikaistumista. Haittavaikutuksia (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voi ilmetä sekä sikiöllä että vastasyntyneillä. Jos beetasalpaajahoido on välttämätön, suositellaan beeta 1-selektiivisiä salpaajia.

Bisoprololia saa käyttää raskausaikana vain selvästi välttämättömissä tapauksissa. Jos bisoprololihoito arvioidaan välttämättömäksi, kohdun ja istukan verenvirtausta ja sikiön kasvua on seurattava. Jos hoidosta on haittaa raskaudelle tai sikiölle, on harkittava jotakin vaihtoehtoista hoitoa. Vastasyntyntä on seurattava tarkoin. Hypoglykemian ja bradykardian oireita on yleensä odotettavissa kolmen ensimmäisen päivän kuluessa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bisoprololi ihmisen rintamaitoon. Tästä syystä imetystä ei suositella bisoprololihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sepelvaltimotautipotilaille tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei heikentänyt ajokykyä. Kuitenkin koska reaktiot lääkkeelle vaihtelevat yksilöittäin, ajokyky tai kyky käyttää koneita voi heikentyä. Tämä on otettava huomioon etenkin hoidon alussa, lääkitystä muutettaessa sekä alkoholinkäytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

- 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 ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			unihäiriöt, masennus	painajainen, aistiharhat	
<i>Hermosto</i>		heitelhuimaus, päänsärky		pyörtäminen	
<i>Silmät</i>				kyynelnesteen erityyksen väheneminen (huomioitava, jos potilas käyttää piilolinsejä)	sidekalvo-tulehdus
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				kuulohäiriöt	
<i>Sydän</i>	bradykardia	sydämen vajaatoiminnan paheneminen	eteis-kammio-johtumisen häiriöt		
<i>Verisuonisto</i>		raajojen kylmyys tai tunnottomuus, hypotensio	ortostaattinen hypotensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			bronkospasmi astmaatikoidilla tai potilailla, joilla on ollut obstruktiivnen keuhkosairaus	allerginen nuha	
<i>Ruoansulatus-elimistö</i>		ruoansulatus-elimistön vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus			
<i>Maksa ja sappi</i>				maksatulehdus	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>				yliherkkyysoireet (kutina, punoitus, ihottuma)	hiustenlähtö; beetasalpaajat saattavat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityypistä ihottumaa
<i>Luusto,</i>			lihasteikkous ja		

<i>lihakset ja sidekudos</i>			lihaskrampit		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				erektiohäiriöt	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		voimattomuus, uupumus			
<i>Tutkimukset</i>				triglyseridiarvojen nousu, maksaentsyymiarvojen (ALAT, ASAT) nousu.	

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen (esim. 15 mg/vrk annoksen 7,5 mg/vrk sijasta) on ilmoitettu aiheuttaneen kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksia, bradykardiaa ja heitehuimausta. Tavallisesti beetasalpaaja-yliannostuksen yleisimmät odotettavissa olevat merkit ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydämen vajaatoiminta ja hypoglykemia. Bisoprololin yliannostustapauksia (enintään 2 000 mg) on toistaiseksi ilmoitettu muutamilla verenpainetauti- ja/tai sepelvaltimotautipotilailla; joilla on ilmennyt bradykardiaa ja/tai hypotensiota. Kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys bisoprololin yhdelle suurelle kerta-annokselle vaihtelee paljon yksilöittäin; sydämen vajaatoimintapotilaat ovat todennäköisesti hyvin herkkiä. Siksi näiden potilaiden hoito on aloitettava annosta vähitellen suurentaen kohdassa 4.2 olevan hoitokaavion mukaan.

Hoito

Yliannostuksen sattuessa bisoprololihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololia ei saada poistettua elimistöstä juuri lainkaan dialyysillä. Seuraavia yleistoimenpiteitä on harkittava odotettavissa olevien farmakologisten vaikutusten ja muita beetasalpaajia koskevien suositusten perusteella, jos kliininen tilanne sitä vaatii.

Bradykardia: annetaan atropiinia laskimoon. Jos vaste on riittämätön, potilaalle voi antaa varovasti isoprenaliinia tai muuta lääkeainetta, jolla on positiivisia kronotrooppisia ominaisuuksia. Joissakin tilanteissa on ehkä asennettava sydämentahdistin laskimoteitse.

Hypotensio: laskimonsisäinen nesteytys ja vasopressoreita laskimoon. Myös laskimonsisäisestä glukagonihoidosta voi olla hyötyä.

Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos: potilaan tilaa tarkkaillaan huolellisesti. Annetaan isoprenaliini-infuusio tai asennetaan sydämentahdistin laskimoteitse.

Sydämen vajaatoiminnan akuutti paheneminen: annetaan diureetteja, inotrooppisia lääkeaineita ja vasodilataattoreita laskimoon.

Bronkospasmi: annetaan bronkodilataattoreita, kuten isoprenaliinia, beeta2-sympatomimeettejä ja/tai aminofylliiniä.

Hypoglykemia: annetaan glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB07.

Vaikutusmekanismi

Bisoprololi on erittäin selektiivinen salpaaja, jolla ei ole stimuloivaa eikä solukalvoja merkityksellisesti vakauttavaa ominaisvaikutusta. Sen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileälihaksen beeta2-reseptoreihin sekä aineenvaihdunnan säätelyyn osallistuviin beeta2-reseptoreihin on vähäistä. Siksi sen ei normaalisti odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta2-välitteisiin metabolisiin vaikutuksiin. Bisoprololin beeta1-selektiivisyys on terapeuttista annosaluetta laajempi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Muiden beeta1-salpaajien tavoin myöskään bisoprololin vaikutusmekanismi kohonneen verenpaineen hoidossa ei ole selvä. Bisoprololin tiedetään kuitenkin pienentävän plasman reniinipitoisuutta huomattavasti.

Anginapotilailla beeta1-reseptorisalpaus hillitsee sydämen toimintaa ja vähentää siten hapentarvetta. Bisoprololi siis poistaa tai vähentää oireita tehokkaasti.

Bisoprololin lyhytkestoinen anto sepelvaltimotautipotilaille, joilla ei ole kroonista sydämen vajaatoimintaa, harventaa syketaajuutta ja pienentää sydämen iskutilavuutta ja sen myötä sydämen minuuttitilavuutta ja hapenkulutusta. Bisoprololifumaraatin pitkäaikainen anto vähentää perifeeristä vastusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

CIBIS II -tutkimukseen osallistui 2 647 potilasta, joista 83 % (n = 2 202) kuului NYHA III -luokkaan ja 17 % (n = 445) NYHA IV -luokkaan. Potilailla oli oireinen ja stabiili systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio ≤ 35 % kaikukardiografian perusteella). Kokonaiskuolleisuus pieneni 17,3 %:sta 11,8 %:iin (suhteellinen pienenemä 34 %). Myös äkkikuolemat (3,6 % vs. 6,3 %; suhteellinen pienenemä 44 %) ja sairaalahoitoa vaatineet sydämen vajaatoimintakohtaukset (12 % vs. 17,6 %; suhteellinen pienenemä 36 %) vähenivät. Lisäksi osoitettiin, että potilaiden NYHA-luokituksen mukainen toimintakyky parani merkitsevästi. Bisoprololihoitoa aloitettaessa ja annosta titrattaessa ilmeni sairaalahoitoa vaatinutta bradykardiaa (0,53 %), hypotensiota (0,23 %) ja akuuttia dekompensoitua (4,97 %), mutta näiden tapausten määrät olivat samaa luokkaa kuin lumelääkeryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Koko tutkimusaikana ilmeni kuolemaan johtaneita tai toimintakykyä heikentäneitä aivohalvauksia bisoprololiryhmässä 20 ja lumelääkeryhmässä.

CIBIS III -tutkimukseen osallistui 1 010 iältään ≥ 65 -vuotiasta potilasta, joilla oli lievä tai keskivaikea krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA II tai III) ja vasemman kammion ejektiofraktio ≤ 35 %. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa ACE:n estäjillä, beetasalpaajilla tai angiotensiinireseptorin salpaajilla. Tutkimuksessa potilaat saivat ensimmäiset 6 kuukautta joko bisoprololia tai enalapriilia ja sitten 6–24 kuukautta bisoprololin ja enalapriilin yhdistelmää.

Tutkimuksessa todetun trendin mukaan krooninen sydämen vajaatoiminta paheni useammin niillä potilailla, jotka saivat ensimmäiset 6 kuukautta bisoprololia. Tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä ei pystytty osoittamaan bisoprololi-aloitushoidon samanarvoisuutta (non-inferiority) enalapriili-aloitushoidon kanssa, vaikka ensisijaista yhdistettyä päätetapahtumaa (kuolemantapaukset ja sairaalahoidojaksot) koskeva tulos olikin tutkimuksen lopussa näissä molemmissa sydämen vajaatoiminnan aloitushoidoissa samaa luokkaa: 32,4 % bisoprololi-aloitushoidon ryhmässä ja 33,1 % enalapriili-aloitushoidon ryhmässä, per protocol -populaatio). Tutkimus osoittaa, että bisoprololi sopii myös iäkkäille potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea krooninen sydämen vajaatoiminta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu bisoprololi imeytyy noin 90-prosenttisesti, ja sen biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on noin 30 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Bisoprololi eliminoituu elimistöstä kahta reittiä: 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät munuaisteitse. Loput 50 % erittyy munuaisteitse muuttumattomana. Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h. Puoliintumisaika plasmassa on 10–12 tuntia, joten kerran vuorokaudessa otetun bisoprololin vaikutus kestää 24 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Bisoprololin kinetiikka on lineaarista eikä riipu potilaan iästä.

Erytisryhmä

Koska bisoprololi eliminoituu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Bisoprololin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu stabiilia kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Bisoprololin pitoisuus plasmassa on suurempi ja puoliintumisaika pidempi kroonista sydämen vajaatoimintaa (NYHA III) sairastavilla kuin terveillä tutkittavilla. Kun annos on 10 mg/vrk, enimmäispitoisuus plasmassa on steady state -vaiheessa 64 ± 21 ng/ml ja puoliintumisaika on 17 ± 5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Muiden beetasalpaajien tavoin suuret bisoprololiannokset olivat toksisia sekä emoille (ravinnonotto väheni ja paino laski) että alkioille tai sikiöille (resorptiot lisääntyivät, jälkeläisten syntymäpaino pieneni, fyysinen kehitys hidastui). Bisoprololifumaraatti ei kuitenkaan ollut teratogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti, tyyppi A
Povidoni K30
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 5 mg:n ja 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit
Punainen rautaoksidi (E172) - vain 5 mg:n ja 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (alumiini/alumiinikalvo): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ja 100 tablettia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg: 31171

5 mg: 31172

10 mg: 31173

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä 16.12.2013

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 15.5.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.6.2020