

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 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 kardiiovaskulaarinen 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
- tyyppi 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 analgesialääkityksen tulee olla tietoinen bisoprololilääkityksestä, 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 piilolinssien käyttävien potilaiden syytä tietää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bisoprololin kanssa vasta-aiheiset 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 verenpaineseen,
- 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 (beetasalpauksen jatkaminen vähentää rytmihäiriöriskiä induktion ja intubaation aikana - anestesia-lääkärille on ilmoitettava potilaan bisoprololihoitosta),
- tulehduskipulääkkeet: verenpainetta alentavan tehon heikkeneminen,
- ergotalkakolidit: perifeeristen verenkiertohäiriöiden paheneminen,
- beeta-adrenergiset sympatomimeetit (kuten isopronaliini tai dobutamiini): teho heikkenee kummaltakin lääkkeitä, 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-

adrenoreseptorisalpaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta₁-selektiivisiä beetasalpaajia.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö 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	Ääreisosien 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

Ruuan sulatus-elimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut, ummetus		
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma ja ihon yliherkkyysreaktiot (kutina, punoitus)	Psoriaasin paheneminen tai puhkeaminen, hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashyökköus, 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. Terveystenhuollon 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 ahtauttava keuhkosairaus.

Hoito

Hoidon pääpiirteet seuraavat myrkytysten yleisiä hoito-ohjeita: Lääkehiilen anto toistetusti, 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-emästasapainon korjaaminen 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 tietävästi hyötyä bisoprololimykytyksessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Bisoprololi on kompetitiivinen, voimakkaasti beeta₁-selektiivinen adrenerginen antagonistin 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 minuuttitilavuutta. 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 merkitsevä potilaiden toimintakyvyn paraneminen NYHA-luokituksen mukaan voitiin todistaa. Bisoprololihoito alussa ja titrausvaiheessa esiintyi muutamia bradykardia (0,53 %), hypotensio (0,23 %) ja akuutteja dekompensoitautapauksia (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/min. 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 pakkauskoot

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 Oyj
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

10.2.2015