

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orloc 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Orloc 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5,0 mg tai 10,0 mg bisoprololifumaraattia vastaten 4,3 mg tai 8,5 mg bisoprololia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg tabletti: Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jakouurre kummallakin puolella, halkaisija 6,9–7,3 mm, paksuus 2,9–3,5 mm. Toisella puolella merkintä ”BSL 5”.

10 mg tabletti: Keltainen/oranssi, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jakouurre kummallakin puolella, halkaisija 6,9–7,3 mm, paksuus 2,9–3,5 mm. Toisella puolella merkintä ”BSL 10”.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Essentiaalinen hypertensio
- Krooninen, stabiili *angina pectoris*
- Migreenin estohoito
- Krooninen, stabiili, keskivaikea tai vaikea sydämen vajaatoiminta, johon liittyy heikentynyt sydämen vasemman kammion toiminta (ejektiofraktio $\leq 35\%$, perustuen kaikukardiografiaan), ACE:n estäjien ja diurettien sekä tarvittaessa sydänglykosidien ohella.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annos sovitetaan yksilöllisesti.

Essentiaalinen hypertensio

Verenpainetaudin hoito aloitetaan 5 mg:n vuorokausiannoksella. Hoitovasteen mukaan annosta voidaan nostaa 10 mg:aan tai maksimissaan 20 mg:aan kerran vuorokaudessa. Ellei monoterapialla saavuteta tyydyttävää hoitovastetta, rinnalle voidaan lisätä jokin muu verenpainetta alentava lääke, esimerkiksi diureetti.

Krooninen, stabiili angina pectoris

Angina pectoriksen hoidossa normaaliannos on 5 mg tai 10 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan tarvittaessa nostaa maksimissaan 20 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Migreenin estohoito

Migreenin estohoidossa normaaliannos on 5 mg tai 10 mg kerran vuorokaudessa.

Krooninen, stabiili sydämen vajaatoiminta

Potilaalla tulee olla krooninen ja stabiili sydämen vajaatoiminta, johon ei kuuden edeltävän viikon aikana ole liittynyt akuuttia jaksoa eikä merkittävää perushoidon muutosta kahden edeltävän viikon aikana. Potilasta tulee hoitaa ACE:n estäjällä (tai muulla vasodilataattorilla, jos ACE:n estäjiä ei siedetä) sekä diureetilla ja tarvittaessa sydänglykosideilla ennen bisoprololin antoa.

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

Beetasalpaajien käyttö tässä indikaatiossa vaatii hyvin suurta varovaisuutta ja aloitusvaiheessa annosta on muutettava siten porrastaen, ettei se ole mahdollista tätä lääkevalmistetta (Orloc-tabletteja) käyttäen. Siksi hoidon aloitus sydämen vajaatoiminnassa on toteutettava käyttäen sellaista bisoprololi 2,5 mg -valmistetta, jolla on mahdollista toteuttaa tämä annostitus tarkasti 1,25 mg:n portain.

Varoitus: Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito tulee aloittaa titrausvaiheella, joka on kuvattu alla.

Bisoprololihoito tulee aloittaa suurentamalla 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 neljän seuraavan viikon ajan; jos hyvin siedetty, uusi annos on
- 7,5 mg kerran päivässä neljän seuraavan viikon ajan; jos hyvin siedetty, uusi annos on
- 10 mg kerran päivässä ylläpitohoitona.

Kun hoito on aloitettu 1,25 mg:n annoksella, potilasta tulee tarkkailla noin 4 tunnin ajan (erityisesti verenpaineen, sydämensykkeen, johtumishäiriöiden ja sydämen vajaatoiminnan pahenemiseen viittaavien merkkien osalta).

Suosittelun enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Haittatapahtumien esiintyminen saattaa joillakin potilailla estää hoidon suurimmalla annoksella. Saavutettua annosta voidaan myös tarvittaessa pienentää asteittain. Hoito voidaan tarvittaessa keskeyttää ja aloittaa tilanteen salliessa uudelleen. Jos sydämen vajaatoiminta pahenee tai siedettävyyden väheneminen lääkkeelle vähenee titrausvaiheessa, suositellaan ensisijaisesti bisoprololiannoksen vähentämistä tai tarpeen mukaan lopettamista (jos ilmenee hypotensiota, vajaatoiminnan pahenemista ja akuutti keuhkoödeema, sydänperäinen sokki, oireinen bradykardia tai eteis-kammiokatkos).

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito bisoprololilla on yleensä pitkäaikaishoitoa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Isoloitu munuaisten tai maksan vajaatoiminta vaikuttaa varsin vähän bisoprololin eliminaatioon. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiinipuhdistuma < 20 ml/min), dialyysipotilailla ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ei pidä ylittää 10 mg:n vuorokausiannosta. Näillä potilailla bisoprololihoito tulisi aloittaa mieluiten 2,5 mg:n annoksella. Tähän tulee valita sopiva bisoprololi 2,5 mg -valmiste, sillä Orloc-tabletteja ei voida puolittaa yhtä suuriin annoksiin. Bisoprololi ei merkittävästi poistu hemodialyysissä, mutta dialyysipäivinä annos kannattaa ottaa dialyysin jälkeen.

Kombinoidussa munuaisten ja maksan vajaatoiminnassa on noudatettava varovaisuutta annostelussa ja seurattava huolellisesti hoitovastetta.

Bisoprololin farmakokinetiikasta ei ole olemassa tietoa potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Annoksen ylöspäin titraamisessa on noudatettava erityistä varovaisuutta näillä potilailla.

Läkkäät potilaat

Ikääntyminen sinällään ei vaikuta annostukseen.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä lapsilla ei ole kokemuksia eikä Orloc-tabletteja suositella alle 12-vuotiaille.

Antotapa

Tabletti nautitaan riittävän nestemäärän (esim. lasillinen vettä) kera yleensä kerran vuorokaudessa. Ruokailu ei vaikuta tablettien imeytymiseen.

Bisoprololihoitoa ei yleensä pidä lopettaa äkillisesti (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hoitamaton tai kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, ks. kohta 4.4
- Kardiogeeninen sokki
- Sairas sinus -syndrooma, sinus-eteiskatkos tai II-III asteen eteiskammiokatkos, jos ei ole sydämentahdistinta
- Merkittävä bradykardia (60/min) ennen hoidon aloittamista tai hypotensio (systolinen RR < 100 mmHg),
- Hoitamaton feokromosytooma, ks. kohta 4.4
- Vaikea keuhkoastma tai muu vaikea oireita aiheuttava obstruktiivinen keuhkosairaus
- Myöhäisvaiheen vaikeaoireinen ahtauttava perifeerinen verenkiertotauti ja Raynaud'n oireyhtymä
- metabolinen asidoosi
- Käyttö yhdessä floktafeniinin tai sultopridin kanssa, ks. kohta 4.5.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sepelvaltimotautia, verenpainetautia tai sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden bisoprololihoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti, vaan se on lopetettava asteittain annosta pienentäen esimerkiksi kahden viikon kuluessa. Äkillinen hoidon lopettaminen voi altistaa potilaat *angina pectorikselle* tai rytmihäiriöille.

Potilailla, joilla on piilevä sydämen vajaatoiminta, beetasalpaajien varomaton käyttö voi johtaa sydämen vajaatoiminnan pahenemiseen. Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta ja varmistuttava siitä, että potilaalla on asianmukainen lääkitys sekä kompensoitu kardiovaskulaarinen tilanne. Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito tulee aloittaa titrausvaiheella, joka on kuvattu kohdassa 4.2.

Beetasalpaajien käyttö tässä indikaatiossa vaatii hyvin suurta varovaisuutta ja aloitusvaiheessa annosta on muutettava siten porrastaen, ettei se ole mahdollista tätä lääkevalmistetta (Orloc-tabletteja) käyttäen. Siksi hoidon aloitus sydämen vajaatoiminnassa on toteuttava käyttäen sellaista bisoprololivalmistetta, jolla on mahdollista toteuttaa tämä annostitus tarkasti 1,25 mg:n portain.

Bisoprololin käytöstä ei ole kokemusta sellaisten potilaiden sydämen vajaatoiminnan hoitamisessa,

joilla on myös:

- NYHA II luokan sydämen vajaatoiminta
- tyyppin I (insuliinista riippuva) *diabetes mellitus*
- heikentynyt munuaisfunktio (s-krea yli 300 mmol/l)
- heikentynyt maksan toiminta
- yli 80-vuoden ikä
- restriktiivinen sydänsairaus
- kongenitaalinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä läppävika tai sydäninfarkti viimeisen 3 kk:n aikana.

Mikäli bisoprololihoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu merkittävää hypotensiota, bradykardiaa tai johtumishäiriöitä, on bisoprololihoito lopetettava. I asteen eteiskammiokatkos voi pahentua beetasalpaajan vaikutuksesta.

I.v. verapamiilia ei saa antaa beetasalpaajaa saavalle potilaille (ks. kohta 4.5).

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, mikäli potilaalla on restriktiivinen sydänlihassairaus, kongenitaalinen sydänsairaus tai hemodynaamisesti merkittävä läppävika.

Vaikka bisoprololi ei salpaakaan merkittävästi beeta₂-reseptoreita, astmaa tai kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta sairastavien potilaiden tilaa on seurattava bisoprololilääkityksen aikana ja tarvittaessa on tehostettava bronkodilatoivaa lääkitystä.

Vaikeaa perifeeristä verenkiertohäiriötä (*ASO* ja *claudicatio intermittens*) sairastavia potilaita on hoidettava bisoprololilla varoen. Oireet voivat verenpaineen laskun vuoksi voimistua hoidon alkuvaiheessa. Muutokset vaskulaaritonuksessa ovat vähäisiä beeta₁-selektiivisyyden ansiosta.

Beetasalpaajat saattavat peittää tyreotoksikoosin oireita.

Beetasalpaajat saattavat peittää tabletti- ja insuliinihoitoisessa diabeteksessa hypoglykemian oireita. Beetasalpaus voi myös hidastaa insuliinin aiheuttaman hypoglykemian korjautumista. Nämä ilmiöt ovat beeta₁-selektiivisillä salpaajilla yleensä lievempiä kuin epäselektiivisillä. Myös tiukan paastoamisen yhteydessä on potilaita hoidettava varoen. Verensokeria on seurattava bisoprololihoiton aloituksen jälkeen.

Jos bisoprololilla hoidetaan feokromosytooman oireita, potilaalla tulee olla myös alfasalpaus.

Potilaita, jotka sairastavat vasospastista *angina pectorista* (Prinzmetal-angina) on hoidettava harkiten beetasalpaajilla. Beetasalpaajien on kuvattu aiheuttaneen *angina pectoris*-kohtauksia näille potilaille.

Siedätyshoito: Beetasalpaajat saattavat lisätä herkkyyttä allergeeneille ja anafylaktiselle reaktiolle. Adrenaliinin tavanomainen annos ei beetasalpaajahoidon aikana aina tuota haluttua hoitovastetta. Siksi potilasta on seurattava tarkasti, mikäli hänellä on kesken oleva siedätyshoito.

Jodipitoiset röntgenvarjoaineet: Beetasalpaajat voivat estää kompensatoriset kardiovaskulaariset refleksit jodipitoisen varjoaineen aiheuttamalle hypotensiolle tai verenkiertosokille.

Beetasalpaajia käyttäviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti anestesiatoimenpiteiden aikana. Anestesia- ja sedatiivilääkityksestä, sillä bisoprololin ja anesteettien yhteisvaikutukset voivat altistaa mm. bradykardialle tai takykardialle ja aiheuttaa hypotensiivisen reaktion, ks. kohta 4.5.

Beetasalpaajia tulee antaa harkiten potilaille, joilla on psoriaasi.

Beetasalpaajat voivat vähentää kyynelnesteen muodostumista, mikä on piilolinssellä käyttävien potilaiden syytä tietää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bisoprololin kanssa vasta-aiheet yhdistelmät

- floktafeniini: beetasalpaajat voivat estää floktafeniinin aiheuttaman hypotension tai shokin kompensatorisia korjausreaktioita, ja
- sultopridi: bisoprololin käyttö yhdessä sultopridin kanssa voi altistaa kammioperäisille arytmioille.

Seuraavien lääkeaineiden käyttöä bisoprololin kanssa ei suositella

- kalsiumsalpaajat (verapamiili, diltiatseemi, bepridiili): negatiiviset vaikutukset sydänlihaksen kontraktiiteettiin, AV-johtumiseen ja verenpaineeseen,
- klonidiini ja muut sentraalisesti vaikuttavat verenpainelääkkeet, kuten metyyliidopa, guanfansiini, moksonidiini tai rilmenidiini: lisääntynyt riski rebound-hypertensioon ja korostunut sykkettä sekä johtumista hidastava vaikutus, jotka voivat johtaa sydämen vajaatoiminnan pahenemiseen, tai
- MAO-inhibiitorit (paitsi selektiiviset MAO-B-inhibiittorit): lisääntynyt hypotensiivinen vaikutus mutta myös hypertensiivisen kriisin mahdollisuus.

Seuraavia lääkeaineita on käytettävä varoen bisoprololin kanssa

- I-ryhmän rytmihäiriölääkkeet (kuten disopyramidi tai kinidiini): korostunut hidastava vaikutus AV-johtumiseen ja voimistunut negatiivinen inotrooppinen vaikutus - EKG:n seuranta ja tiivistä kliinistä seuranta suositellaan,
- III ryhmän rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni): eteisjohtuminen hidastuu,
- kalsiumkanavan salpaajat (dihydropyridiinit): lisääntynyt hypotension riski, piilevän sydämen vajaatoiminnan manifestoitumisen riski,
- muut beetasalpaajat (esim. timololia tai betaksololia sisältävät silmätipat): lisääntynyt hypotension riski, lisääntynyt beetasalpaajahaittojen riski eri potilasryhmissä, kuten diabeetikoissa,
- digitalisglykosidit: pulssin hidastuminen, AV-johtumisen hidastuminen,
- parasymptomimeetit, donepetsiili, takriini, neostigmiini, pyridostigmiini, fysostigmiini ja pilokarpiini mukaan lukien: AV-johtumisen hidastuminen,
- anestesia-aineet: reflektorisen takykardian estyminen ja lisääntynyt hypotension riski (beetasalpausten jatkaminen vähentää rytmihäiriöriskiä induktion ja intubaation aikana - anestesia-lääkärille on ilmoitettava potilaan bisoprololihoidosta),
- tulehduskipulääkkeet: verenpainetta alentavan tehon heikkeneminen,
- ergotalkaloidit: perifeeristen verenkiertohäiriöiden paheneminen,
- beeta-adrenergiset sympatomimeetit (kuten isopronaliini tai dobutamiini): teho heikkenee kummaltakin lääkkeeltä, sekä
- trisykliset antidepressantit, fenotiatsiinit, barbituraatit, baklofeeni, amifostiini ja muut verenpainetta alentavat lääkkeet: lisääntynyt hypotensiivinen vaikutus.

Muita huomioonotettavia lääkkeitä

- meflokiini: bradykardian riski,
- systeemiset kortikosteroidit: verenpainetta alentavan tehon heikkeneminen lisääntyneestä veden ja natriumin retentiosta johtuen, sekä
- insuliinit ja oraaliset sokeritaudin lääkkeet: antihyperglykeemisen tehon voimistuminen, ks. myös kohta 4.4.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja sikiölle/vastasyntyneelle. Beetasalpaajat heikentävät istukan verenvirtausta, mikä voi aiheuttaa sikiön kasvun hidastumista, sikiön kuoleman, keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen. Haittavaikutuksia voi ilmetä sikiössä tai vastasyntyneessä (hypoglykemia ja bradykardia). Jos beeta-

adrenoreseptorisaapaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta₁-selektiivisiä beetasapaajia.

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. Vastasyntyntä on seurattava tarkkaan. Hypoglykemian ja bradykardian oireet tulevat yleensä esiin ensimmäisten kolmen elinvuorokauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bisoprololi ihmisen rintamaitoon ja siksi imetystä bisoprololihoidon aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkityksen aloittamisen yhteydessä voi esiintyä mm. huimausta, päänsärkyä tai väsymystä, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos näitä oireita esiintyy, moottoriajoneuvon kuljettamista ja muita tarkkuutta vaativia tehtäviä on syytä välttää. Tämä on huomioitava erityisesti hoidon alussa ja lääkitystä muutettaessa. Yleensä bisoprololihoito ei vaikuta ajokykyyn hyvän hoitotasapainon vallitessa.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu bisoprololin käytön yhteydessä verenpaine- ja sepelvaltimotautipotilailla. Useimmat haittavaikutuksista ilmenevät hoidon alussa ja lievittyvät tai häviävät hoidon jatkuessa. Yleisimmät sivuvaikutukset ovat bradykardia, hypotensio ja huimaus.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt		Masennus, unihäiriöt	Hallusinaatiot, painajaiset
Hermosto	Huimaus, päänsärky, vapina, uupumus		Pyörtyminen
Silmät			Konjunktiviitti, näköhäiriöt, vähentynyt kyynelnesteen erity
Sydän	Sydämen vajaatoiminnan paheneminen	Bradykardia, eteis-kammiojohtumishäiriöt	Rintakipu
Verisuonisto	Aäreisosien kylmyys tai tunnottomuus, Raynaud'n oireyhtymän tai katkokävelyn paheneminen	Ortostaattinen hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, bronkospasmi (astmaatikoilla ja muilla potilailla, joilla on obstruktiivinen keuhkosairaus)	Allerginen riniitti
Ruansulatus-	Pahoinvointi, oksentelu,		

elimistö	ripuli, vatsakivut, ummetus		
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma ja ihon yliherkkyysoireet (kutina, punoitus)	Psoriaasin paheneminen tai puhkeaminen, hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasteikkous, nivel- ja lihassäryt, lihaskrampit	
Kuulo ja tasapainoelin			Kuulon alenema
Sukupuolielimet ja rinnat		Erektiohäiriöt	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hypoglykemia, triglyseridien kohoaminen
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien kohoaminen, hepatiitti

Sydämen vajaatoimintapotilailla tehdyssä CIBIS II tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) esiintyi haittavaikutuksina bisoprololiryhmässä useimmiten bradykardiaa, hypotensiota, huimausta ja uupumusta. Näitä haittoja esiintyi kliinisesti merkitsevästi enemmän kuin kontrolliryhmässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-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

Yliannostuksissa yksilöiden vasteet ovat hyvin erilaisia, riippuen potilaan perussairauksista ja muista lääkkeistä.

Beetasalpaajyliannoksen yleiset oireet: Bradykardia ja hypotensio ovat oireista tavallisimpia. Hypoglykemia, AV-blokki, johtumishäiriöt, kardiogeeninen sokki ja asystole saattavat liittyä beetasalpaajamyrkytykseen. EKG:ssä on yleensä normaali QRS-aika mutta pidentynyt PR-intervalli. QRS:n leveneminen liittyy massiivisiin yliannostuksiin. Sydämen vajaatoiminta voi pahentua. Keskushermosto-oireina voi esiintyä kouristuksia, tajunnan tason laskua ja hengityslamaa. Bronkospasmia esiintyy yleisemmin potilailla, joilla on jokin ahtaava keuhkosairaus.

Hoito

Hoidon pääpiirteet seuraavat myrkytysten yleisiä hoito-ohjeita: Lääkehiilen anto toistettusti, vatsahuuhtelu massiivissa yliannostuksessa tarvittaessa. Vatsahuuhtelu ei ole tarpeen lievissä myrkytyksissä, mikäli lääkehiili voidaan antaa nopeasti. Potilaan monitorointi, hapetuksesta ja vapaasta ventilaatiosta huolehtiminen. Vitaalitoimintojen riittävä varmistaminen. Hypoksian, elektrolyyttihäiriöiden, happo-emästasyytilänsäätökorjaaminen ja riittävä nesteytys.

Mahdollisen, hypotension, hyperkalemian ja hypoglykemian hoito. Bradykardian hoito atropiinilla, 0,01–0,03 mg/kg i.v., isoprenaliinilla tai prenalteronilla (10 mg i.v. hitaasti 3–5 min välein ad 150 mg). Hoitoon reagoimaton bradykardia ja hypotensio hoidetaan glukagonilla (5–10 mg i.v. bolus, tarvittaessa toistettuna ja jatkoinfusiona 1–5 mg/h) ja tarvittaessa väliaikaisella tahdistuksella. Glukagoni parantaa sydämen pumppausvoimaa ja lisää syketaajuutta beetasalpauksesta huolimatta. Sydämen vajaatoiminnan akuutti paheneminen: Diureetteja, inotrooppisia aineita ja vasodilataattoreita laskimoon.

Bronkospasmin hoito ensisijaisesti nebulisoitavalla bronkodilataattorilla (salbutamoli) tai tarvittaessa muilla keuhkoputkia laajentavilla aineilla (esim. isoprenaliini tai teofylliini i.v.). Hemodialyysistä ei ole tiettävästi hyötyä bisoprololimyrkytyksessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Bisoprololi on kompetitiivinen, voimakkaasti beeta₁-selektiivinen adrenerginen antagonistisi ilman osittaista agonisti- (ISA) tai membraaneja stabilisoivaa vaikutusta. Sillä on erittäin vähäinen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileän lihaksen beeta₂-reseptoreihin ja vain vähäinen affiniteetti aineenvaihdunnan säätelyn beeta₂-reseptoreihin. Siksi bisoprololin ei yleensä odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta₂-välitteisiin metabolisiin vaikutuksiin terapeuttisilla annoksilla, beeta₁-selektiivisyys heikkenee annoksen suurentuessa yli 20 mg:n, jolloin bisoprololi alkaa salvata myös beeta₂-reseptoreita. Salpaamalla sydämen beeta₁-reseptoreita bisoprololi alentaa sympatoadrenergista aktiivisuutta. Tämä aiheuttaa sydämen syketaajuuden hidastumisen ja iskutilavuuden pienenemisen ja siten pienentää myös minuuttitulavuutta. Näin sydänlihaksen hapenkulutus vähenee, mikä on toivottu vaikutus rasisurintakivun hoidossa.

Bisoprololi alentaa plasman reniinipitoisuutta myös käytettäessä diureetteja ja/tai ACE-estäjiä samanaikaisesti. Perifeerinen virtausvastus pienenee vähitellen.

Sydämessä sinussolmukkeen toimintasykli ja refraktaariaika pitenevät samoin kuin AV-solmukkeen toiminnallinen refraktaariaika ja AV-johtumisaika pitenevät. Negatiivinen inotrooppinen vaikutus on vähäinen. Systolinen funktio säilyy ja diastolinen funktio paranee vasemman kammion hypertrofiasta kärsivillä verenpainepotilailla, kun pitkäaikaiskäytössä kammioseinämiä massa ja paksuus pienenevät. Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 10 mg:n päivittäinen bisoprololiannos on verrattavissa 100 mg:n atenololiannokseen, 100 mg:n metoprololiannokseen tai 160 mg:n propranololiannokseen. Beetasalpaajilla maksimaalinen verenpainetta laskeva vaikutus saavutetaan yleensä kahdessa viikossa.

CIBIS II tutkimuksessa oli mukana 2647 potilasta. 83 % (n=2202) potilaista kuului NYHA III -luokkaan ja 17 % (n=445) NYHA IV -luokkaan. Potilailla oli stabiili oirehtiva 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 lasku 44 %) ja sairaalahoitoa vaativien vajaatoimintakohtausten väheneminen (12 % vs. 17,6 %, suhteellinen väheneminen 36 %). Lisäksi merkittävä potilaiden toimintakyvyn paraneminen NYHA-luokituksen mukaan voitiin todistaa. Bisoprololihoiton alussa ja titrausvaiheessa esiintyi muutamia bradykardia- (0,53 %), hypotensio- (0,23 %) ja akuutteja dekompensoitapauksia (4,97 %), mutta näiden tapausten lukumäärä ei ollut suurempi kuin lumeryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %).

Kuolemaan tai toimintakyvyttömyyteen johtaneiden kohtausten määrä oli tutkimusten aikana 20 bisoprololiryhmässä ja 15 plaseboryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Bisoprololi on rasvaliukoinen beetasalpaaja ja se imeytyy lähes täydellisesti. Sen biologinen hyötyosuus on 90 % ja alkureitin metabolia vähäinen. Plasman proteiineihin sitoutumisen aste on n. 30 %. Yksilöiden väliset erot pitoisuuksissa plasmassa ovat pienet. Ruokailu ei vaikuta imeytymiseen. Farmakokinetiikka on lineaarista ohjeellisilla annostasoilla. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa, ja se on 5 mg:n tableteilla 20–25 ng/ml ja 10 mg:n tableteilla 40–50 ng/ml. Jatkuvässä käytössä bisoprololi ei merkittävästi kumuloidu. Bisoprololi jakautuu useimpiin kudoksiin, läpäisee veri-aivoesteen sekä istukan, ja sen jakautumistilavuus on n. 3 l/kg. Kokonaispuhdistuma on n. 15 l/tunti. Eliminaation puoliintumisaika on 10–12 tuntia, mikä mahdollistaa kerran vuorokaudessa annostelun. Puolet bisoprololista erittyy muuttumattomana munuaisten kautta virtsaan ja toinen puoli metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka myös erittyvät munuaisten kautta virtsaan. Ulosteeseen erittyy alle 2 % annoksesta. Oksidatiiviseen metaboliaan osallistuvat CYP3A4 ja CYP2D6. CYP2D6:n geneettisellä polymorfismilla ei ole kliinistä merkitystä bisoprololin eliminaatioissa. Vaihtoehtoisten eliminaatioreittien ansiosta maksaentsyymi-induktio tai -inhibitio eivät merkittävästi vaikuta bisoprololin eliminaatioon.

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa bisoprololin imeytyminen hidastuu ja eliminaation puoliintumisaika pitenee n. puoli- tai kaksinkertaiseksi. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (hemodialyysipotilaat) eliminaation puoliintumisaika voi kaksinkertaistua.

Eräässä tutkimuksessa potilailla, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA III -luokka), bisoprololin pitoisuudet plasmassa olivat korkeampia ja puoliintumisaika pidentynyt verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Korkein pitoisuus plasmassa steady state -vaiheessa oli 64 ± 21 ng/ml 10 mg:n päiväannoksella ja puoliintumisaika on 17 ± 5 tuntia.

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

Pediatriset potilaat

Bisoprololin farmakokinetiikkaa lapsilla ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuuskokeissa ei ole tullut esille kliinisesti merkittäviä tai palautumattomia elinvaurioita. Bisoprololi ei vaikuta fertiiliteettiin eikä ole mutageeninen, karsinogeeninen tai teratogeeninen yhdiste.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Tärkkelys, esigelatinoitu
Krospovidoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PE/PVDC/Al-läpipainopakkaus; 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5 mg tabletti:15606

10 mg tabletti: 15607

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.12.2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orloc 5 mg filmdragerad tablett
Orloc 10 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5,0 mg eller 10,0 mg bisoprololfumarat motsvarande 4,3 mg eller 8,5 mg bisoprolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

5 mg tablett: Rosa, rund, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna, diameter 6,9–7,3 mm, tjocklek 2,9–3,5 mm. Tabletten är märkt med "BSL 5" på ena sidan.

10 mg tablett: Gul/orange, rund, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på båda sidorna, diameter 6,9–7,3 mm, tjocklek 2,9–3,5 mm. Tabletten är märkt med "BSL 10" på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Primär hypertoni
- Kronisk, stabil *angina pectoris*
- Profylaktisk behandling av migrän
- Kronisk, stabil, medelsvår eller svår hjärtsvikt med relaterad försvagad vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion $\leq 35\%$, baserat på ekokardiografi) tillsammans med ACE-hämmare och diuretika samt hjärtglykosider vid behov.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Dosen justeras individuellt.

Primär hypertoni

Behandlingen av högt blodtryck inleds med dygnsdoser på 5 mg. I enlighet med behandlingssvaret kan dosen höjas till 10 mg eller maximalt 20 mg en gång per dygn. Om ett tillfredsställande behandlingssvar inte uppnås med monoterapi, kan ett annat blodtryckssänkande läkemedel läggas till i behandlingen, t.ex. ett diuretikum.

Kronisk, stabil angina pectoris

Vanlig dos i behandlingen av *angina pectoris* är 5 mg eller 10 mg per dygn. Dosen kan vid behov höjas till högst 20 mg en gång per dygn.

Profylaktisk behandling av migrän

Normal dos vid profylaktisk behandling av migrän är 5 mg eller 10 mg en gång per dygn.

Kronisk, stabil hjärtsvikt

Patienten ska ha kronisk och stabil hjärtsvikt, som inte under de sex föregående veckorna varit förknippad med en akut period eller en betydande förändring i basvården under de två senaste veckorna. Patienten ska behandlas med ACE-hämmare (eller annan vasodilatator, om ACE-hämmare inte tolereras) och med diuretika samt vid behov med hjärtglykosider före administrering av bisoprolol.

Det rekommenderas att den behandlande läkaren är erfaren i behandling av kronisk hjärtsvikt.

Användning av betablockerare vid denna indikation kräver mycket stor försiktighet, och i början av behandlingen ska dosen justeras stegvis på så sätt att detta inte är möjligt vid användningen av läkemedelspreparatet (Orloc-tabletter). Därför ska inledandet av behandlingen vid hjärtsvikt genomföras med hjälp av sådant 2,5 mg bisoprololpreparat, med vilket det är möjligt att noggrant genomföra denna dostitrering med en 1,25 mg förtrappning.

Varning: Bisoprololbehandling av stabil, kronisk hjärtsvikt ska inledas med titreringsfasen, som beskrivs nedan.

Bisoprololbehandling ska inledas genom att gradvis höja dosen enligt följande:

- 1,25 mg en gång per dag i en vecka; om toleransen är god, är den nya dosen
- 2,5 mg en gång per dag under följande vecka; om toleransen är god, är den nya dosen
- 3,75 mg en gång per dag under följande vecka; om toleransen är god, är den nya dosen
- 5 mg en gång per dag under de följande fyra veckorna; om toleransen är god, är den nya dosen
- 7,5 mg en gång per dag under de följande fyra veckorna; om toleransen är god, är den nya dosen
- 10 mg en gång per dag som underhållsbehandling.

När behandlingen inletts med en dos på 1,25 mg, ska patienten övervakas i ca 4 timmar (särskilt blodtryck, hjärtslag, retledningsstörningar och tecken som tyder på försämrad hjärtsvikt).

Den rekommenderade maximala dosen är 10 mg en gång per dygn.

Förekomsten av biverkningar kan hos vissa patienter förhindra behandling med den högsta dosen. Den uppnådda dosen kan även minskas gradvis vid behov. Vid behov kan behandlingen avbrytas och en ny behandling inledas när situationen så tillåter. Om hjärtsvikten förvärras eller toleransen för läkemedlet minskar under titreringsfasen, rekommenderas det i första hand en minskning av bisoprololdosen eller vid behov avslutad behandling (om det uppträder hypotension, förvärrad hjärtsvikt eller akut lungödem, kardiogen chock, symptomatisk bradykardi eller AV-block).

Behandling av stabil, kronisk hjärtsvikt med bisoprolol är vanligtvis långvarigt.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Isolerad njur- eller leverinsufficiens påverkar elimineringen av bisoprolol i rätt liten utsträckning. Vid svår njursvikt (kreatinclearance < 20 ml/min), dialyspatienter och svår leversvikt ska en dygnsdos på 10 mg inte överskridas. Bisoprololbehandling hos dessa patienter bör helst inledas med en dos på 2,5 mg. För detta ändamål ska ett lämpligt 2,5 mg bisoprololpreparat väljas, eftersom Orloc-tabletter inte kan delas i lika stora doser. Bisoprolol elimineras inte betydligt vid hemodialys, men på

dialysdagar bör dosen intas efter dialys. Vid kombinerad njur- och leverinsufficiens ska försiktighet iaktas vid administrering och behandlingssvaret övervakas noga.

Det finns ingen information om farmakokinetiken av bisoprolol hos patienter med kronisk hjärtsvikt och försvagad lever- eller njurfunktion. När man titrerar dosen upp ska särskild försiktighet iaktas hos dessa patienter.

Äldre patienter

Åldrandet i sig påverkar inte doseringen.

Pediatrik population

Erfarenhet saknas av användning av bisoprolol hos barn, och Orloc-tabletter rekommenderas inte för barn under 12 år.

Administreringssätt

Tabletterna intas med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten), vanligtvis en gång per dygn. Födointag påverkar inte absorptionen av tabletterna.

Bisoprololbehandling ska vanligtvis inte avbrytas plötsligt (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Obehandlad eller okompenserad hjärtsvikt, se avsnitt 4.4
- Kardiogen chock
- Sjuka sinus-syndrom, sinoatriellt block eller AV-block av grad II–III, utan pacemaker
- Betydlig bradykardi (60/min) före inledandet av behandlingen eller hypotension (systoliskt RR < 100 mmHg)
- Obehandlat feokromocytom, se avsnitt 4.4
- Svår astma eller annan obstruktiv lungsjukdom som orsakar svåra symptom
- Sent skede av obstruktiv perifer blodcirkulationssjukdom med svåra symptom och Raynauds syndrom
- Metabol acidosis
- Användning tillsammans med floktafenin eller sultoprid, se avsnitt 4.5.

4.4 Varningar och försiktighet

Bisoprololbehandling av patienter som lider av kranskärslsjukdom, högt blodtryck eller hjärtsvikt får inte avbrytas plötsligt, utan ska avslutas gradvis genom att minska på dosen under t.ex. två veckor. Plötsligt avslutande av behandlingen kan utsätta patienterna för *angina pectoris* eller arytmier.

Hos patienter med dold hjärtsvikt kan oförsiktig användning av betablockerare leda till förvärrad hjärtsvikt. Särskild försiktighet ska iaktas vid behandlingen av hjärtsviktpatienter och det ska säkerställas att patienten har lämplig medicinering och kompenserat kardiovaskulärt tillstånd. Bisoprololbehandling av stabil, kronisk hjärtsvikt ska inledas med titreringsfasen som beskrivs i avsnitt 4.2.

Användning av betablockerare vid denna indikation kräver mycket stor försiktighet, och i början av behandlingen ska dosen justeras stegvis på så sätt att detta inte är möjligt vid användningen av läkemedelspreparatet (Orloc-tabletter). Därför ska inledandet av behandlingen vid hjärtsvikt genomföras med hjälp av sådant bisoprololpreparat, med vilket det är möjligt att noggrant genomföra denna dostitrering med en 1,25 mg förtrappning.

Erfarenhet av bisoprololanvändning saknas vid behandling av patienter med hjärtsvikt som dessutom lider av:

- hjärtsvikt med NYHA-klassificering II
- *diabetes mellitus* av typ I (insulinberoende)
- försvagad njurfunktion (s-krea över 300 mmol/l)
- försvagad leverfunktion
- över 80 års ålder
- restriktiv hjärtsjukdom
- kongenital hjärtsjukdom
- hemodynamiskt betydande klaffel eller
- hjärtinfarkt under de senaste 3 mån.

Om en patient som får bisoprololbehandling utvecklar betydande hypotension, bradykardi eller retledningsstörningar, ska bisoprololbehandlingen avslutas. AV-block av grad I kan förvärras på grund av betablockerare.

I.v. verapamil får inte administreras till en patient som får betablockerare (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iakttas vid behandlingen om patienten har en restriktiv hjärtmuskelsjukdom, kongenital hjärtsjukdom eller hemodynamiskt betydande klaffel.

Även om bisoprolol inte inhiberar beta₂-receptorer betydligt, ska tillståndet av patienter med astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom övervakas under bisoprololmedicinering och vid behov ska den bronkodilaterande medicineringen förstärkas.

Patienter med svår perifer blodcirkulationsstörning (åderförkalkning och *claudicatio intermittens*) ska behandlas försiktigt med bisoprolol. Symptomen kan förstärkas på grund av blodtryckssänkningen i början av behandlingen. Förändringarna i vaskulär tonus är lindriga på grund av beta₁-selektiviteten.

Betablockerare kan dölja symptom på tyreotoxikos.

Betablockerare kan dölja symptom på hypoglykemi vid tablett- och insulinbehandlad diabetes. Betablockering kan också fördröja korrigeringen av hypoglykemin som insulin åstadkommer. Dessa fenomen är vanligtvis mildare med beta₁-selektiva blockerare än med icke-selektiva. I samband med strängt fastande ska patienterna också behandlas försiktigt. Blodsockervärden ska övervakas efter inledandet av bisoprololbehandling.

Om symptom på feokromocytom behandlas med bisoprolol, ska patienten också ha en alfablokad.

Patienter som lider av vasospastisk *angina pectoris* (Prinzmetalangina) ska behandlas försiktigt med betablockerare. Betablockerare har enligt beskrivningar orsakat *angina pectoris*-attacker hos dessa patienter.

Desensibilisering: Betablockerare kan öka känsligheten mot allergener och anafylaktisk reaktion. En vanlig dos adrenalin under betablockerarbehandling ger inte alltid det önskade behandlingssvaret. Därför ska patienten övervakas noga under pågående desensibilisering.

Jodhaltiga röntgenkontrastmedel: Betablockerare kan hämma kompensatoriska kardiovaskulära reflexer på hypotension eller cirkulationschock som orsakas av jodhaltigt röntgenkontrastmedel.

Patienter som använder betablockerare ska övervakas noga under anesthesiåtgärder. Anestesi-läkaren ska vara medveten om bisoprololmedicineringen, eftersom interaktioner mellan bisoprolol och anestetika kan utsätta patienten för bl.a. bradykardi eller takykardi och orsaka en hypotonireaktion, se avsnitt 4.5.

Betablockerare ska ges med försiktighet till patienter med psoriasis.

Betablockerare kan minska på bildningen av tårvätska, vilket är relevant för patienter som använder kontaktlinser.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer med bisoprolol

- floktafenin: betablockerare kan hämma den kompensatoriska korrigeringsreaktionen av hypotension eller chock som orsakas av floktafenin
- sultoprid: samtidig användning av bisoprolol med sultoprid kan utsätta patienten för kammararytmier.

Användning av följande läkemedel tillsammans med bisoprolol rekommenderas inte

- kalciumantagonister (verapamil, diltiazem, bepridil): negativa effekter på hjärtmuskeln kontraktilitet, AV-ledning och blodtryck,
- klonidin och andra centralt verkande blodtrycksmedel, såsom metyldopa, guanfacin, moxonidin eller rilmenidin: förhöjd risk för rebound-hypertension och framhävd, fördröjande effekt på pulsen och retledning, vilka kan leda till förvärrad hjärtsvikt, eller
- MAO-hämmare (förutom selektiva MAO-B-hämmare): ökad hypotonieffekt men även risk för hypertensiv kris.

Följande läkemedel ska användas med försiktighet tillsammans med bisoprolol

- antiarytmika ur grupp I (såsom disopyramid eller kinidin): förstärkt fördröjande effekt på AV-ledning och förstärkt negativ inotropisk effekt – EKG-uppföljning och noggrann klinisk övervakning rekommenderas,
- antiarytmika ur grupp III (såsom amiodaron): förmaksledning blir långsammare,
- kalciumantagonister (dihydropyridiner): förhöjd risk för hypotension, risk för manifestering av dold hjärtsvikt,
- andra betablockerare (t.ex. ögondroppar som innehåller timolol eller betaxolol): förhöjd risk för hypotension, förhöjd risk för biverkningar av betablockerare i olika patientgrupper, såsom diabetiker,
- digitalisglykosider: långsammare puls, fördröjd AV-ledning,
- parasymptomimetika, inkluderande donepezil, takrin, neostigmin, pyridostigmin, fysostigmin och pilokarpin: fördröjd AV-ledning,
- anestesimedel: hämning av reflektorisk takykardi och förhöjd risk för hypotension (fortsatt betablockering minskar på risken för arytmier under induktion och intubering – anestesiläkaren ska informeras om patientens bisoprololbehandling),
- NSAID-läkemedel: försvagad blodtryckssänkande effekt,
- ergotalkaloider: förvärrade perifera blodcirkulationsstörningar,
- beta-adrenerga sympatomimetika (såsom isopronalin eller dobutamin): effekten av båda läkemedlen försvagas, samt
- tricykliska antidepressiva, fentiaziner, barbiturater, baklofen, amifostin och andra blodtryckssänkande medel: ökad hypotonieffekt.

Andra läkemedel som ska beaktas:

- meflokin: risk för bradykardi,
- systemiska kortikosteroider: försvagad blodtryckssänkande effekt på grund av ökad vatten- och natriumretention, samt
- insulin och orala antidiabetika: förstärkt antihyperglykemisk effekt, se även avsnitt 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter, som kan orsaka skadliga effekter under graviditeten och på fostret/ den nyfödda. Betablockerare försvagar blodflödet i placentan, vilket kan fördröja tillväxten av fostret, orsaka dess död, missfall eller tidig förlossning. Biverkningar kan uppträda hos fostret eller

den nyfödda (hypoglykemi och bradykardi). Om behandling med beta-adrenoreceptorblockerare är nödvändigt, rekommenderas användning av beta₁-selektiva betablockerare.

Bisoprolol ska endast användas av tvingande skäl under graviditet. Om bisoprololbehandling anses nödvändig, ska blodflödet i livmodern och fostrets utveckling övervakas. Om behandlingen orsakar besvär under graviditeten ska alternativ behandling övervägas. Den nyfödda ska övervakas noga. Symptom på hypoglykemi och bradykardi uppträder vanligtvis under de första tre dyggen efter födsel.

Amning

Man vet inte om bisoprolol utsöndras i människans bröstmjölk, och därför rekommenderas inte amning under bisoprololbehandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I samband med inledandet av medicineringen kan det uppträda bl.a. yrsel, huvudvärk eller trötthet, som kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Om dessa symptom uppträder, finns det skäl att undvika körning av motorfordon och andra uppgifter som kräver noggrannhet. Detta ska beaktas speciellt i början av behandlingen och när medicineringen ändras. Vanligtvis har bisoprololbehandlingen ingen inverkan på körförmågan vid god terapeutisk balans.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i samband med bisoprololanvändning hos patienter med högt blodtryck och kranskärslsjukdom. De flesta biverkningarna uppträder i början av behandlingen och lindras eller försvinner vid fortsatt behandling. De vanligaste biverkningarna är bradykardi, hypotension och yrsel.

Biverkningarnas frekvensklasser definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Psykiska störningar		Depression, sömnstörningar	Hallucinationer, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk, darrning, utmattning		Svimning
Ögon			Konjunktivit, synrubbingar, minskad utsöndring av tårvätska
Hjärtat	Förrädd hjärtsvikt	Bradykardi, störningar i AV-ledning	Bröstsmärta
Blodkärl	Perifer kyla eller domning, förrädd Raynauds syndrom eller intermittent hälsa	Ortostatisk hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Andnöd, bronkospasm (hos astmatiker och andra patienter med obstruktiv lungsjukdom)	Allergisk rinit

Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré, magont, förstoppning		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag och överkänslighetsreaktioner i huden (klåda, rodnad)	Försämring eller utbrott av psoriasis, håravfall
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet, led- och muskelsmärter, muskelkramper	
Öron och balansorgan			Nedsatt hörsel
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erektionsstörningar	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Trötthet		
Metabolism och nutrition			Hypoglykemi, förhöjda triglyceridvärden
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymvärden, hepatit

I en CIBIS II-studie (se avsnitt 5.1) som genomfördes på hjärtsviktspatienter uppträdde biverkningar i bisoprololgruppen oftast i form av bradykardi, hypotension, yrsel och utmattningsgrad. Dessa biverkningar uppträdde oftare än i kontrollgruppen till en kliniskt betydande grad.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Individuella svar varierar mycket vid överdosering, och beror på patientens underliggande sjukdomar och övrig mediciner.

Allmänna symptom på överdos av betablockerare: Bradykardi och hypotension är de vanligaste symptomen. Hypoglykemi, AV-block, retningsstörningar, kardiogen chock och asystole kan vara förknippade med en betablockerarförgiftning. EKG uppvisar vanligtvis normal QRS-tid men ett förlängt PR-intervall. Bredare QRS är associerat med massiva överdoseringar. Hjärtsvikt kan förvärras. Symptom i det centrala nervsystemet kan uppträda i form av kramper, sänkt medvetandegrad och andningsdepression. Bronkospasm uppträder oftast hos patienter med någon obstruktiv lungsjukdom.

Behandling

Behandlingens huvuddrag följer de allmänna principerna av förgiftningsbehandling: Upprepad administrering av medicinskt kol, magsköljning vid massiva överdoseringar om nödvändigt. Magsköljning behövs inte vid lindriga förgiftningar, ifall medicinskt kol kan administreras snabbt. Säkerställande av patientens övervakning, syrsättning och fria ventilation. Tillräcklig övervakning av vitala funktioner. Korrigering av hypoxi, elektrolytstörningar, syra-basjämvikt och tillräcklig rehydrering.

Behandling av eventuell hypotension, hyperkalemi och hypoglykemi. Behandling av bradykardi med atropin 0,01–0,03 mg/kg i.v., isoprenalin eller prenalteron (10 mg i.v. långsamt med 3–5 min mellanrum ad 150 mg). Bradykardi och hypotension som inte reagerar på behandling behandlas med glukagon (5–10 mg i.v. bolus, upprepat vid behov och 1–5 mg/h som fortsatt infusion) och vid behov med tillfällig pacing. Glukagon förbättrar hjärtats pumpkraft och ökar slagfrekvensen trots betablockering. Akut förvärring av hjärtsvikt: Diuretika, inotropiska medel och vasodilatatorer intravenöst.

Primär behandling av bronkospasm med nebuliserad bronkodilatator (salbutamol) eller vid behov med andra luftrörsvidgande medel (t.ex. isoprenalin eller teofyllin i.v.). Hemodialys har ingen uppenbar nytta vid bisoprololförgiftning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerare, selektiva, ATC-kod: C07AB07.

Bisoprolol är en kompetitiv, starkt beta₁-selektivt adrenerg antagonist utan partiell agonist- (ISA) eller membranstabiliserande effekt. Den har en väldigt låg affinitet för beta₂-receptorer i luftrörens och blodkärlens glatta muskler och endast en låg affinitet för beta₂-receptorerna som reglerar ämnesomsättningen. Därför förväntas terapeutiska doser av bisoprolol vanligtvis inte påverka andningsvägarnas flödesmotstånd eller beta₂-medierade metabola effekter. Beta₁-selektivitet försvagas när dosen höjs till över 20 mg, varvid bisoprolol börjar hämma även beta₂-receptorer. Genom att hämma hjärtats beta₁-receptorer minskar bisoprolol på den sympatoadrenerga aktiviteten. Detta leder till långsammare slagfrekvens och minskad slagvolym, och därigenom även minskad minutvolym. På detta sätt minskar hjärtmuskeln syreförbrukning, vilket är en önskad effekt vid behandling av belastningsutlöst bröstsmärta.

Bisoprolol sänker också reninhalten i plasma vid samtidig användning av diuretika och/eller ACE-hämmare. Perifert flödesmotstånd minskar gradvis.

I hjärtat förlängs funktionscykeln och refraktärperioden av sinusknutan på samma sätt som AV-knutans funktionella refraktärperiod och AV-ledningstiden förlängs. Negativ inotropisk effekt är lindrig. Systolisk funktion bibehålls och diastolisk funktion förbättras hos patienter med högt blodtryck som lider av vänsterkammarmhypertrofi, när kammarväggarnas massa och tjocklek minskar vid långvarigt bruk. I kliniska studier har det påvisats att en daglig dos bisoprolol på 10 mg är jämförbar med en atenolol- eller metoprololdos på 100 mg eller en propranololdos på 160 mg. Den maximala blodtryckssänkande effekten av betablockerare uppnås vanligtvis på två veckor.

2 647 patienter deltog i CIBIS II-studien. 83 % (n=2 202) patienter tillhörde NYHA III-klassen och 17 % (n=445) NYHA IV-klassen. Patienterna hade stabil, symptomatisk, systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion ≤ 35 %, baserat på undersökningar med ekokardiografi). Den totala dödligheten sjönk från 17,3 % till 11,8 % (relativ sänkning 34 %).

Det iaktogs även en minskning i mängden plötsliga dödsfall (3,6 % vs. 6,3 %, relativ minskning 44 %) och i hjärtsviktsanfall som krävde sjukhusvård (12 % vs. 17,6 %, relativ minskning 36 %).

Dessutom kunde en betydande förbättring i patienternas handlingsförmåga bevisas i enlighet med NYHA-klassificeringen. I början av bisoprololbehandlingen och i titreringsfasen uppträdde några fall av bradykardi (0,53 %), hypotension (0,23 %) och akut dekompenstation (4,97 %), men deras antal var inte högre än i placebogrupperna (0 %, 0,3 % och 6,74 %).

Under studierna förekom det i bisoprololgruppen 20 och i placebogrupperna 15 anfall som ledde till död eller funktionsnedsättning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bisoprolol är en fettlöslig betablockerare och absorberas nästan fullständigt. Dess biotillgänglighet är 90 % och förstapassagemetabolism svag. Bundenheten till plasmans proteiner är ca 30 %. Interindividuella variationer i plasmakoncentrationerna är små. Födointag påverkar inte absorptionen. Farmakokinetiken är linjär vid rekommenderade dosnivåer. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås på 1,5–2 timmar och är 20–25 ng/ml med 5 mg tabletter och 40–50 ng/ml med 10 mg tabletter. Vid kontinuerlig användning ackumuleras bisoprolol inte betydligt. Bisoprolol distribueras i de flesta vävnaderna, passerar blod-hjärnbarriären samt placenta, och dess distributionsvolym är ca 3 l/kg. Total clearance är ca 15 l/timme. Elimineringens halveringstid är 10–12 timmar, vilket möjliggör dosering en gång per dygn. Hälften av bisoprololen utsöndras oförändrad i urinen via njurarna och resten metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern, vilka också utsöndras i urinen via njurarna. Mindre än 2 % av dosen utsöndras i avföringen. CYP3A4 och CYP2D6 deltar i den oxidativa metabolismen. Den genetiska polymorfismen av CYP2D6 har ingen klinisk betydelse för elimineringen av bisoprolol. Tack vare alternativa elimineringsrutter påverkar leverenzyminduktion eller -inhibering inte elimineringen av bisoprolol betydligt.

Vid svår leversvikt fördröjs absorptionen av bisoprolol och elimineringens halveringstid förlängs ca 1,5-faldigt. Vid svår njursvikt (hemodialyspatienter) kan elimineringens halveringstid fördubblas.

I en studie var plasmakoncentrationerna av bisoprolol högre och halveringstiden längre hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA III-klassificering) jämfört med friska försökspersoner. Den högsta plasmakoncentrationen i jämviktsskedet var 64 ± 21 ng/ml med en daglig dos på 10 mg, och halveringstiden är 17 ± 5 timmar.

Det finns ingen information om farmakokinetiken av bisoprolol hos patienter med kronisk hjärtsvikt och försvagad lever- eller njurfunktion. Särskild försiktighet ska iakttas vid behandlingen av dessa patienter när dosen titreras upp.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken av bisoprolol hos barn är inte känd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier har inga kliniskt betydande eller icke-reversibla organskador framkommit. Bisoprolol påverkar inte fertiliteten och är inte en mutagen, karcinogen eller teratogen förening.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kalciumvätefosfatdihydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Stärkelse, pregelatiniserad
Krosopovidon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Makrogol 400
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-/PE-/PVDC-/Al-blistarförpackning; 30 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

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg tablett: 15606
10 mg tablett: 15607

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.12.2000
Datum för den senaste förnyelsen: 24.9.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.7.2020