

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol Accord 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Bisoprolol Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Bisoprolol Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2,5 mg tabletti:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg bisoprololifumaraattia.

5 mg tabletti:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia.

10 mg tabletti:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

2,5 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "b1" ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin halkaisija on noin 5,6 mm.

5 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "b2" ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin halkaisija on noin 7,2 mm.

10 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "b3" ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin halkaisija on noin 8,8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.

Stabiili krooninen *angina pectoris*. Stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta, jossa vasemman kammion systolinen toiminta on heikentynyt. Valmistetta käytetään yhdessä ACE:n estäjien ja diureettien ja vaihtoehtoisesti sydänglykosidien kanssa (lisätiedot, ks. kohta 5.1)

4.2 Annostus ja antotapa

Bisoprolol Accord -tabletti otetaan aamulla. Tabletin voi ottaa ruoan kanssa. Tabletit niellään nesteen kera, eikä niitä saa pureskella.

Annostus

Hypertension ja stabiilin kroonisen angina pectoriksen hoito

Aikuiset

Annos sovitaan yksilöllisesti. Suositeltu aloitusannos on 5 mg/vrk. Tavanomainen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa suositellun enimmäisannoksen ollessa 20 mg/vrk

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min), enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Tämä voidaan jakaa kahteen osa-annokseen.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, mutta huolellista seuranta suositellaan.

Hoidon lopettaminen

Hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti (ks. kohta 4.4). Annostusta on pienennettävä hitaasti puolittamalla annos viikoittain.

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito

Aikuiset

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

On suositeltavaa, että hoitavalla lääkäriellä on kokemusta kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidosta.

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

Titrausvaihe

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito edellyttää titrausvaihetta.

Bisoprololihoito tulee aloittaa suurentamalla annosta asteittain seuraavasti:

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

Suosittelu enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Vitaalimerkkien (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.

Bisoprololihoidon uudelleen aloittamista ja/tai titraamista ylöspäin olisi harkittava aina, kun potilaan tila vakiintuu jälleen.

Jos hoito aiotaan lopettaa, annoksen asteittainen pienentäminen on suositeltavaa, sillä äkillinen käytön lopettaminen voi johtaa potilaan tilan akuuttiin huononemiseen. Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito on yleensä pitkäaikaishoitoa.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan heikentynyt toiminta

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

lääkät

Annosta ei tavallisesti tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä lapsille ei ole kokemusta, ja siksi käyttöä lapsille ei suositeta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Bisoprololi on vasta-aiheista kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla on

- akuutti sydämen vajaatoiminta tai sydämen vajaatoimintakohtausten aikana dekompensoitio, joka vaatii laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa
- sydänperäinen sokki
- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (ilman tahdistinta)
- sairas sinus -oireyhtymä
- sinus-eteiskatkos
- oireinen bradykardia
- oireinen hypotensio
- vaikea keuhkoastma tai vaikea krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- alaraajojen tukkivan valtimotaudin myöhäisvaihe ja Raynaud'n oireyhtymä
- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Koskee vain kroonista sydämen vajaatoimintaa:

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito edellyttää erityistä titrausvaihetta hoidon alussa (ks. kohta 4.2).

Koskee kaikkia käyttöaiheita:

Erityisesti potilailta, joilla on iskeeminen sydänsairaus, bisoprololihoitoa ei saa lopettaa äkillisesti, ellei siihen ole erityistä syytä, koska hoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa sydämen toiminnan heikentymiseen (ks. kohta 4.2).

Varotoimet**Koskee vain hypertensiota tai angina pectorista:**

Bisoprololia on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, joilla hypertensio tai angina pectoris ja siihen liittyvä sydämen vajaatoiminta.

Koskee vain kroonista sydämen vajaatoimintaa:

Bisoprololihoitoon aloittaminen vaatii säännöllistä seurantaa. Annostus ja antotapa, ks. kohta 4.2.

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

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

Koskee kaikkia käyttöaiheita:

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä bisoprololia seuraavien tilojen yhteydessä:

- bronkospasmi (keuhkoastma, ahtauttavat hengitystiesairaudet).
Keuhkoastman tai muun oireita aiheuttavan ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä keuhkoputkia laajentavaa hoitoa tulee antaa yhtä aikaa bisoprololihoitoon kanssa. Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastusta saattaa esiintyä astmaattisilla potilailla ja siksi saattaa olla syytä suurentaa beeta₂-stimulanttien annosta.
- diabetes mellitus, jossa verensokeri vaihtelee paljon; hypoglykemian oireet (esim. takykardia, palpitaatio 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
- alaraajojen ahtauttava valtimotauti (oireiden voimistumista voi tapahtua varsinkin hoidon alkuvaiheessa)
- yleisanestesia.

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

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

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Bisoprololihoito voi peittää tyreotoksikoosin oireita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

Koskee vain kroonista sydämen vajaatoimintaa:

- Luokan I rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, lidokaiini, fenytoiini, flekainidi, propafenoni): vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus lisääntyä.

Koskee kaikkia käyttöaiheita:

- Verapamiilityypin ja vähäisemmässä määrin diltiatseemyypin kalsiuminsalpaajat: Negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtuvuuteen. Verapamiilin laskimonsisäinen anto beetasalpaajahoitoa saaville potilaille voi johtaa vaikeaan hypotensioon ja eteis-kammiokatkokseen.
- Keskushermostoon vaikuttavat verenpainetta alentavat valmisteet, kuten klonidiini ja muut (esim. metyylidopa, moksonidiini, rilmenidiini): Keskushermostoon vaikuttavien verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi pahentaa sydäninfarktia heikentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (sydämen sykkeen hidastuminen ja minuuttilavuuden pientyminen, vasodilataatio). Hoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin juuri ennen bisoprololihoitoa keskeyttämistä voi lisätä rebound-hypertension riskiä.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää varoen

Koskee vain hypertensiota tai angina pectorista:

Luokan I rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi, lidokaiini, fenytoiini, flekainidi, propafenoni): vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus lisääntyä.

Koskee kaikkia käyttöaiheita:

- Dihydropyridiinityypiset kalsiuminsalpaajat, kuten felodipiini ja amlodipiini: Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on mahdollista, että kammion pumppauskyvyn heikentymisen riski kasvaa.
- Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): vaikutus eteis-kammiojohtumiseen saattaa voimistua.
- Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (kuten glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat) voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.
- Parasymptomimeetit: samanaikainen käyttö voi lisätä eteis-kammiojohtumisaikaa ja bradykardian riskiä.
- Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Verensokeria laskevan vaikutuksen voimistuminen. Beeta-adrenoreseptorien salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireet.
- Anestesia-aineet: reflektorisen takykardian heikentyminen ja verenpaineen riskin suurentuminen (tarkempia tietoja yleisanestesiasta, ks. myös kohta 4.4).
- Digitalisglykosidit: sydämen sykkeen hidastuminen, eteis-kammiojohtumisen hidastuminen.
- Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit): tulehduskipulääkkeet voivat heikentää bisoprololin hypotensiivistä vaikutusta.
- Beetasymptomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini): yhteiskäyttö bisoprololin kanssa voi vähentää molempien lääkeaineiden vaikutusta.
- Sekä beeta- että alfa-adrenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Näiden lääkeaineiden 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.

- Samanaikainen verenpainelääkkeiden ja muiden lääkkeiden, joilla on verenpainetta alentava vaikutus, anto (esim. trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit, fenotiatsiinit) voivat 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: Bisoprololin puoliintumisaika saattaa lyhentyä hieman lääkainemetaboliaan osallistuvien maksaentsyymien induktion vuoksi. Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen.
- Ergotamiinijohdokset: ääreisverenkiertohäiriöt voivat pahentua.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Bisoprololin farmakologiset vaikutukset voivat vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai sikiöön/vastasyntyneeseen. Yleensä beeta-adrenergisten reseptorien salpaajat heikentävät istukan perfuusiota, mihin on liittynyt sikiön kasvun hidastumista, sikiökuolemia, keskenmenoja tai ennenaikaisia synnytyksiä. Haittavaikutuksia (esim. hypoglykemia ja bradykardia) voi esiintyä sikiöllä tai vastasyntyneellä. Jos beeta-adrenergisten reseptorien salpaajaa on käytettävä, on suositeltavaa käyttää beeta₁-selektiivistä salpaajaa.

Bisoprololia ei suositella raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun verenvirtausta ja sikiön kehitystä on seurattava. Jos haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiöön ilmenee, suositellaan käyttämään muita hoitovaihtoehtoja. Vastasyntyntä on seurattava tarkoin. Hypoglykemian ja bradykardian oireet ilmenevät yleensä kolmen ensimmäisen päivän aikana.

Imetys:

Bisoprololin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa, joten imetystä bisoprololihoidon aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sepelvaltimotautipotilaille tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei heikentänyt ajokykyä. 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

Raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavan esiintyvyyden mukaan:

Hyvin yleinen (≥ 1/10)

Yleinen (≥ 1/100, 1/10)

Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)

Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Hyvin harvinainen (< 1/10 000)

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen: unihäiriöt, masennus

Harvinainen: painajaiset, hallusinaatit

Hermosto:

Yleinen: huimaus*, päänsärky*

Harvinainen: synkopee

Silmät:

Harvinainen: vähentynyt kyynelnesteen erityy (otettava huomioon, jos potilas käyttää piilolaseja)

Hyvin harvinainen: sidekalvotulehdus

Kuulo ja tasapainoelin:

Harvinainen: kuulohäiriöt

Sydän:

Hyvin yleinen: bradykardia (kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)

Yleinen: olemassa olevan sydämen vajaatoiminnan paheneminen (kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)

Melko harvinainen: eteis-kammiojohtumisen häiriöt, olemassa olevan sydämen vajaatoiminnan paheneminen (verenpainetauti tai rasisusrintakipua sairastavilla potilailla), bradykardia (verenpainetauti tai rasisusrintakipua sairastavilla potilailla)

Verisuonisto:

Yleinen: raajojen kylmyys tai tunnottomuus, hypotensio, etenkin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinainen: bronkospasmit keuhkoastma- tai potilailla, joilla on keuhkoastma- tai keuhkoastma- tauti

Harvinainen: allerginen riniitti

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen: ruoansulatuselimistön vaivat kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus

Maksa ja sappi:

Harvinainen: hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudokset:

Harvinainen: yliherkkyysoireet (kuten kutina, punoitus, ihottuma)

Hyvin harvinainen: beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityypistä ihottumaa, alopesia

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Melko harvinainen: lihasheikkous ja -kouristukset

Sukupuolielimet ja rinnat:

Harvinainen: potenssihäiriöt

Yleisoireet:

Yleinen: voimattomuus (kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla), uupumus*

Melko harvinainen: voimattomuus (verenpainetauti tai rasisusrintakipua sairastavilla potilailla)

Tutkimukset:

Harvinainen: suurentuneet triglyseridiarvot, maksaentsyymiarvojen (ASAT, ALAT) kohoaminen

Koskee vain hypertensiota tai rasisusrintakipua:

*Näitä oireita esiintyy erityisesti hoidon alussa. Yleensä ne ovat

lieviä ja häviävät usein 1–2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Yleisimpiä odotettavissa olevia beetasalpaajan yliannostuksen merkkejä ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydämen vajaatoiminta ja hypoglykemia. Bisoprololin yliannostuksesta on vain vähän tietoa, vain muutamia bisoprololin yliannostustapauksia on ilmoitettu. Bradykardiaa ja/tai hypotensiota havaittiin. Kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys yksittäiselle korkealle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti ja potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta, ovat todennäköisesti erittäin herkkiä.

Yleisohjeena voidaan sanoa, että yliannostustapauksissa bisoprololihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja tukihoitoa.

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

Bradykardia: Annetaan atropiinia laskimoon. Jos vaste on riittämätön, voidaan varovasti antaa isoprenaliinia tai jotakin muuta ainetta, 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.

Eteis-kammiokatkos (toisen tai kolmannen asteen): Potilasta seurataan tarkasti ja hänelle voidaan tilanteesta riippuen antaa isoprenaliini-infuusio tai asentaa tilapäinen 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.

Vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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.

Kliininen teho ja turvallisuus

CIBIS II -tutkimuksessa oli mukana 2 647 potilasta. 83 % (n = 2 202) potilaista kuului NYHA III -luokkaan ja 17 % (n = 445) NYHA IV -luokkaan. Potilailla oli stabiili oireinen systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio < 35 % kaikukardiografiatutkimuksen mukaan). 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 dekompensoitapaus (4,97 %), mutta näiden tapausten lukumäärä ei ollut suurempi kuin lumeryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Kuolemaan johtaneiden ja toimintakyvyyttömyyteen johtaneiden kohtausten määrä oli tutkimusten aikana 20 bisoprololiryhmässä ja 15 lumeryhmässä.

CIBIS III -tutkimuksessa tutkittiin 1 010 iältään \geq 65-vuotiasta potilasta, joilla oli lievä tai kohtalainen krooninen sydämen vajaatoiminta (CHF; NYHA II- tai III-luokka) ja vasemman kammion ejektiofraktio oli \leq 35 % ja jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet ACE:n estäjiä, beetasalpaajia tai angiotensiinireseptorin salpaajia sairautensa hoitoon. Potilaat saivat aluksi 6 kuukauden ajan joko bisoprololia tai enalapriilia, ja sen jälkeen 6–24 kuukauden ajan bisoprololin ja enalapriilin yhdistelmää.

Ensimmäisten kuuden kuukauden aikana bisoprololia saaneiden ryhmässä näytti olevan suurempi taipumus kroonisen sydämen vajaatoiminnan pahenemiseen. Per protocol -analyysillä ei kuitenkaan voitu osoittaa, että bisoprololi olisi aloitushoitona huonompi tai parempi kuin enalapriili, ja molemmilla sydämen vajaatoiminnan hoidon aloitusstrategioilla esiintyi tutkimuksen lopussa yhtäläinen määrä ensisijaisena päätetapahtumana olleita kuolemantapauksia ja sairaalahoitajaksoja (32,4 % bisoprololia ensin saaneiden ryhmässä vs. 33,1 % enalapriilia ensin saaneiden ryhmässä, per protocol -populaatio). Tutkimus osoitti, että bisoprololia voidaan käyttää myös iäkkäiden sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidossa, kun sairaus on lievä tai kohtalainen.

Hypertensio ja rasisurintakipu:

Bisoprololia käytetään myös hypertension ja rasisurintakivun hoitoon. Kuten muidenkin beeta₁-salpaajien osalta, bisoprololin vaikutusmekanismia hypertension hoidossa ei täysin tunneta. Bisoprololin tiedetään kuitenkin vähentävän plasman reniiniaktiivisuutta huomattavasti.

Rasisurintakipua lievittävä mekanismi: Salpaamalla sydämen beeta-reseptoreita bisoprololi alentaa vastetta sympatoadrenergiseen aktivaatioon. Tämä johtaa sykkeen alenemiseen ja vähentää supistuvuutta, ja siten vähentää sydänlihaksen hapenkulutusta.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Bisoprololi imeytyy lähes täydellisesti ruoansulatuskanavasta. Lisäksi ensikierron metabolia maksassa on hyvin vähäistä, joten biologinen hyötyosuus on suuri, noin 90 %. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 30-prosenttista. Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h.

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa (10–12 tuntia) mahdollistaa 24 tunnin tehon kerran vuorokaudessa tapahtuvalla annostelulla.

Bisoprololi erittyy kahta reittiä, 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka poistuvat sitten munuaisteitse. Loput 50 % poistuu munuaisten kautta metaboloitumattomassa muodossa. Koska eliminaatio tapahtuu munuaisten ja maksan kautta samassa määrin, annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa (NYHA III) bisoprololin pitoisuus plasmassa on suurempi ja puoliintumisaika pitempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa on 64 ± 21 ng/ml annettaessa 10 mg vuorokaudessa, ja puoliintumisaika on 17 ± 5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurilla annoksilla toksisuutta äidille (vähentynyt ravinnon kulutus ja painonlasku) ja alkiole/sikiölle (sikiön resorptioiden lisääntyminen, pieni syntymäpaino, fyysisen kasvun hidastuminen) mutta ei ollut teratogeenista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K-30
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi E-15 (E464)
Makrogoli 400 (E553)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus tai alumiini-alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoot ovat 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2.5mg : 33419

5 mg : 33420

10mg : 33421

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.12.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.2018