

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emconcor CHF 1,25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Emconcor CHF 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Emconcor CHF 3,75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Emconcor CHF 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Emconcor CHF 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Emconcor CHF 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Emconcor CHF 1,25 mg:	Yksi tabletti sisältää 1,25 mg bisoprololifumaraattia
Emconcor CHF 2,5 mg:	Yksi tabletti sisältää 2,5 mg bisoprololifumaraattia
Emconcor CHF 3,75 mg:	Yksi tabletti sisältää 3,75 mg bisoprololifumaraattia
Emconcor CHF 5 mg:	Yksi tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia
Emconcor CHF 7,5 mg:	Yksi tabletti sisältää 7,5 mg bisoprololifumaraattia
Emconcor CHF 10 mg:	Yksi tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Emconcor CHF 1,25 mg:	valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti
Emconcor CHF 2,5 mg:	valkoinen, jakourteellinen, sydämenmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti
Emconcor CHF 3,75 mg:	luonnonvalkea, jakourteellinen, sydämenmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti
Emconcor CHF 5 mg:	kellertävän valkoinen, jakourteellinen, sydämenmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti
Emconcor CHF 7,5 mg:	vaalean keltainen, jakourteellinen, sydämenmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti
Emconcor CHF 10 mg:	heikosti oranssi - vaalean oranssi, jakourteellinen, sydämenmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti

Jakourteelliset tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy sydämen vasemman kammion alentunut systolinen toiminta, ACE:n estäjien ja diureettien sekä tarvittaessa sydänglykosidien ohella (lisätietoja kohdassa 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan (CHF) normaali hoito koostuu ACE:n estäjästä (tai angiotensiinireseptorin salpaajasta, jos ACE:n estäjät eivät sovi), beetasalpaajasta, diureeteista ja tarvittaessa sydänglykosideista. Potilaiden tilan tulee olla stabiili (ilman akuuttia jaksoa), kun bisoprololihoito aloitetaan.

On suositeltavaa, että hoitava lääkäri on kokenut kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitamisessa.

Titrausvaiheen aikana tai sen jälkeen voi esiintyä tilapäistä sydämen vajaatoiminnan pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa.

Annostus

Titrausvaihe

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito edellyttää titrausvaihetta. Bisoprololihoito tulee aloittaa suuremmalla annosta asteittain seuraavasti:

- 1,25 mg kerran päivässä 1 viikon ajan; jos hyvin siedetty, uusi annos on
- 2,5 mg kerran päivässä seuraavan viikon ajan; jos hyvin siedetty, uusi annos on
- 3,75 mg kerran päivässä seuraavan viikon ajan; jos hyvin siedetty, uusi annos on
- 5 mg kerran päivässä 4 seuraavan viikon ajan; jos hyvin siedetty, uusi annos on
- 7,5 mg kerran päivässä 4 seuraavan viikon ajan; jos hyvin siedetty, uusi annos on
- 10 mg kerran päivässä ylläpitohoitona.

Suosittelun enimmäisannos on 10 mg kerran päivässä.

Vitaalimerkkien (sydämen syke, verenpaine) ja pahenevan sydämen vajaatoiminnan oireiden huolellinen tarkkailu on suositeltavaa titrausvaiheen aikana. Oireita voi ilmetä jo ensimmäisen vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

Hoidon muuttaminen

Jos suositeltu enimmäisannos ei ole hyvin siedetty, voidaan harkita asteittaista annoksen pienentämistä.

Mikäli esiintyy tilapäistä sydämen vajaatoiminnan pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa, on suositeltavaa harkita uudelleen muun samanaikaisen lääkityksen annostusta. Voi myös olla tarpeen pienentää tilapäisesti bisoprololin annosta tai harkita hoidon lopettamista.

Bisoprololihoitoon uudelleen aloittamista ja/tai titraamista ylöspäin tulisi harkita aina, kun potilaan tila vakiintuu jälleen.

Jos hoito aiotaan lopettaa, annoksen asteittainen pienentäminen on suositeltavaa, sillä äkillinen käytön lopettaminen voi johtaa potilaan tilan akuuttiin huononemiseen.

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito bisoprololilla on yleensä pitkäaikaishoitoa.

Potilaat joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

Bisoprololin farmakokinetiikasta potilaissa, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja huonontunut maksan tai munuaisten toiminta, ei ole tietoa. Annoksen ylöspäin titraamisessa on noudatettava erityistä varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa.

Iäkkäät ihmiset

Annostusta ei yleensä ole tarpeen muuttaa.

Pediatriiset potilaat

Bisoprololin käytöstä ei ole pediatria kokemusta, ja siksi sitä ei voida suositella käytettäväksi pediatrialle potilaille.

Antotapa

Bisoprololitabletit otetaan aamulla aamiaisen yhteydessä. Tabletit niellään nesteen kanssa, eikä niitä saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Bisoprololia ei saa antaa kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla on:

- akuutti sydämen vajaatoiminta, tai sydämen vajaatoimintakohtausten aikana dekompenzaatio, joka vaatii laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa
- sydänperäinen sokki
- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos
- sairas sinus -oireyhtymä
- sinus-eteiskatkos
- oireinen bradykardia
- oireinen hypotensio
- vakava keuhkoastma
- vaikea-asteinen ahtauttava valtimonkoveutustauti tai vaikea-asteinen Raynaud'n oireyhtymä
- hoitamaton feokromosytooma (katso kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi
- yliherkkyys bisoprololille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito on aloitettava erityisellä titrausvaiheella.

Erityisesti potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus, bisoprololihoitoa ei pidä keskeyttää äkillisesti, ellei ole selvää näyttöä keskeytyksen tarpeellisuudesta, sillä tämä voi johtaa sydänsairauden tilapäiseen pahenemiseen.

Bisoprololihoiton aloittaminen ja lopettaminen edellyttävät säännöllistä seuranta.

Sydämen vajaatoiminnan hoidosta bisoprololilla ei ole olemassa terapeuttista kokemusta potilailla, joilla on jokin seuraavista sairauksista tai tiloista:

- insuliinista riippuvainen diabetes (I-tyyppi)
- vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- vaikeasti heikentynyt maksan toiminta
- restriktiivinen kardiomyopatia
- synnynnäinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä läppävika
- sydänperäinen infarkti viimeisten 3 kuukauden aikana.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä bisoprololia seuraavien tilojen yhteydessä:

- bronkospasmi (keuhkoastma, ahtauttavat hengitystiesairaudet)
- 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 terapeuttista vaikutusta.
- ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos
- Prinzmetal'n angina; sepelvaltimospasmitapauksia on havaittu. Vaikka bisoprololi on erittäin beeta1-selektiivinen, on mahdollista, että rintakipukohtauksia ilmenee annettaessa bisoprololia

- Prinzmetalin anginaa sairastaville potilaille
- perifeeristen arterioiden okklusiotauti. Oireiden voimistumista voi tapahtua varsinkin hoidon alkuvaiheessa.
- yleisanestesia.
Beetasalpaajat vähentävät rytmihäiriöiden ja sydänlihaksen hapenpuutteen esiintymistä yleisanestesian induktion ja intuboinnin aikana sekä leikkauksen jälkeen. Nykyisten suositusten mukaan beetasalpaajahoitoa ei tarvitse keskeyttää leikkauksen vuoksi. Anestesiaalääkärin pitää kuitenkin tietää beetasalpaajalääkityksestä mahdollisten interaktioiden varalta, joita voivat olla bradyarytmia, reflektorisen takykardian heikentyminen ja alentunut kyky kompensoida verenhukkaa reflektorisesti. Jos beetasalpaajahoito katsotaan tarpeelliseksi keskeyttää ennen leikkausta, pitää se tehdä annosta asteittain alentamalla siten, että hoito on keskeytetty viimeistään 48 tuntia ennen anestesiaa.

Bisoprololin käyttöä samanaikaisesti verapamiili- tai diltiatseemityypin kalsiuminsalpaajien, luokan I rytmihäiriölääkkeiden tai keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden kanssa ei yleisesti suositella. Tarkempia tietoja on kohdassa 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 Emconcor CHF-valmisteen käyttöä sitä tulee käyttää varoen. Potilaat joilla on obstruktiivinen keuhkosairaus tulee aloittaa bisoprololihoito mahdollisimman pienellä annoksella. Heitä tulee seurata uusien oireiden varalta (esim. hengitysvajaus, rajoittunut fyysinen suorituskyky, yskä). Astman tai muun oireita aiheuttavan ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä keuhkoputkia laajentavaa hoitoa tulee antaa yhtä aikaa bisoprololihoiton kanssa. Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastusta saattaa esiintyä astmaattisilla potilailla ja siksi saattaa olla syytä lisätä beeta-2-stimulanttien annostusta.

Beetasalpaajia (esim. bisoprololia) saa määrätä potilaille, joilla on psoriaasi tai joiden suvussa on esiintynyt psoriaasia, vasta hyötyjen ja riskien huolellisen punnitsemisen jälkeen.

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Bisoprololihoito voi peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella

Verapamiilityypin ja vähäisemmässä määrin diltiatseemityypin kalsiuminsalpaajat: Negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtuvuuteen. Verapamiilin laskimonsisäinen anto beetasalpaajahoitoa saaville potilaille voi johtaa profound-hypotensioon ja eteis-kammiokatkokseen. Luokan I rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, disopyramidi, lidokaiini, fenytoiini, flekainidi, propafenoni): Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus lisääntyä.

Keskushermostoon vaikuttavat verenpainetta alentavat valmisteet, kuten klonidiini ja muut (esim. metyyliidopa, moksonodiini, rilmenidiini): Keskushermostoon vaikuttavien verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi pahentaa sydäninfarktia heikentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (sydämen sykkeen hidastuminen ja minuuttitilavuuden pientyminen, vasodilataatio). Hoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin juuri ennen bisoprololihoiton keskeyttämistä voi lisätä rebound-hypertension riskiä.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää varoen

Dihydropyridiinityypiset kalsiuminsalpaajat, kuten felodipiini ja amlodipiini: Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on mahdollista, että kammion pumppauskyvyn heikentymisen riski kasvaa.

Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): Vaikutus eteisjohtumiseen saattaa voimistua. Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (kuten glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat) voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Parasympatomimeetit: Samanaikainen käyttö voi lisätä eteis-kammiojohtumisaikaa ja bradykardian riskiä.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Verensokeria laskevan vaikutuksen voimistuminen. Beeta-adrenoreseptorien salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireet.

Anestesia-aineet: Reflektorisen takykardian heikentyminen ja verenpaineen riskin suurentuminen (tarkempia tietoja yleisanestesiasta, ks. kohta 4.4).

Digitalisglykosidit: Sydämen sykkeen hidastuminen, eteis-kammiojohtumisen hidastuminen.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID): Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää bisoprololin hypotensiivistä vaikutusta.

Beetasympatomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini): Kun lääkeaineita käytetään samanaikaisesti, molempien lääkeaineiden vaikutuksen väheneminen on mahdollista.

Sekä beeta- että alfa-adrenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Näiden lääkeaineiden alfa-adrenoreseptorivälitteinen verisuonia supistava vaikutus voi paljastua käytettäessä lääkeaineita samanaikaisesti bisoprololin kanssa. Tämä voi johtaa verenpaineen nousuun ja pahentaa katkokävelyä. Nämä haittavaikutukset ovat todennäköisempiä ei-selektiivisten beetasalpaajien kanssa.

Samanaikainen verenpainelääkkeiden ja muiden lääkkeiden, joilla on verenpainetta alentava vaikutus, anto (esim. trisykliset antidepressantit, barbituraatit, fenotiatsiinit) voivat 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 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja 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 (hypoglykemia ja bradykardia). Jos beeta-adrenoreseptorisalpaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta-1-selektiivisiä salpaajia.

Bisoprololia ei tule käyttää raskauden aikana muutoin kuin selvästi välttämättömissä tapauksissa. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun verenvirtausta ja sikiön kehitystä on seurattava. Jos hoidosta on haittaa raskauden aikana, vaihtoehtoista hoitoa on harkittava. Vastasyntynyttä on seurattava tarkoin. Hypoglykemian ja bradykardian oireet tulevat yleensä esiin ensimmäisten kolmen elinpäivän aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lääke äidinmaitoon ja siksi imetystä bisoprololihoidon aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sepelvaltimotautipotilailla tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei vaikuttanut ajokykyyn. Koska lääkkeen aiheuttamat reaktiot kuitenkin vaihtelevat yksilöllisesti, ajokyky tai koneiden käyttökyky saattavat heiketä. Tämä tulee ottaa huomioon erityisesti hoidon alussa ja lääkitystä muutettaessa sekä alkoholin nauttimisen yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Alla käytetyt esiintymistiheyttä kuvaavat termit määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$ asti)

Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$ asti)

Harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$ asti)

Hyvin harvinainen ($< 1/10,000$ asti)

Esiintymistiheys tuntematon (ei voida määritellä olemassa olevasta datasta)

Sydän:

Hyvin yleiset: bradykardia.

Yleiset: sydämen vajaatoiminnan paheneminen.

Melko harvinaiset: eteiskammiojohtumisen häiriöt.

Tutkimukset:

Harvinaiset: kohonneet triglyseridiarvot, kohonneet maksaentsyymiarvot (ALAT, ASAT).

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, päänsärky.

Harvinainen: synkopee.

Silmät:

Harvinaiset: vähentynyt kyynelnesteen eritys (otettava huomioon, jos potilas käyttää piilolaseja).

Hyvin harvinaiset: sidekalvotulehdus.

Kuulo- ja tasapainoelin:

Harvinaiset: kuulohäiriöt.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: bronkospasmi keuhkoastmaatikoilla tai potilailla, joilla on ollut keuhkohtaumavaivoja.

Harvinaiset: allerginen riniitti.

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: ruoansulatuselimistön vaivat kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Harvinaiset: yliherkkyysoireet (kutina, punoitus, ihottuma ja angioödeema).

Hyvin harvinaiset: hiustenlähtö. Beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityyppistä ihottumaa.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Melko harvinaiset: lihasheikkous ja kouristukset.

Verisuonisto:

Yleiset: kylmyyden tai tunnottomuuden tunne raajoissa, hypotensio.

Melko harvinaiset: ortostaattinen hypotensio.

Yleisoireet:

Yleiset: voimattomuus, uupumus.

Maksa ja sappi:

Harvinaiset: hepatiitti.

Sukupuolielimet ja rinnat:

Harvinaiset: erektiohäiriöä.

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinaiset: unihäiriö, masentuneisuus.

Harvinaiset: painajaisia, hallusinaatioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen (päivittäinen annos 15 mg 7,5 mg:n sijaan) oireina on raportoitu kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta, bradykardiaa ja heitehuimausta.

Tavallisesti yleisimpiä odotettavissa olevia beetasalpaajan yliannostuksen oireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydäninsuffiensi ja hypoglykemia. Tähän mennessä hypertensiosta ja/tai sepelvaltimotaudista kärsivillä potilailla on ilmoitettu olleen muutamia bisoprololin yliannostustapauksia (korkeintaan 2000 mg), jotka aiheuttivat bradykardiaa ja/tai hypotensiota; kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys yksittäiselle korkealle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti ja sydämen vajaatoimintapotilaat ovat luultavasti erittäin herkkiä. Siksi hoito on aloitettava annosta vähitellen nostamalla, kuten kohdassa 4.2 kuvataan.

Hoito

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 yleistoimenpiteitä on harkittava kun kliininen tilanne sitä vaatii.

Bradykardia: Annetaan atropiinia laskimoon. Jos vaste on riittämätön, voidaan varovasti antaa isoprenaliinia tai jotakin muuta lääkeainetta, jolla on positiivisia kronotrooppisia ominaisuuksia. Laskimon kautta sydämeen vietävän 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

Vaikutusmekanismi

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.

Kliininen teho ja turvallisuus

CIBIS II -tutkimuksessa oli mukana 2647 potilasta. 83 % (n=2202) potilaista kuului NYHA III-luokkaan ja 17 % (n=445) NYHA IV -luokkaan. Potilaille oli stabiili oireinen systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio ≤ 35 %, perustuen kaikukardiografiatutkimukseen). Kokonaiskuolleisuus laski 17,3 %:sta 11,8 %:iin (suhteellinen lasku 34 %).

Havaittiin myös äkkikuolemien määrän lasku (3,6 % vs 6,3 %, suhteellinen väheneminen 44 %) ja sairaalahoitoa vaativien vajaatoimintakohtausten väheneminen (12 % vs 17,6 %, suhteellinen väheneminen 36 %). Lisäksi voitiin osoittaa merkitsevä potilaiden toimintakyvyn paraneminen NYHA-luokituksen mukaan. Bisoprololihoitoon alussa ja titrausvaiheessa esiintyi muutamia bradykardia- (0,53 %), hypotensio- (0,23 %) ja akuutti dekompensoitautapaus (4,97 %), mutta näiden tapausten lukumäärä ei ollut suurempi kuin plaseboryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Kuolemaan johtaneiden ja toimintakyvyttömyyteen johtaneiden kohtausten määrä oli tutkimusten aikana 20 bisoprololiryhmässä ja 15 plaseboryhmässä.

CIBIS III -tutkimuksessa tutkittiin 1010 iältään ≥ 65 -vuotiasta potilasta, joilla oli lievä tai kohtalainen krooninen sydämen vajaatoiminta (CHF; NYHA II- tai III-luokka) ja vasemman kammion ejektiofraktio oli ≤ 35 %, ja joita ei oltu aikaisemmin hoidettu ACE:n estäjillä, beetasalpaajilla tai angiotensiinireseptorin salpaajilla. Potilaita hoidettiin aluksi 6 kuukauden ajan joko bisoprololilla tai enalapriililla ja sen jälkeen 6-24 kuukauden ajan bisoprololin ja enalapriilin yhdistelmällä. Bisoprololia ensin saaneiden ryhmässä oli suuntaus kroonisen sydämen vajaatoiminnan pahenemisen suurempaan esiintyvyyteen. Per-protocol -analyysillä ei voitu osoittaa, että bisoprololi olisi aloitushoitona yhtä hyvä kuin enalapriili, vaikka molemmilla sydämen vajaatoiminnan hoidon aloitusstrategioilla esiintyi tutkimuksen lopussa yhtäläinen määrä ensisijaisena päätetapahtumana olleita kuolemantapauksia ja sairaalahoitokasvoja yhteenlaskettuna (32,4% bisoprololia ensin saaneiden ryhmässä vs. 33,1% enalapriilia ensin saaneiden ryhmässä, per-protocol -populaatio). Tutkimus osoitti, että bisoprololilla voidaan lääkittää myös iäkkäitä sydämen vajaatoimintapotilaita, joiden sairaus on lievä tai kohtalainen.

Bisoprololia käytetään myös verenpaineen ja sepelvaltimotaudin hoidossa.

Kun bisoprololia annetaan lyhytaikaisesti sepelvaltimotautipotilaille, joilla ei ole kroonista sydämen vajaatoimintaa, se vähentää sydämen syketaajuutta ja iskutilavuutta ja siten myös sydämen minuuttitulavuutta ja hapenkulutusta. Pitkäaikaishoidossa aluksi kohonnut perifeerinen vastus vähenee.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuna bisoprololi imeytyy n. 90 %:sesti. Biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Plasman proteiineihin on sitoutuneena n. 30 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Bisoprololi erittyy elimistöstä kahta tietä. 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi ja eritetään munuaisten kautta. Loput 50 % eritetään munuaisten kautta muuttumattomana. Kokonaispuhdistuma on n. 15 l/h. Puoliintumisaika plasmassa on 10–12 tuntia ja vaikutus kestää 24 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran päivässä.

Lineaarisuus

Bisoprololin kinetiikka on lineaarinen ja riippumaton potilaan iästä.

Erityisryhmät

Koska bisoprololi eliminoituu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse säädellä munuaisten tai maksan vajaatoiminnan takia. Bisoprololin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu stabiilia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla olisi maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA III -luokka), bisoprololin pitoisuudet plasmassa ovat korkeampia ja puoliintumisaika on pidentynyt verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Korkein pitoisuus plasmassa steady state -vaiheessa on 64 ± 21 ng/ml 10 mg:n päiväannoksella ja puoliintumisaika on 17 ± 5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tutkimustulokset, jotka perustuvat tavallisiin turvallisuusfarmakologisiin kokeisiin, toistuvan annoksen toksisuuskokeisiin, genotoksisuuskokeisiin ja karsinogeenisuuskokeisiin, osoittavat, että bisoprololia ei ole mitään erityistä vaaraa ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurina annoksina raskaudenaikaista- (vähentynyt ravinnonotto ja painon väheneminen) ja alkio/sikiötoksisuutta (resorptioiden määrän lisääntyminen, alentunut syntymäpaino, hidastunut fyysinen kehitys), mutta ei ollut teratogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Emconcor CHF 1,25 mg

Tabletitydin: piidioksidi, kolloidinen, vedetön, magnesiumstearaatti, krosprovidoni, esigelatinoitu maissitärkkelys, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kalsiumvetyfosfaatti.
Kalvopäällyste: dimetikoni, talkki, makrogoli 400, titaanidioksidi (E 171), hypromelloosi.

Emconcor CHF 2,5 mg

Tabletitydin: piidioksidi, kolloidinen, vedetön, magnesiumstearaatti, krosprovidoni, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kalsiumvetyfosfaatti.
Kalvopäällyste: dimetikoni, makrogoli 400, titaanidioksidi (E 171), hypromelloosi.

Emconcor CHF 3,75 mg

Tabletitydin: piidioksidi, kolloidinen, vedetön, magnesiumstearaatti, krosprovidoni, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kalsiumvetyfosfaatti.
Kalvopäällyste: keltainen rautaoksidi (E 172), dimetikoni, makrogoli 400, titaanidioksidi (E 171), hypromelloosi.

Emconcor CHF 5 mg

Tabletitydin: piidioksidi, kolloidinen, vedetön, magnesiumstearaatti, krosprovidoni, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kalsiumvetyfosfaatti.
Kalvopäällyste: keltainen rautaoksidi (E 172), dimetikoni, makrogoli 400, titaanidioksidi (E 171), hypromelloosi.

Emconcor CHF 7,5 mg

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

Kalvopäällyste: keltainen rautaoksidi (E 172), dimetikoni, makrogoli 400, titaanidioksidi (E 171), hypromelloosi.

Emconcor CHF 10 mg

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

Kalvopäällyste: punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), dimetikoni, makrogoli 400, titaanidioksidi (E 171), hypromelloosi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Kesto aika PVC/Alu läpipainopakkauksessa

Emconcor CHF 1,25 mg, 2,5 mg ja 3,75 mg
3 vuotta.

Emconcor CHF 5 mg, 7,5 mg ja 10 mg
5 vuotta.

Kesto aika Alu/Alu läpipainopakkauksessa

Emconcor CHF 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg ja 10 mg
3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytys PVC/Alu läpipainopakkauksessa

Emconcor CHF 1,25 mg, 2,5 mg ja 3,75 mg
Säilytä alle 25 °C.

Emconcor CHF 5 mg, 7,5 mg ja 10 mg
Säilytä alle 30 °C.

Säilytys Alu/Alu läpipainopakkauksessa

Emconcor CHF 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg ja 10 mg
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus, jonka pohjakalvo on valmistettu polyvinyylidikloridista ja päällys alumiinifoliosta. Läpipainopakkaus, jonka pohja ja päällys ovat alumiinifoliota.

Pakkauskoot: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Oy, Keilaranta 6, 02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Emconcor CHF 1,25 mg: 14531

Emconcor CHF 2,5 mg: 14532

Emconcor CHF 3,75 mg: 14533

Emconcor CHF 5 mg: 14534

Emconcor CHF 7,5 mg: 14535

Emconcor CHF 10 mg: 14536

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. lokakuuta 1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. kesäkuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Emconcor CHF 1,25 mg filmdragerade tabletter
Emconcor CHF 2,5 mg filmdragerade tabletter
Emconcor CHF 3,75 mg filmdragerade tabletter
Emconcor CHF 5 mg filmdragerade tabletter
Emconcor CHF 7,5 mg filmdragerade tabletter
Emconcor CHF 10 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Emconcor CHF 1,25 mg: Varje tablett innehåller 1,25 mg bisoprololfumarat
Emconcor CHF 2,5 mg: Varje tablett innehåller 2,5 mg bisoprololfumarat
Emconcor CHF 3,75 mg: Varje tablett innehåller 3,75 mg bisoprololfumarat
Emconcor CHF 5 mg: Varje tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat
Emconcor CHF 7,5 mg: Varje tablett innehåller 7,5 mg bisoprololfumarat
Emconcor CHF 10 mg: Varje tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Emconcor CHF 1,25 mg: vita, runda filmdragerade tabletter
Emconcor CHF 2,5 mg: vita, hjärtformade, filmdragerade tabletter med skåra
Emconcor CHF 3,75 mg: benvita, hjärtformade, filmdragerade tabletter med skåra
Emconcor CHF 5 mg: gulvita, hjärtformade, filmdragerade tabletter med skåra
Emconcor CHF 7,5 mg: ljusgul, hjärtformade, filmdragerade tabletter med skåra
Emconcor CHF 10 mg: blekorange till ljusorange, hjärtformade, filmdragerade tabletter med skåra

De skårade tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion som tillägg till ACE-hämmare och diuretika och eventuellt hjärtglykosider (för ytterligare information se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Standardbehandling av kronisk hjärtsvikt består av en ACE-hämmare (eller en angiotensinreceptorblockerare vid intolerans mot ACE-hämmare), en betablockerare, diuretika och, om det är lämpligt hjärtglykosider. Patienten ska vara stabil (utan akut svikt) när bisoprololbehandling inleds.

Det rekommenderas att den behandlande läkaren är erfaren att behandla kronisk hjärtsvikt.

Övergående förvärrad hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi kan förekomma under titreringsperioden och därefter.

Dosering

Titreringsfas

Behandlingen med bisoprolol vid stabil kronisk hjärtsvikt kräver en titreringsfas. Behandlingen med bisoprolol startas med en gradvis upptitrering enligt följande steg:

- 1,25 mg en gång per dag under 1 vecka. Om dosen tolereras väl, öka till
- 2,5 mg en gång per dag under nästkommande vecka. Om dosen tolereras väl, öka till
- 3,75 mg en gång per dag under ytterligare en vecka. Om dosen tolereras väl, öka till
- 5 mg en gång per dag under följande 4 veckor. Om dosen tolereras väl, öka till
- 7,5 mg en gång per dag under nästkommande 4 veckor. Om dosen tolereras väl, öka till
- 10 mg en gång per dag som underhållsterapi.

Den maximala rekommenderade dygnsdosen är 10 mg.

Noggrann kontroll av vitala tecken (hjärtfrekvens, blodtryck) och symtom på förvärrad hjärtsvikt rekommenderas under titreringsfasen. Symtom kan uppträda redan under den första behandlingsdagen.

Modifiering av behandlingen

Om den maximalt rekommenderade dosen inte tolereras väl kan en gradvis dosminskning övervägas.

Vid övergående förvärring av hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi, rekommenderas omprövning av doseringen av samtidiga läkemedel. Det kan också vara nödvändigt att tillfälligt minska dosen bisoprolol eller att överväga att sätta ut läkemedlet.

Återsättning och/eller upptitrering av bisoprolol ska alltid övervägas när patientens tillstånd har stabiliserats igen.

Om utsättning övervägs, rekommenderas gradvis dosminskning, eftersom ett abrupt utsättande kan leda till akut försämring av patientens tillstånd.

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol är vanligtvis en långtidsbehandling.

Patienter med lever- eller njurinsufficiens

Det saknas information om bisoprolols farmakokinetik hos hjärtsviktpatienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Insättning och titrering av dosen bör göras med extra försiktighet.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.

Pediatrik population

Det finns ingen erfarenhet från behandling av pediatrika patienter med bisoprolol. Användning hos pediatrika patienter kan därför inte rekommenderas.

Administreringssätt

Bisoprolol tabletter bör tas på morgonen och kan intas med föda. De ska sväljas med vätska och ska inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol är kontraindicerat hos kroniska hjärtsviktpatienter med:

- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation där i.v. inotrop terapi är nödvändig
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block
- 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 som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol ska initieras med en särskild titreringsfas.

Bisoprololbehandling bör inte upphöra abrupt om inte det är klart indicerat. Detta gäller särskilt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eftersom det kan leda till övergående förvärrad hjärtsvikt.

Initiering och utsättning av behandling med bisoprolol kräver regelbunden övervakning.

Det saknas erfarenhet av behandling av hjärtsvikt med bisoprolol hos patienter med följande sjukdomar och tillstånd:

- insulinbehandlad diabetes mellitus (typ I)
- gravt nedsatt njurfunktion
- gravt nedsatt leverfunktion
- restriktiv kardiomyopati
- medfödd hjärtsjukdom
- hemodynamiskt signifikant klaffsjukdom
- hjärtinfarkt inom 3 månader

Bisoprolol bör användas med försiktighet vid:

- bronkialspasm (bronkialastma, obstruktiva luftvägssjukdomar)
- 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. Epinefrinbehandling 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.
- allmän narkos
Hos patienter som genomgår allmän narkos minskar beta-blockad förekomsten av arytmier och myokardischemier såväl under induktion och intubation som postoperativt. För närvarande rekommenderas att beta-blockad bibehålls perioperativt. Anestesiologen ska vara medveten om beta-blockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel, vilket kan leda till bradyarytmier, försvagning av reflex takyardi 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.

Att kombinera bisoprolol med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazem - typ, Klass I – antiarytmika eller centralverkande antihypertensiva läkemedel rekommenderas generellt inte, för ytterligare information se avsnitt 4.5.

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 CHF användas med försiktighet. Hos patienter med obstruktiv lungsjukdom ska behandling med bisoprolol påbörjas med lägsta möjliga dos och patienterna bör kontrolleras noggrant med avseende på nya symtom (t.ex. dyspné, träningsintolerans, hosta). Vid bronkialastma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, vilka kan ge symtom, bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. I enstaka fall kan en ökad luftvägsobstruktion inträffa hos astmapatienter, varför dosen av beta₂-stimulerare kan behöva höjas.

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

Ej rekommenderad kombination

Kalciumantagonister av verapamil-typ och i mindre utsträckning av diltiazem-typ:
Negativ inverkan på kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som behandlas med β-blockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.

Klass I-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid; lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon): Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och negativ inotrop effekt ökas.

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".

Försiktighet vid användning

Kalciumantagonister av dihydropyridin-typ såsom felodipin och amlodipin:
Samtidig användning kan öka risken för hypotoni, och en ökad risk för ytterligare försämrad kammarpumpsfunktion hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.

Klass III antiarytmiska läkemedel (t ex amiodaron):
Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.

Topikala β-blockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom) kan bidra till de systemiska effekterna av bisoprolol.

Parasympatikomimetiska läkemedel:
Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.

Insulin och perorala antidiabetesmedel:
Ökning av den blodsockersänkande effekten. Blockering av beta-adrenoreceptorer kan dölja symtom av hypoglykemi (t ex takykardi).

Narkosmedel:
Dämpning av reflex takykerdi 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.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID):

NSAID kan minska den hypotona effekten av bisoprolol.

β -sympatomimetiska medel (t.ex. isoprenalin, dobutamin):

Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda medlen.

Sympatomimetiska medel som aktiverar både β - och α -adrenoceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin):

Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels α -adrenoceptor-medierade vasokonstriktionseffekter och leda till blodtrycksökning och förvärrad claudicatio intermittens. Sådana interaktioner anses mer sannolika med icke-selektiva β -blockerare.

Samtidig användning med antihypertonimedel liksom med andra läkemedel som kan sänka blodtrycket (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan öka risken för hypotoni.

Beakta följande kombinationer

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 β_1 -selektiva adrenoreceptorblockerare användas. Bisoprolol bör användas under graviditet endast då behandling är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig, skall det uteroplacentala blodflödet 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 bröstmjölk. 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 kranskärslsjukdom 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:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Hjärtat:

Mycket vanliga: bradykardi
Vanliga: förvärrad hjärtsvikt.
Mindre vanliga: AV-överledningsstörningar

Undersökningar:

Sällsynta: förhöjda triglycerider, förhöjda leverenzymmer (ALAT, ASAT)

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: yrsel, huvudvärk.
Sällsynta: synkope

Ögon:

Sällsynta: försämrat tårflöde (bör beaktas om patienten bär kontaktlinser).
Mycket sällsynta: konjunktivit.

Öron och balansorgan:

Sällsynta: hörselnedsättning

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanliga: bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller anamnes med obstruktiv sjukdom i andningsvägarna.
Sällsynta: allergisk rinit.

Magtarmkanalen:

Vanliga: mag-tarmbesvär som illamående, kräkningar, diarré, förstoppning.

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner (pruritus, rodnad, utslag och angioödem).
Mycket sällsynta: alopecia, β -blockerare kan provocera eller förvärra psoriasis eller inducera psoriasis-liknande utslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mindre vanliga: muskelsvaghet och kramper.

Blodkärl:

Vanliga: känsla av kyla eller domning i ben och armar, hypotoni.
Mindre vanliga: ortostatisk hypotoni.

Allmänna symtom:

Vanliga: asteni, trötthet.

Lever och gallvägar:

Sällsynta: hepatit.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Sällsynta: erektil dysfunktion

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: sömnstörning, depression.
Sällsynta: mardröm, hallucination.

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:

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

4.9 Överdoser

Symtom

Vid överdosering (t ex en daglig dos om 15 mg istället för 7,5 mg) har tredje gradens AV-block, bradykardi och yrsel rapporterats. 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 (maximum 2000 mg) 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. Därför är det obligatoriskt att börja behandlingen av dessa patienter med en stegvis upptitrering enligt schemat i avsnitt 4.2.

Behandling

Om överdosering förekommer skall bisoprololbehandlingen avbrytas och stödjande och symtomatisk behandling ges. Begränsade data tyder på att bisoprolol knappast är dialyserbar. Grundat på förväntad farmakologisk verkan och rekommendationer för andra beta-blockerare, bör följande allmänna åtgärder övervägas då de är kliniskt motiverade.

Bradykardi: Ge atropin 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 kärlsammandragande 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, beta₂-sympatikomimetiska läkemedel och/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Administrera i.v. glukos.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv betablockerare
ATC-kod: C07AB07

Verkningsmekanism

Bisoprolol är en i hög grad beta₁-sektiv adrenoreceptorblockerare, som saknar egenstimulerande och relevant membranstabiliserande effekt. Den uppvisar endast låg affinitet till beta₂-receptorn i den glatta muskulaturen i bronker och kärl, liksom till beta₂-receptorerna involverade i metabolisk reglering. Därför förväntas bisoprolol ha ringa inverkan på luftvägsmotståndet och beta₂-medierade metabola effekter. Beta₁-sektiviteten hos bisoprolol sträcker sig utanför det terapeutiska dosintervallet.

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt inkluderades 2647 patienter i CIBIS II studien. 83 % (n = 2202) var NYHA klass III och 17% (n = 445) var NYHA klass IV. De hade stabil symtomatisk systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion \leq 35% baserat på ekokardiografi). Totalmortaliteten reducerades från 17,3% till 11,8% (relativ reduktion 34%). En minskning av plötslig död (3,6% mot 6,3%, relativ reduktion 44%) och ett minskat antal episoder av hjärtsvikt som erfordrade intagning på sjukhus (12% mot 17,6%, relativ minskning 36%) observerades. Även en signifikant förbättring av funktionsstatus enligt NYHA-klassificering påvisades. Vid insättning och under titreringsfasen av bisoprolol noterades sjukhusinläggningar orsakade av bradykardi (0,53%), hypotension (0,23%) och akut dekomensation (4,97%), men dessa var ej vanligare än i placebogruppen (0%, 0,3% och 6,74%). Antal fatala och invalidiserande strokes under den totala studietiden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogruppen.

I CIBIS III-studien undersöktes 1 010 patienter i åldern \geq 65 år med mild till måttlig kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass II eller III) och vänsterkammarejektionsfraktion \leq 35 %, som inte tidigare hade behandlats med ACE-hämmare, betablockerare eller angiotensinreceptorblockerare. Patienterna behandlades med en kombination av bisoprolol och enalapril under 6 till 24 månader efter en inledande 6-månadersbehandling med antingen bisoprolol eller enalapril.

När bisoprolol användes under den inledande 6-månadersbehandlingen sågs en trend mot ökad förekomst av försämring av den kroniska hjärtsvikten. I per-protokoll analysen kunde man inte visa att bisoprolol som inledande behandling var likvärdig med enalapril som inledande behandling trots att frekvensen för den primära kombinerade effektvariabeln dödsfall och sjukhusvård vid studieslut var likartad för de två strategierna för behandlingsstart vid kronisk hjärtsvikt (32,4% i den grupp som fick bisoprolol först jämfört med 33,1% i den grupp som fick enalapril först, per protokoll population). Studien visar att bisoprolol också kan användas hos äldre hjärtsviktpatienter med mild till måttlig sjukdom.

Bisoprolol används också för behandling av hypertension och angina.

Vid akut 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bisoprolol absorberas med en biotillgänglighet på ca 90% efter peroral tillförsel.

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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. 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.

Linjäritet

Bisoprolol följer en linjär kinetik oberoende av ålder.

Särskilda patientgrupper

Eftersom eliminering sker via njurarna och levern i samma utsträckning, krävs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion eller njurinsufficiens. Farmakokinetiken hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt och med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats. Hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III) är plasmanivåerna av bisoprolol högre och halveringstiden längre än i friska personer. Maximal plasmakoncentration vid steady state är 64 ± 21 ng/ml vid daglig dos av 10 mg, och halveringstiden är 17 ± 5 timmar.

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.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Emconcor CHF 1,25 mg

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

Filmöverdrag: Dimetikon, talk, makrogol 400, titandioxid (E171), hypromellos.

Emconcor CHF 2,5 mg

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

Filmöverdrag: Dimetikon, makrogol 400, titandioxid (E171) hypromellos.

Emconcor CHF 3,75 mg

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

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

Emconcor CHF 5 mg

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

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

Emconcor CHF 7,5 mg

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

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

Emconcor CHF 10 mg

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

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i blisterförpackning av PVC/Alu

Emconcor CHF 1,25 mg, 2,5 mg och 3,75 mg
3 år

Emconcor CHF 5 mg, 7,5 mg och 10 mg
5 år

Hållbarhet i blisterförpackning av Alu/Alu

Emconcor CHF 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg och 10 mg
3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaringsanvisningar för blisterförpackning av PVC/Alu

Emconcor CHF 1,25 mg, 2,5 mg och 3,75 mg
Förvaras vid högst 25°C.

Emconcor CHF 5 mg, 7,5 mg och 10 mg
Förvaras vid högst 30°C.

Förvaringsanvisningar för blisterförpackning av Alu/Alu

Emconcor CHF 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg och 10 mg
Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av polyvinylklorid-film och ytterhölje av aluminiumfolie
Blisterförpackning av aluminiumfolie och ytterhölje av aluminiumfolie
Förpackningsstorlekar 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Oy, Kägelstranden 6, 02150 Esbo

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Emconcor CHF 1,25 mg: 14531
Emconcor CHF 2,5 mg: 14532
Emconcor CHF 3,75 mg: 14533
Emconcor CHF 5 mg: 14534
Emconcor CHF 7,5 mg: 14535
Emconcor CHF 10 mg: 14536

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25. oktober 1999

Datum för den senaste förnyelsen: 4. juni 2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.11.2020