

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol Orion 2,5 mg tabletit

Bisoprolol Orion 5 mg tabletit

Bisoprolol Orion 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg bisoprololifumaraattia.

Yksi tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia.

Yksi tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

2,5 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

5 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

10 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta

Kroonista sydämen vajaatoimintaa hoidetaan tavallisesti ACE:n estäjällä (tai angiotensiinireseptorin salpaajalla, jos potilas ei siedä ACE:n estäjiä), beetasalpaajalla, diureeteilla ja sopivissa tilanteissa sydänglykosideilla. Potilaan tilan on oltava vakaa (ei akuuttia vajaatoimintaa), kun bisoprololihoito aloitetaan.

Hoitavalla lääkäriellä olisi suositeltavaa olla kokemusta kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidosta.

Titrausvaiheen aikana tai sen jälkeen voi ilmetä sydämen vajaatoiminnan ohimenevää pahenemista,

hypotensiota tai bradykardiaa.

Annoksen titraaminen

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa käytettävä bisoprololiannos on titrattava. Bisoprololihoito aloitetaan suurentamalla annosta asteittain seuraavasti:

- 1,25 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan. Jos annos on hyvin siedetty, suurena annokseen
- 2,5 mg kerran vuorokaudessa toisen viikon ajan. Jos annos on hyvin siedetty, suurena annokseen
- 3,75 mg kerran vuorokaudessa kolmannen viikon ajan. Jos annos on hyvin siedetty, suurena annokseen
- 5 mg kerran vuorokaudessa neljän seuraavan viikon ajan. Jos annos on hyvin siedetty, suurena annokseen
- 7,5 mg kerran vuorokaudessa neljän seuraavan viikon ajan. Jos annos on hyvin siedetty, suurena annokseen
- 10 mg kerran vuorokaudessa ylläpitohoitona.

Suosittelun enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

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

Hoidon muuttaminen

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

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

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

Hoidon mahdollinen lopetus suositellaan tehtäväksi annosta asteittain pienentämällä, koska hoidon lopettaminen kerralla voi aiheuttaa potilaan tilan akuutin heikkenemisen.

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito on yleensä pitkäkestoista.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa. Hoito suositellaan aloitettavaksi pienimmällä mahdollisella annoksella.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska kokemuksia bisoprololihoidosta tämänikäisille ei ole.

Verenpainetauti ja rasisrintakipu

Tavallinen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Suositeltu enimmäisannos on 20 mg/vrk. Iskeemistä sydänsairautta sairastavan hoito suositellaan lopetettavaksi asteittain 1–2 viikon aikana. Joillekin potilaille voi riittää 5 mg/vrk.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Silloin kun potilaalla on terminaalivaiheen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai maksan vajaatoiminta, bisoprololin enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei normaalisti tarvitse muuttaa, mutta joillekin potilaille voi riittää 5 mg/vrk. Muiden aikuispotilaiden annostusta on ehkä pienennettävä, jos heillä on vaikea munuaisten tai maksan toimintahäiriö.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska kokemuksia bisoprololihoidosta tämänikäisille ei ole.

Antotapa

Suun kautta.

Bisoprololitabletit otetaan aamulla. Tabletit voi ottaa ruoan kanssa. Tabletit niellään nesteen kera, eikä niitä saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hoitamaton, akuutti tai kompensoimaton sydämen vajaatoiminta, joka vaatii laskimonsisäistä inotrooppista tukihoitoa (ks. kohta 4.4)
- kardiogeeninen sokki
- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (jos ei ole sydämentahdistinta)
- sairas sinus -oireyhtymä
- sinus-eteiskatkos
- bradykardia, jossa syke on alle 60/min ennen hoidon aloittamista
- hypotensio (systolinen verenpaine alle 100 mmHg)
- vaikea keuhkoastma tai vaikea krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- alaraajojen tukkivan valtimotaudin myöhäisvaihe ja Raynaud'n oireyhtymä
- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava bisoprololin käytössä seuraavissa tiloissa:

- stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta (bisoprololihoito on käyttöaiheinen hoidon alussa tehtävän annostitruuksen jälkeen)
- bronkospasmi (keuhkoastma, obstruktiivinen hengitystiesairaus)
- diabetes, jossa verensokeriarvojen vaihtelu on suurta; hypoglykemian oireet saattavat peittyä tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito
- ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos
- Prinzmetalin angina

- alaraajojen tukkiva valtimotauti (vaivat voivat voimistua etenkin hoitoa aloitettaessa)
- yleisanestesia.

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

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

- insuliinihoitoa vaativa diabetes (tyypin I diabetes)
- munuaisten vaikea vajaatoiminta (seerumin kreatiniini >300 mikromol/l)
- maksan vaikea vajaatoiminta
- restriktiivinen sydänlihassairaus
- synnynnäinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä elimellinen läppävika
- sydäninfarkti viimeisen 3 kk:n aikana.

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

Jos potilaalla on mahdollisesti oireinen keuhkoastma tai muu krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, bisoprololihoitoon on yhdistettävä samanaikainen keuhkoputkia laajentava hoito. Astmapotilaiden hengitysteiden virtausvastus voi toisinaan kasvaa, jolloin beeta₂-stimulanttien annosta on ehkä suurennettava.

Muiden beetasalpaajien tavoin bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että voimistaa anafylaktisten reaktioiden vaikeusastetta. Adrenaliinihoidon vaikutus ei ole aina odotetunlainen.

Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut psoriaasia, beetasalpaaja (esim. bisoprololia) saa määrätä vasta huolellisen hyöty–riskiarvion jälkeen.

Bisoprololihoito voi peittää tyreotoksikoosin oireet.

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Bisoprololihoitoa aloitettaessa potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti. Katso annostus ja antotapa kohdasta 4.2.

Bisoprololihoitoa ei saa lopettaa yhtäkkiä, jollei se ole selvästi tarpeen. Katso lisätietoja kohdasta 4.2.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

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

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

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

Yhdistelmät, joiden käytössä on oltava erityisen varovainen

Kalsiuminestäjät, kuten dihydropyridiinijohdokset, joilla on negatiivinen inotrooppinen vaikutus (esim. nifedipiini): Nifedipiini vähentää sydänlihaksen supistuvuutta vaikuttamalla kalsiumin määrään. Nifedipiinin ja beetasalpaajan samanaikainen käyttö beetasalpaajahoitoa saavalle potilaalle voi suurentaa hypotension ja kammioiden pumppaustoiminnan heikkenemisen vaaraa. Tämä voi aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan potilaalle, jolla se on ollut latentti. Nifedipiinin negatiivinen inotrooppinen vaikutus voi nopeuttaa sydämen vajaatoiminnan kehittymistä tai pahentaa vajaatoimintaa.

Dihydropyridiinityyppiset kalsiuminestäjät, kuten felodipiini ja amlodipiini: Samanaikainen käyttö voi suurentaa hypotension vaaraa. Sydämen vajaatoimintapotilailla kammioiden pumppaustoiminta voi heikentyä entisestään.

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

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

Parasympatomimeetit: samanaikainen käyttö voi hidastaa eteis-kammiojohtumista ja suurentaa bradykardian vaaraa.

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

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

Digitalisglykosidit: syketaajuuden harveneminen, eteis-kammiojohtumisen hidastuminen.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet): tulehduskipulääkkeet voivat vähentää bisoprololin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

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

Sekä beeta- että alfa-adrenoseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini):

Yhteiskäyttö bisoprololin kanssa voi tuoda esiin näiden lääkeaineiden verisuonia supistavan vaikutuksen, joka välittyy alfa-adrenoseptoreiden kautta. Tällöin verenpaine nousee ja katkokävely pahenee. Näiden yhteisvaikutusten ilmenemistä pidetään todennäköisempänä epäselektiivisiä beetasalpaajia käytettäessä. Allergisten reaktioiden hoitoon voidaan tarvita suuria adrenaliiniannoksia.

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

Moksisylaatti: voi aiheuttaa vaikeaa posturaalista hypertensiota.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää vasta huolellisen harkinnan jälkeen

Meflokiini: bradykardian vaaran suureneminen.

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

Ergotamiinijohdokset: ääreisverenkiertohäiriöiden paheneminen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, joista voi olla haittaa raskaudelle ja sikiölle/vastasyntyneelle. Beetasalpaajat heikentävät veren läpivirtausta istukassa, mihin on yhdistetty kasvuvuiveitä, sikiökuolemia, keskenmenoja ja synnytyksen ennen aikaistumista. Haittavaikutuksia (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voi ilmetä sekä sikiöillä että vastasyntyneillä. Jos beetasalpaajahoido on välttämätön, suositellaan beeta₁-selektiivisiä salpaajia.

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

Imetys

Bisoprololin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Siksi imetystä bisoprololin käytön aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bisoprololitableteilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sepelvaltimotautipotilaille tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei heikentänyt ajokykyä. Koska reaktiot lääkkeelle vaihtelevat yksilöittäin, ajokyky tai koneiden käyttökyky voi heikentyä. Tämä on huomioitava erityisesti hoitoa aloitettaessa, lääkitystä muutettaessa ja alkoholia nautittaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten ilmaantuvuutta kuvataan seuraavin termein:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
 Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

| | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
|--|---------------|--|---|---|--|
| Psyykkiset häiriöt | | | Unihäiriöt, masennus | Painajaiset, aistiharhat | |
| Hermosto | | Heitehuimaus, päänsärky | | Pyörtyminen | |
| Silmät | | | | Kyynelerityksen väheneminen (huomioitava, jos potilas käyttää piilolinsejä) | Sidekalvotulehdus |
| Kuulo ja tasapainoelin | | | | Kuulon heikkeneminen | |
| Sydän | Bradykardia | Sydämen vajaatoiminnan paheneminen | Eteis-kammiojohtumisen häiriöt | | |
| Verisuonisto | | Raajojen kylmyys tai tunnottomuus, hypotensio | Ortostaattinen hypotensio | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Bronkospasmi potilaalla, jolla on keuhkoastma tai jolla on ollut obstruktiivinen hengitystiesairaus | Allerginen nuha | |
| Ruoansulatuselimistö | | Ruoansulatuselimistön vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus | | | |
| Maksa ja sappi | | | | Maksatulehdus | |
| Iho ja ihonalainen kudosis | | | | Yliherkkyysreaktiot (kutina, punehtuminen, ihottuma) | Beetasalpaajat saattavat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasin kaltaista ihottumaa, hiustenlähtö |
| Luusto, lihakset ja sidekudosis | | | Lihashyökköus ja krampit | | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | | | Erektiohäiriöt | |

| | | | | | |
|--|--|-----------------------|--|--|--|
| Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Voimattomuus, uupumus | | | |
| Tutkimukset | | | | Triglyseridi- ja maksa-arvojen (ALAT, ASAT) kohoaminen | |

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

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

Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos: Potilaan tilan huolellinen tarkkailu. Isoprenaliini-infuusio tai sydämentahdistimen asennus laskimoteitse.

Sydämen vajaatoiminnan äkillinen paheneminen: diureetteja, inotrooppisia lääkkeitä ja vasodilataattoreita laskimoon.

Bronkospasmi: keuhkoputkia laajentava hoito, kuten isoprenaliini, beeta₂-sympatomimeetit ja/tai aminofylliini.

Hypoglykemia: glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

CIBIS II -tutkimukseen osallistui 2 647 potilasta, joista 83 % (n = 2 202) kuului NYHA III -luokkaan ja 17 % (n = 445) NYHA IV -luokkaan. Potilailla oli oireinen ja stabiili systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio ≤ 35 % kaikukardiografian perusteella). Kokonaiskuolleisuus pieneni 17,3 %:sta 11,8 %:iin (suhteellinen pienenemä 34 %). Myös äkkikuolemat (3,6 % vs. 6,3 %; suhteellinen pienenemä 44 %) ja sairaalahoitoa vaatineet sydämen vajaatoimintakohtaukset (12 % vs. 17,6 %; suhteellinen pienenemä 36 %) vähenivät. Lisäksi osoitettiin, että potilaiden NYHA-luokituksen mukainen toimintakyky parani merkittävästi. Bisoprololihoitoa aloitettaessa ja annosta titrattaessa ilmeni sairaalahoitoa vaatinutta bradykardiaa (0,53 %), hypotensiota (0,23 %) ja akuuttia dekompensoitua (4,97 %), mutta näiden tapausten määrät olivat samaa luokkaa kuin lumelääkeryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Koko tutkimusaikana ilmeni kuolemaan johtaneita tai toimintakykyä heikentäneitä aivohalvauksia bisoprololiryhmässä 20 ja lumelääkeryhmässä 15.

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

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

Bisoprololia on käytetty jo verenpainetaudin ja rasisurintakivun hoitoon. Muiden beeta₁-salpaajien tavoin myöskään bisoprololin vaikutusmekanismi kohonneen verenpaineen hoidossa ei ole selvä. Bisoprololin tiedetään kuitenkin pienentävän plasman reniinipitoisuutta huomattavasti.

Bisoprololin lyhykestoinen anto sepelvaltimotautipotilaille, joilla ei ole kroonista sydämen vajaatoimintaa, harventaa syketaajuutta ja pienentää sydämen iskutilavuutta ja sen myötä sydämen minuuttitulavuutta ja hapenkulutusta. Bisoprololin pitkäaikainen anto vähentää perifeeristä vastusta, joka on ennen hoitoa tavallista suurempi. Bisoprololi siis poistaa tai vähentää oireita tehokkaasti.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annetun ja elimistöön imeytyneen bisoprololin biologinen hyötyosuus on noin 90 %. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on noin 30 %. Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg.

Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h. Puoliintumisaika plasmassa on 10–12 tuntia, joten kerran vuorokaudessa otetun bisoprololin vaikutus kestää 24 tuntia. Bisoprololi erittyy elimistöä kahta reittiä: 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät munuaisteitse. Loput 50 % erittyy munuaisteitse muuttumattomana. Koska bisoprololi eliminoituu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Bisoprololin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu stabiilia kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Bisoprololin kinetiikka on lineaarista eikä riipu potilaan iästä.

Bisoprololin pitoisuus plasmassa on suurempi ja puoliintumisaika pidempi kroonista sydämen vajaatoimintaa (NYHA III) sairastavilla kuin terveillä tutkittavilla. Kun annos on 10 mg/vrk, enimmäispitoisuus plasmassa on steady state -vaiheessa 64 ± 21 ng/ml ja puoliintumisaika on 17 ± 5 h.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2,5 mg: 2 vuotta
5 mg ja 10 mg: 3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Valkoinen, PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus.
Pakkaus koot: 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2,5 mg: 28520
5 mg: 28521
10 mg: 28522

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.1.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.4.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol Orion 2,5 mg tabletter
Bisoprolol Orion 5 mg tabletter
Bisoprolol Orion 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2,5 mg bisoprololfumarat
Varje tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat
Varje tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

2,5 mg: vita/naturvita, runda bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan
5 mg: vita/naturvita, runda bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan
10 mg: vita/naturvita, runda bikonvexa tabletter med en brytskåra på ena sidan

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- stabil kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion som tillägg till ACE-hämmare och diuretika och vid behov hjärtglykosider (för ytterligare information se avsnitt 5.1)
- stabil kronisk angina pectoris
- essentiell hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Stabil kronisk hjärtsvikt

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 van att behandla kronisk hjärtsvikt.

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

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 samtida läkemedel. Det kan också vara nödvändigt att tillfälligt minska dosen bisoprolol eller att överväga att sätta ut läkemedlet.

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

Om utsättande 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.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs. Det rekommenderas att behandlingen ska startas med lägsta möjliga dos.

Barn och ungdomar

Det finns ingen erfarenhet av behandling med bisoprolol hos barn och ungdomar. Användning hos barn kan därför inte rekommenderas.

Hypertoni och angina pectoris

Den vanliga dosen är 10 mg en gång per dag och den maximala rekommenderade dygnsdosen är 20 mg per dag. Hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom rekommenderas att utsättande av behandlingen ska ske gradvis över 1-2 veckor. Till vissa patienter kan 5 mg per dag vara tillräckligt.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Bland patienter med en gravt nedsatt njurfunktion (creatinin clearance < 20 ml/min) eller gravt nedsatt leverfunktion bör dosen inte överstiga 10 mg bisoprolol en gång per dag.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs vanligtvis, men 5 mg per dag kan vara tillräckligt hos vissa patienter. Som bland andra vuxna kan dosen behöva justeras i fall njurfunktion eller leverfunktion är gravt nedsatt.

Barn och ungdomar

Det finns ingen erfarenhet av behandling med bisoprolol hos barn. Användning hos barn kan därför inte rekommenderas.

Administreringssätt

Oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- obehandlad, akut eller obehandlad hjärtsvikt där i.v. inotrop terapi är nödvändig (se avsnitt 4.4.)
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block (utan pacemaker)
- sick-sinus-syndrom
- sinoatriellt block
- bradykardi med mindre än 60 slag/min före behandlingsstart
- hypotoni (systoliskt blodtryck lägre än 100 mm Hg)
- svår bronkialastma och svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- sena stadier av perifer arteriell ocklusiv sjukdom och Raynauds syndrom
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4.)
- metabolisk acidosis

4.4 Varningar och försiktighet

Bisoprolol bör användas med försiktighet vid:

- Stabil kronisk hjärtsvikt (behandling med bisoprolol är indicerat efter den initiala titreringsfasen)
- bronkialspasm (bronkialastma, obstruktiva luftvägssjukdomar)
- diabetes mellitus med stora svängningar i blodglukosvärden då symtom på hypoglykemi kan maskeras
- strikt fasta
- pågående desensibiliseringsterapi
- första gradens AV-block
- Prinzmetals angina
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom (besvär kan intensifieras speciellt i början av terapin)
- 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 innan narkos.

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

- insulinbehandlad diabetes mellitus (typ I)
- gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 300 mikromol/liter)
- gravt nedsatt leverfunktion
- restriktiv kardiomyopati
- medfödd hjärtsjukdom
- hemodynamiskt signifikant klaffsjukdom
- hjärtinfarkt inom 3 månader

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.

Vid bronkialastma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, vilka kan ge symtom, bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. I enstaka fall kan en ökad obstruktion inträffa hos astmapatienter, varför dosen av beta₂-stimulerare kan behöva höjas.

Liksom andra betablockerare kan bisoprolol öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden vid anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.

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

Behandling med bisoprolol kan maskera symtom på tyreotoxikos.

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

Påbörjande av behandling med bisoprolol kräver regelbunden övervakning. Dosering och administreringsätt anges i avsnitt 4.2.

Bisoprololbehandling bör inte upphöra abrupt om inte det är klart indicerat. För mer information se avsnitt 4.2.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, det vill säga i huvudsak ”natriumfria”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ej rekommenderade kombinationer

Kalciumantagonister av verapamil-typ och i mindre utsträckning av diltiazem-typ:

Negativ inverkan på kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som behandlas med beta-blockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.

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 liknande (t.ex. metyldopa, moxonodin, rilmenidin):

Samtidig användning av centralverkande antihypertensiva läkemedel kan förvärra hjärtsvikt genom en sänkning av den centrala sympatiska tonusen (sänkning av hjärtfrekvens och hjärtminutvolym, vasodilatation). Abrupt utsättning, i synnerhet om det sker före utsättning av beta-blockerare, kan öka risken för ”rebound hypertoni”.

Kombinationer som ska användas med försiktighet

Kalciumantagonister såsom dihydropyridin-derivat med negativ inotrop effekt (t.ex. nifedipin):

Nifedipin minskar myokardiets kontraktilitet genom att påverka mängden kalcium. Samtidig användning av nifedipin och beta-blockerare kan öka risken för hypoteni och risken för minskning av kammarpumpsfunktionen med eventuell utveckling av hjärtsvikt hos patienter med latent hjärtinsufficiens. Negativ inotropism av nifedipin kan utlösa eller förvärra hjärtsvikt.

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 beta-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:

Intensifiering av blodsockersänkande effekt. Blockering av beta-adrenoreceptorer kan dölja symtom av hypoglykemi.

Narkosmedel:

Dämpning av reflex takyardi 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.

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

Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda medlen.

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

Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels alfa-adrenoceptor-medierade vasokonstriktionseffekter och leda till blodtrycksökning och förvärrad claudicatio intermittens. Sådana interaktioner anses mer sannolika med icke-selektiva beta-blockerare. Högre doser av adrenalin kan behövas för behandling av allergiska reaktioner.

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

Moxisylat:

Kombinationen kan möjligen orsaka svår postural hypertoni.

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.

Ergotaminderivat:

Försämring av perifera cirkulationsstörningar.

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 beta₁-selektiva adrenoreceptorblockerare användas.

Bisoprolol bör användas under graviditet endast då behandling är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig, skall det uteroplacental blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditet eller foster uppstår skall alternativ behandling övervägas. Det nyfödda barnet skall övervakas noga. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer vanligtvis inom de första 3 dagarna.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bisoprolol har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I en studie på patienter med kranskärlsjukdom försämrade inte bisoprolol förmågan att köra bil. Emellertid kan individuella variationer när det gäller reaktion på bisoprolol förekomma, och förmågan att köra bil eller använda maskiner kan möjligen försämrats. Detta skall tas i beaktande speciellt vid behandlingens start och vid förändring av medicinering, 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 ($\geq 1/100, < 1/10$)

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

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

Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

| | Mycket vanlig | Vanlig | Mindre vanlig | Sällsynt | Mycket sällsynt |
|-------------------------------------|---------------|------------------|----------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| Psykiska störningar: | | | Sömnstörningar, depression | Mardrömmar, hallucinationer | |
| Centrala och perifera nervsystemet: | | Yrsel, huvudvärk | | Synkope | |
| Ögon: | | | | Försämrat tårflöde (bör beaktas om) | Konjunktivit |

| | | | | | |
|--|------------|---|--|--|---|
| | | | | patienten bär kontaktlinser) | |
| Öron och balansorgan: | | | | Hörselnedsättning | |
| Hjärtat: | Bradykardi | Förvärrad hjärtsvikt | AV-överledningsstörningar | | |
| Blodkärl: | | Känsla av kyla eller domning i ben och armar, hypotoni | Ortostatisk hypotension | | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: | | | Bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller anamnes med obstruktiv sjukdom i andningsvägarna | Allergisk rinit | |
| Magtarmkanalen: | | Mag-tarmbesvär som illamående, kräkningar, diarré, förstoppning | | | |
| Lever och gallvägar: | | | | Hepatit | |
| Hud och subkutan vävnad: | | | | Overkänslighetsreaktioner (klåda, rodnad, utslag). | Beta-blockerare kan provocera eller förvärra psoriasis eller inducera psoriasisliknande utslag, alopecia. |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv: | | | Muskelsvaghet och kramper | | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel: | | | | Potensstörningar | |
| Allmänna symtom: | | Asteni, trötthet | | | |
| Undersökningar: | | | | Förhöjda triglycerider, förhöjda leverenzym (ALAT, ASAT) | |

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 via:

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

4.9 Överdoser

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.

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 införande av transvenös 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: Beta-receptorblockerande medel, beta-receptorblockerare, selektiva
ATC-kod: C07AB07

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-selektiviteten hos bisoprolol sträcker sig utanför det terapeutiska dosintervallet.

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 fordrade 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 dekompensation (4,97 %), men dessa var inte vanligare än i placebogrupperna (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antal fatala och invalidiserande strokes under den totala studietiden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogrupperna.

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 angiotensinreceptor-blockerare. Patienterna behandlades med en kombination av bisoprolol och enalapril under 6 till 24 månader efter en inledande 6-månaders behandling 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. Som för andra beta-1-blockerande medel, är verkningsmekanismen inte känd vid hypertoni, men det är känt att bisoprolol markant minskar plasma renin-nivåerna.

Vid akut administrering till patienter med kranskärslsjukdom utan kronisk hjärtsvikt, minskar bisoprolol hjärtfrekvensen och slagvolymen och därmed hjärtminutvolymen och hjärtats syrekonsumention. Vid kronisk administrering minskar den initialt höjda perifera resistensen. Därmed kan bisoprolol effektivt eliminera eller reducera symtomen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Bisoprolol absorberas med en biotillgänglighet på ca 90 % efter peroral tillförelse. Plasmaproteinbindningen av bisoprolol är cirka 30 %. Distributionsvolymen är 3,5 l/kg. Totala clearance är ca 15 l/timme. Halveringstiden i plasma på 10-12 timmar ger 24 timmars effekt efter doseringen en gång per dag. Bisoprolol utsöndras från kroppen på två sätt. 50 % metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern och utsöndras sedan via njurarna. Återstående 50 % utsöndras oförändrade genom njurarna. Eftersom elimineringen sker till lika stor del via njurarna och levern behövs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Farmakokinetiken hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt som dessutom har nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats.

Bisoprolol följer en linjär kinetik oberoende av ålder.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III) är plasmanivåerna av bisoprolol högre och halveringstiden längre än hos 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

Gångse studier avseende allmän toxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet indikerar inte några särskilda risker för människa. 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

Mikrokristallin cellulosa
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Kroskarmellosnatrium
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2,5 mg: 2 år
5 mg och 10 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av vit PVC/PVDC/aluminium.
Förpackningsstorlekar 20, 21, 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.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 28520
5 mg: 28521
10 mg: 28522

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.1.2012
Datum för den senaste förnyelsen: 9.4.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.7.2020