

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoproact 2,5 mg tabletti
Bisoproact 5 mg tabletti
Bisoproact 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Bisoproact 2,5 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 2,5 mg bisoprololifumaraattia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 68 mg laktoosimonohydraattia.
Bisoproact 5 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 136 mg laktoosimonohydraattia.
Bisoproact 10 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 131 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Bisoproact 2,5 mg tabletti: Valkoinen, pitkänomainen, päällystämätön tabletti. Jakouurre tabletin molemmilla puolilla. Tabletissa merkinnät BI ja 2,5.

Bisoproact 5 mg tabletti: Vaaleankeltainen, täplikäs, pyöreä, kupera, päällystämätön tabletti. Jakouurre tabletin toisella puolella. Tabletissa merkinnät BI ja 5.

Bisoproact 10 mg tabletti: Beige, täplikäs, pyöreä, kupera, päällystämätön tabletti. Jakouurre tabletin toisella puolella. Tabletissa merkinnät BI ja 10.

Tabletit voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan (CHF) normaaliin hoitoon kuuluvat ACE:n estäjä (tai angiotensiinireseptorin salpaaja, jos ACE:n estäjät eivät sovi), beetasalpaaja, diureetti ja tarvittaessa sydänglykosidi. Potilaiden tilan on oltava stabiili (ei akuuttia vajaatoimintaa), kun bisoprololihoitoa aloitetaan.

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

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

Titrausvaihe

Kroonisen, stabiilin sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito edellyttää titrausvaihetta.

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

Suosittelun enimmäisannos on 10 mg kerran päivässä.

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

Hoidon muuttaminen

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

Jos esiintyy tilapäistä sydämen vajaatoiminnan pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa, on suositeltavaa harkita uudelleen muun samanaikaisen lääkityksen annostusta. Voi myös olla tarpeen pienentää tilapäisesti bisoprololin annosta tai harkita hoidon lopettamista. Bisoprololihoitoon uudelleen aloittamista ja/tai titraamista ylöspäin tulisi harkita aina, kun potilaan tila jälleen on vakiintunut. Jos hoito aiotaan lopettaa, annoksen asteittainen pienentäminen on suositeltavaa, sillä äkillinen käytön lopettaminen voi johtaa potilaan tilan akuuttiin huononemiseen.

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito bisoprololilla on yleensä pitkäaikaishoitoa.

Antotapa

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

Erytisryhmät

Munuaisten tai maksan heikentynyt toiminta

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

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei yleensä ole tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä lapsille ei ole kokemusta, ja siksi sitä ei voida suositella lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Bisoprololia ei saa antaa potilaille, joilla on:

- akuutti sydämen vajaatoiminta, tai sydämen vajaatoiminnan dekompensointi, joka vaatii laskimonsisäistä inotropista hoitoa
- sydänperäinen sokki
- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos
- sairas sinus –oireyhtymä
- sinus-eteiskatkos
- bradykardia
- hypotensio
- vaikea astma tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- myöhäisvaiheen ahtaava valtimonkovetustauti tai vaikea Raynaud'n oireyhtymä
- hoitamaton feokromosytooma (katso kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Stabiiliin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito on aloitettava titrausvaiheella (ks. kohta 4.2).

Erityisesti jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus, bisoprololihoitoa ei pidä lopettaa äkillisesti, ellei se ole todella välttämätöntä. Käytön äkillinen lopettaminen voi johtaa potilaan tilan huononemiseen (ks. kohta 4.2).

Varotoimet

Bisoprololilääkityksen aloittaminen ja lopettaminen stabiiliin, kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa edellyttää säännöllistä seurantaa. Annostelu ja antotapa on kuvattu kohdassa 4.2.

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

- insuliiniriippuvainen diabetes mellitus (I-tyyppi)
- vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- vaikeasti heikentynyt maksan toiminta
- restriktiivinen sydänlihassairaus
- synnynnäinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä sydämen läppävika
- sydäninfarkti viimeisen 3 kuukauden aikana.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä bisoprololia seuraavien tilojen yhteydessä:

- diabetes mellitus, jos verensokeri vaihtelee paljon. Hypoglykemian oireet (esim. takykardia, sydämentykytys tai hikoilu) saattavat peittyä.
- tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito Muiden beetasalpaajien tavoin myös bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että anafylaktisten reaktioiden voimakkuutta. Adrenaliinihoito ei aina anna odotettua terapeuttista vaikutusta.
- ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos
- Prinzmetalin angina
- perifeeristen valtimoiden ahtautuminen. Oireiden voimistumista voi tapahtua varsinkin hoidon alkuvaiheessa.

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

Bisoprololihoito voi peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireita.

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Beetasalpaajat vähentävät rytmihäiriöiden ja sydänlihaksen hapenpuutteen esiintymistä yleisanestesian induktion ja intuboinnin aikana sekä leikkauksen jälkeen. Nykyisten suositusten mukaan beetasalpaajahoitoa ei tarvitse keskeyttää leikkauksen vuoksi. Anestesia-lääkärin pitää kuitenkin tietää beetasalpaajalääkityksestä mahdollisten interaktioiden varalta, joita voivat olla bradyarytmia, reflektorisen takykardian heikentyminen ja alentunut kyky kompensoida verenhukkaa reflektorisesti. Jos beetasalpaajahoito katsotaan tarpeelliseksi keskeyttää ennen leikkausta, pitää se tehdä annosta asteittain alentamalla siten, että hoito on keskeytetty viimeistään 48 tuntia ennen anestesiaa.

Astman tai muun oireita aiheuttavan ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä keuhkoputkia laajentavaa hoitoa tulee antaa yhtä aikaa bisoprololihoidon kanssa. Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastusta saattaa esiintyä astmaattisilla potilailla ja siksi saattaa olla syytä lisätä beeta₂-stimulanttien annostusta.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella

Luokan I rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, disopyramidi, lidokaiini, fenytoiini, flekainidi, propafenoni):

Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus lisääntyä.

Verapamiilitypin ja vähäisemmässä määrin diltiatseemityypin kalsiuminsalpaajat:

Negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtuvuuteen. Verapamiilin laskimonsisäinen anto beetasalpaajahoitoa saaville potilaille voi johtaa voimakkaaseen hypotensioon ja eteis-kammiokatkokseen.

Keskushermostoon vaikuttavat verenpainetta alentavat valmisteet (esim. klonidiini, metyylidopa, moksonodiini, rilmenidiini):

Keskushermostoon vaikuttavien verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi heikentää sentraalista sympatikotoniaa ja johtaa syketaajuuden sekä minuuttivolyymien pienenemiseen ja vasodilataatioon. Hoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin jos se tehdään ennen bisoprololihoidon keskeyttämistä voi lisätä rebound-hypertension riskiä.

Yhdistelmät, joita on käytettävä varoen varoen

Dihydropyridiinityyppiset kalsiuminsalpaajat (esim. felodipiini ja amlodipiini):

Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on mahdollista, että kammion pumppauskyky heikkenee.

Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni):

Vaikutus eteisjohtumiseen saattaa voimistua.

Parasympatomimeetit:

Samanaikainen käyttö voi pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa ja suurentaa bradykardian riskiä.

Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (esim. glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat) voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet:

Verensokeria laskevan vaikutuksen voimistuminen. Beeta-adrenoreseptorien salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireet.

Anestesia-aineet:

Reflektorisen takykardian heikentyminen ja hypotension riskin kasvaminen (tarkempia tietoja yleisanestesiasta, ks. kohta 4.4).

Digitalisglykosidit:

Eteis-kammiojohtumisen hidastuminen, sydämen sykkeen hidastuminen.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit):

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää bisoprololin hypotensiivistä vaikutusta.

Beetasympatomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini):

Kun lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, molempien lääkkeiden vaikutuksen heikkeneminen on mahdollista.

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

Näiden lääkkeiden alfa-adrenoreseptorivälitteinen verisuonia supistava vaikutus voi paljastua käytettäessä lääkkeitä samanaikaisesti bisoprololin kanssa. Tämä voi johtaa verenpaineen nousuun ja pahentaa katkokävelyä. Nämä haittavaikutukset ovat todennäköisempiä ei-selektiivisten beetasalpaajien kanssa.

Verenpainelääkkeiden ja muiden lääkkeiden, joilla on verenpainetta alentava vaikutus, samanaikainen anto (esim. trisykliset antidepressantit, barbituraatit, fenotiatsiinit) voi lisätä hypotension riskiä.

Yhdistelmät, joita on käytettävä harkiten

Meflokiini:

Lisääntynyt bradykardian riski.

Monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO B:n estäjät):

Beetasalpaajan verenpainetta alentava vaikutus voimistuu, mutta myös hypertensiivinen kriisi on mahdollinen.

Rifampisiini:

Vähäinen bisoprololin puoliintumisajan lyheneminen mahdollista maksan lääkemetaaboliaan osallistuvien entsyymien induktion vuoksi. Tavallisesti annosta ei tarvitse muuttaa.

Ergotamiinijohdokset:

Ääreisverenkiertohäiriöiden paheneminen.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja sikiölle/vastasyntyneelle. Beeta-adrenoreseptorisalpaajat heikentävät istukan verenvirtausta, mikä voi aiheuttaa sikiön kasvun hidastumista, sikiön kuoleman, keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen. Haittavaikutuksia voi ilmetä sikiössä tai vastasyntyneessä (esim. hypoglykemia ja bradykardia). Jos beeta-adrenoreseptorisalpaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta₁-selektiivisiä salpaajia.

Bisoprololia ei pidä käyttää raskauden aikana muutoin kuin selkeästi välttämättömissä tapauksissa. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, uteroplasentaalista verenvirtausta ja sikiön kehitystä on seurattava. Jos haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiöön ilmenee, on harkittava vaihtoehtoista lääkehoitoa. Vastasyntynyttä on seurattava tarkoin. Hypoglykemian ja bradykardian oireet tulevat yleensä esiin ensimmäisten kolmen elinpäivän aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lääke äidinmaitoon tai onko bisoprololi turvallista imeväisille. Siksi imetystä bisoprololihoitoa aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

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

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

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

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$)

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinaiset: unihäiriöt, masentuneisuus

Harvinaiset: painajaiset, hallusinaatiot

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, päänsärky

Harvinaiset: synkopee

Silmät:

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

Hyvin harvinaiset: sidekalvotulehdus

Kuulo- ja tasapainoelin:

Harvinaiset: kuulon heikkeneminen

Sydän:

Hyvin yleiset: bradykardia

Yleiset: sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Melko harvinaiset: eteiskammiojohtumisen häiriöt

Verisuonisto:

Yleiset: kylmyyden tai tunnottomuuden tunne raajoissa, hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: bronkospasmit astmaatikoilla tai potilailla, joilla on keuhkohtaumatauti.

Harvinaiset: allerginen riniitti.

Ruoansulatuselimistö:

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

Maksa ja sappi:

Harvinaiset: hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Harvinaiset: yliherkkyysoireet, kuten kutina, punoitus, ihottuma.
Hyvin harvinaiset: alopecia. Beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityyppistä ihottumaa.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Melko harvinaiset: lihasheikkous, kouristukset.

Sukupuolielimet ja rinnat:

Harvinaiset: potenssihäiriöt.

Yleisoireet:

Yleiset: voimattomuus, uupumus.

Tutkimukset:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Yleisimmät beetasalpaajien yliannostukseen liittyvät oireet ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydäninsuffiensi ja hypoglykemia. Bisoprololin yliannostuksesta on vain vähän tietoa, ainoastaan muutamia yliannostustapauksia on raportoitu. Yliannostuksen oireena oli bradykardia ja/tai hypotensio; kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys yksittäiselle korkealle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti ja sydämen vajaatoimintapotilaat ovat luultavasti erittäin herkkiä.

Hoito

Yliannostustapauksissa bisoprololihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa.

Odotettavissa olevien farmakologisten vaikutusten ja muihin beetasalpaajiin liittyvien suositusten perusteella seuraavia yleistoimenpiteitä on harkittava kun kliininen tilanne sitä vaatii.

Bradykardia: Annetaan atropiinia laskimoon. Jos vaste on riittämätön, voidaan varovasti antaa isoprenaliinia tai jotakin muuta lääkeainetta, jolla on positiivisia kronotrooppisia ominaisuuksia. Laskimon kautta sydämeen vietävän sydämentahdistimen asentaminen saattaa joissakin olosuhteissa olla tarpeen.

Hypotensio: Annetaan nesteitä ja vasopressoreita laskimoon. Myös glukagonin annosta laskimoon saattaa olla apua.

Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos: Potilasta seurataan tarkasti ja hänelle voidaan tilanteesta riippuen antaa isoprenaliini-infuusio tai asentaa laskimon kautta sydämentahdistin.

Sydämen vajaatoiminnan akuutti paheneminen: Diureetteja, inotrooppisia aineita, vasodilataattoreita laskimoon.

Bronkospasmi: Annetaan keuhkoputkia laajentavaa hoitoa kuten isoprenaliinia, beeta₂-sympatomimeetteja ja/tai aminofylliiniä.

Hypoglykemia: Annetaan glukoosia laskimoon.

Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat
ATC-koodi: C07AB07

Bisoprololi on vahvasti beeta₁-selektiivinen adrenergisiä beeta₁-reseptoreita salpaava aine, jolla ei ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta eikä mainittavaa membraaneja stabiloivaa vaikutusta. Sillä on vain vähäinen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileän lihaksen beeta₂-reseptoreihin ja aineenvaihdunnan säätelyn beeta₂-reseptoreihin. Siksi bisoprololin ei yleensä odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta₂-välitteisiin metabolisiin vaikutuksiin. Bisoprololin beeta₁-selektiivisyys ulottuu terapeuttisen annosalueen ulkopuolelle.

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 oireinen systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio ≤ 35 %, perustuen kaikukardiografiatutkimukseen). Kokonaiskuolleisuus laski 17,3 %:sta 11,8 %:iin (suhteellinen lasku 34 %). Havaittiin myös äkkikuolemien määrän lasku (3,6 % vs 6,3 %, suhteellinen väheneminen 44 %) ja sairaalahoitoa vaativien vajaatoimintakohtausten väheneminen (12 % vs 17,6 %, suhteellinen väheneminen 36 %). Lisäksi voitiin osoittaa merkitsevä potilaiden toimintakyvyn paraneminen NYHA-luokituksen mukaan. Bisoprololihoidon alussa ja titrausvaiheessa esiintyi muutamia bradykardia- (0,53 %), hypotensio- (0,23 %) ja akuutti dekompensoitautapaus (4,97 %), mutta näiden tapausten lukumäärä ei ollut suurempi kuin lumeryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Kuolemaan johtaneiden ja toimintakyvyttömyyteen johtaneiden kohtausten määrä oli tutkimusten aikana 20 bisoprololiryhmässä ja 15 lumeryhmässä.

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

Bisoprololia käytetään myös verenpaineen ja sepelvaltimotaudin hoidossa.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annettuna bisoprololi imeytyy noin 90 %:sesti. Biologinen hyötyosuus on noin 90 %. Plasman proteiineihin on sitoutuneena noin 30 %. Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h.

Puoliintumisaika plasmassa on 10 - 12 tuntia ja vaikutus kestää 24 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran päivässä.

Bisoprololi erittyy elimistöä kahta tietä. 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi ja eritetään munuaisten kautta. Loput 50 % eritetään munuaisten kautta muuttumattomana. Koska bisoprololi eliminoiduu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse säädellä munuaisten tai maksan vajaatoiminnan takia. Bisoprololin farmakokineetiikka sydämen vajaatoimintapotilaissa, joilla olisi maksan tai munuaisten huonontunut toiminta, ei ole tutkittu.

Bisoprololin kinetiikka on lineaarista ja riippumatonta potilaan iästä.

Potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA III -luokka), bisoprololin pitoisuudet plasmassa ovat korkeampia ja puoliintumisaika on pidentynyt verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Korkein pitoisuus plasmassa –vakaan tilan vallitessa on 64 ± 21 ng/ml 10 mg:n päiväannoksella ja puoliintumisaika on 17 ± 5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurina annoksina raskaudenaikaista toksisuutta (vähentynyt ravinnonotto ja painon väheneminen) ja alkio/sikiötoksisuutta (resorptioiden määrän lisääntyminen, alentunut syntymäpaino, hidastunut fyysinen kehitys), mutta se ei ollut teratogeenista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bisoproact 2,5 mg tabletti:
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen E460
Magnesiumstearaatti E572
Krospovidoni (Tyyppi B) E1201

Bisoproact 5 mg tabletti:
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen E460
Magnesiumstearaatti E572
Krospovidoni (Tyyppi B) E1201
Keltainen väriaine PB 22812 (laktoosimonohydraatti ja keltainen rautaoksidi (E172))

Bisoproact 10 mg tabletti:
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen E460
Magnesiumstearaatti E572
Krospovidoni (Tyyppi B) E1201
Beige väriaine PB 27215 (laktoosimonohydraatti sekä punainen ja keltainen rautaoksidi (E172))

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset pahvipakkauksessa.

Pakkaus koot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 tablettia. Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SanoSwiss UAB
Aukstaiciu str. 26A
LT-44169 Kaunas
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO

2,5 mg: 24806
5 mg: 24807
10 mg: 24808

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.8.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.8.2020