

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 tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hypertensio
- Angina pectoris
- Stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy sydämen vasemman kammion alentunut systolinen toiminta, ACE:n estäjien ja diureettien sekä tarvittaessa sydänglykosidien ohella (lisätietoja kohdassa 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Hypertension ja angina pectoriksen hoidossa annos on 5 mg päivässä, ja se voidaan nostaa 10 mg:aan päivässä tarpeen mukaan. Suurin sallittu annos on 20 mg päivässä. Annos sovitetaan yksilöllisesti pulssivasteen ja hoidon onnistumisen mukaan. Orloc-hoito on yleensä pitkäaikaista. Erityisesti iskeemistä sydänsairautta sairastavilta potilailta hoitoa ei pidä keskeyttää äkkinäisesti, vaan annosta vähitellen pienentämällä, esim. 1–2 viikon ajan.

Krooninen, stabiili sydämen vajaatoiminta

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan normaali hoito koostuu ACE:n estäjästä (tai angiotensinireseptorin 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 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 Orloc-valmistetta käyttäen. Siksi hoidon aloitus sydämen vajaatoiminnassa on toteutettava käyttäen sellaista bisoprololivalmistetta, jolla on mahdollista toteuttaa tämä annostitus tarkasti 1,25 mg:n portain.

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

Titrausvaihe

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito edellyttää titrausvaihetta.

Bisoprololihoito on aloitettava 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.

Suosittelu enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Vitaalimerkkien (sydämen syke, verenpaine) ja pahenevan sydämen vajaatoiminnan oireiden huolellinen tarkkailu 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. Mikäli 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. Bisoprololihoito uudelleen aloittamista ja/tai titraamista ylöspäin tulisi harkita 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 hoito bisoprololilla on yleensä pitkäaikaishoitoa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa maksan tai munuaisten lievässä tai kohtalaisessa vajaatoiminnassa. Vain erittäin vaikeassa kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai vaikeassa maksan toimintavajauksessa suurin sallittu bisoprololin vuorokausiannos on 10 mg. Kokemus munuaisdialyysipotilaiden bisoprololihoitosta on vähäistä, mutta syytä annostason muuttamiseen ei ole havaittu.

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.

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei yleensä ole tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä ei ole pediatriasta kokemusta, ja siksi sitä ei voida suositella käytettäväksi

pediatrisille potilaille.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Akuutti sydämen vajaatoiminta, tai sydämen vajaatoimintakohtausten aikana dekompensoitio, joka vaatii laskimonsisäistä inotrooppista hoitoa.
- Kardiogeeninen sokki
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos
- Sairas sinus -oireyhtymä
- Sinus-eteiskatkos
- Oireinen bradykardia
- Oireinen hypotensio
- Vaikea-asteinen ahtauttava valtimonkoveutustauti tai vaikea-asteinen Raynaud'n oireyhtymä
- 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
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito on aloitettava erityisellä titrausvaiheella. Beetasalpaajien käyttö tässä indikaatiossa vaatii hyvin suurta varovaisuutta ja aloitusvaiheessa annosta on muutettava siten porrastaen, ettei se ole mahdollista Orloc-valmistetta käyttäen. Siksi hoidon aloitus sydämen vajaatoiminnassa on toteuttava käyttäen sellaista bisoprololivalmistetta, jolla on mahdollista toteuttaa tämä annostitraus tarkasti 1,25 mg:n portain.

Bisoprololihoitoa ei pidä keskeyttää äkillisesti etenkin iskeemistä sydänsairautta sairastavilta potilailta, ellei ole selvää näyttöä keskeytyksen tarpeellisuudesta, sillä se voi johtaa sairauden tilapäiseen pahenemiseen. Lisätietoja kohdassa 4.2.

Bisoprololihoito aloittaminen ja lopettaminen edellyttävät säännöllistä seurantaa.

Bisoprololia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on hypertension tai angina pectoriksen lisäksi sydämen vajaatoiminta.

Bisoprololin käytöstä ei ole kokemusta sydämen vajaatoiminnan hoidossa sellaisilla potilailla, joilla on myös

- tyypin I (insuliinista riippuva) diabetes mellitus
- vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- vaikeasti heikentynyt maksan toiminta
- restriktiivinen sydänsairaus
- kongenitaalinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä läppävika
- ollut sydäninfarkti viimeisen 3 kk:n aikana.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä bisoprololia seuraavien tilojen yhteydessä:

- diabetes mellitus, jossa verensokeri vaihtelee paljon; hypoglykemian oireet 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
- Prinzmetal'n angiina: sepelvaltimospasmitapauksia on havaittu. Vaikka bisoprololi on erittäin beeta₁-selektiivinen, on mahdollista, että rintakipukohtauksia ilmenee annettaessa bisoprololia Prinzmetal'n angiinaa sairastaville potilaille.
- ahtauttava valtimonkoveutustauti (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 beetasalpaajahoitoa ei tarvitse keskeyttää leikkauksen vuoksi. Anestesiaalääkärin 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.

Bisoprololin käyttöä samanaikaisesti verapamiili- tai diltiatseemityypin kalsiuminsalpaajien, luokan I rytmihäiriölääkkeiden tai keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden kanssa ei yleisesti suositella. Tarkempia tietoja on kohdassa 4.5.

Vaikka kardioselektiivisillä (beta₁) beetasalpaajilla voi olla vähemmän vaikutusta keuhkotoimintaan kuin epäselektiivisillä beetasalpaajilla, niiden käyttöä, kuten muidenkin beetasalpaajien käyttöä, tulee välttää potilailla, joilla on jokin obstruktiivinen keuhkosairaus, ellei jokin kliinisesti painava syy tätä edellytä. Jos kliininen syy edellyttää Orloc-valmisteen käyttöä, sitä tulee käyttää varoen. Astman tai muun oireita aiheuttavan ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä keuhkoputkia laajentavaa hoitoa tulee antaa yhtä aikaa bisoprololihoitoon kanssa. Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastus saattaa lisääntyä astmaattisilla potilailla, ja siksi saattaa olla syytä lisätä beeta₂-stimulanttien annosta.

Beetasalpaajat saattavat peittää tyreotoksikoosin oireita.

Beetasalpaajia saa määrätä potilaille, joilla on psoriaasi tai joiden suvussa on esiintynyt psoriaasia, vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen.

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella:

- verapamiilityypiset ja vähäisemmässä määrin diltiatseemityypiset kalsiuminsalpaajat: Negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtumiseen. Suonensisäisesti annettu verapamiili voi aiheuttaa vakavan hypotonian ja eteis-kammiokatkoksen beetasalpaajalla hoidetulle potilaalle.
- keskushermostoon vaikuttavat, verenpainetta alentavat valmisteet (esim. klonidiini, metyyliidopa, moksonidiini, rilmenidiini): Keskushermostoon vaikuttavien, verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi heikentää keskushermoston sympaattista tonusta, josta voi seurata liiallinen sydämen sykkeen hidastuminen ja minuuttitilavuuden pienentyminen sekä vasodilataatio. Tällaisen lääkehoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin juuri ennen bisoprololihoitoon keskeyttämistä, voi lisätä rebound-hypertension riskiä.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää varoen:

- dihydropyridiinityypiset kalsiuminsalpaajat (esim. felodipiini ja amlodipiini): Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kammion pumppauskyky voi heiketä entisestään.
- luokan I rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini, disopyramidi, lidokaiini, fenytoiini; flekainidi,

- propafenoni): Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen introoppinen vaikutus lisääntyä.
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan saattaa voimistua.
 - parasymptomimeetit: Eteis-kammiojohtumisaika saattaa pidentyä ja riski bradykardialle kasvaa.
 - paikallisesti annettavat beetasalpaajat (kuten glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat) voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.
 - insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Yhteiskäyttö voi voimistaa verensokeria laskevaa vaikutusta. Beeta-adrenoreseptorien salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireet.
 - anesteetit: Reflektorisen takykardian heikkeneminen ja hypotensioriskin suureneminen (tarkemmat tiedot yleisanestesiasta, ks. kohta 4.4).
 - digitaalisglykosidit: Eteis-kammiojohtumisaajan piteneminen ja sitä kautta sydämen sykkeen hidastuminen.
 - tulehduskipulääkkeet (NSAID): Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää bisoprololin verenpainetta laskevaa vaikutusta.
 - beetasymptomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini): Samanaikainen käyttö bisoprololin kanssa voi vähentää molempien lääkkeiden vaikutusta.
 - sekä beeta- että alfa-adrenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Näiden lääkeaineiden alfa-adrenoreseptorivälitteinen verisuonia supistava vaikutus voi paljastua käytettäessä lääkeaineita samanaikaisesti bisoprololin kanssa. Tämä voi johtaa verenpaineen nousuun ja pahentaa katkokävelyä. Nämä yhteisvaikutukset ovat todennäköisempiä ei-selektiivisten beetasalpaajien käytön yhteydessä.
 - muiden verenpainelääkkeiden sekä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit, fentiatsiinit) samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää harkiten:

- meflokiini: lisääntynyt bradykardian riski
- monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO B:n estäjät): Beetasalpaajan verenpainetta alentava vaikutus voimistuu, mutta myös hypertensiivinen kriisi on mahdollinen.

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai 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-adrenoreseptorisalpaajahoido on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta₁-selektiivisiä beetasalpaajia.

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sepelvaltimotautipotilailla tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei vaikuttanut ajokykyyn. Koska lääkkeen aiheuttamat reaktiot kuitenkin vaihtelevat yksilöllisesti, ajokyky tai kyky käyttää koneita

saattavat heiketä. Tämä on huomioitava erityisesti hoidon alussa ja lääkitystä muutettaessa sekä alkoholin nauttimisen yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

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 esiintyvyyden arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Psyykkiset häiriöt		Masentuneisuus, unihäiriöt	Hallusinaatiot, painajaiset	
Hermosto	Heitehuimaus*, päänsärky*		Pyörtyminen	
Silmät			Vähentynyt kyynelnesteen erityis (otettava huomioon, jos potilas käyttää piilolinssejä)	Sidekalvotulehdus
Sydän		Bradykardia, eteis-kammiojohtumis-häiriöt, sydämen vajaatoiminnan paheneminen		
Verisuonisto	Ääreisosien kylmyys tai tunnottomuus	Ortostaattinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi keuhkoastmatikoilla tai potilailla, joilla on ollut keuhkohtaumavai-voja	Allerginen riniitti	
Ruoansulatus-elimistö	Ruoansulatuseli-mistön vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ummetus			
Iho ja ihonalainen kudος			Yliherkkyysoireet (kutina, punoitus, ihottuma ja angioödeema)	Beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityypistä ihottumaa, hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashyökkäys, lihaskrampit		
Kuulo- ja tasapainoelin			Kuulohäiriöt	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriöt	

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus*	Voimattomuus		
Tutkimukset			Suurentuneet triglyseridiarvot, maksaentsyymiarvojen (ASAT, ALAT) kohoaminen	
Maksa ja sappi			Hepatiitti	

* 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yleisimpiä odotettavissa olevia beetasalpaajan yliannostuksen merkkejä ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydäninsuffiensi ja hypoglykemia. Tähän mennessä hypertensiosta ja/tai sepelvaltimotaudista kärsivillä potilailla on ilmoitettu olleen muutamia bisoprololin yliannostustapauksia, jotka aiheuttivat bradykardiaa ja/tai hypotensiota; 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. Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla. 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 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.

(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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetasalpaajat, 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.

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.

Bisoprololilla ei ole todettu olevan negatiivista inotrooppista vaikutusta.

Bisoprololin maksimaalinen teho saavutetaan 3–4 tunnin kuluttua suun kautta otetusta annoksesta. Koska bisoprololin puoliintumisaika on 10–12 tuntia, sen vaikutus on 24 tuntia kun lääkettä otetaan kerran päivässä.

Bisoprololin maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä kahdessa viikossa.

Kun bisoprololia annetaan lyhytaikaisesti sepelvaltimotautipotilaille, joilla ei ole kroonista sydämen vajaatoimintaa, se vähentää sydämen syketaajuutta ja iskutilavuutta ja siten myös sydämen minuuttitulavuutta ja hapenkulutusta. Pitkäaikaishoidossa aluksi kohonnut perifeerinen vastus vähenee. Plasman reniiniaktiivisuuden lasku saattaa olla eräs beetasalpaajien vaikutusmekanismi verenpaineen laskemiseen muiden mekanismien ohella.

Salpaamalla sydämen beetareseptoreita bisoprololi alentaa sympatoadrenergista aktiivisuutta. Tämä alentaa sykettä ja vähentää supistuvuutta, mikä pienentää sydänlihaksen hapenkulutusta: nämä kaikki ovat toivottuja vaikutuksia raskausrintakivun hoidossa.

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 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. Bisoprololihoiton alussa ja titrausvaiheessa esiintyi muutamia bradykardia- (0,53 %), hypotensio- (0,23 %) ja akuutteja dekompensoitapauksia (4,97 %), mutta näiden tapausten lukumäärä ei ollut suurempi kuin lumeryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %).

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

CIBIS III -tutkimuksessa tutkittiin 1 010:tä 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 ollut aikaisemmin hoidettu ACE:n estäjillä, beetasalpaajilla tai angiotensinireseptorin 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. 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 sairaalahoitojaksoja 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettuna bisoprololi imeytyy n. 90 %:sesti. Biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Plasman proteiineihin on sitoutuneena n. 30 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Bisoprololi erittyy elimistöä kahta tietä. 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi ja eritetään munuaisten kautta. Loput 50 % eritetään munuaisten kautta muuttumattomana.

Kokonaispuhdistuma on n. 15 l/h. Puoliintumisaika plasmassa on 10–12 tuntia, ja vaikutus kestää 24 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran päivässä.

Lineaarisuus

Bisoprololin kinetiikka on lineaarinen ja riippumaton potilaan iästä.

Erityisryhmät

Koska bisoprololi eliminoituu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse säädellä munuaisten tai maksan vajaatoiminnan takia. Bisoprololin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu stabiilia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla olisi maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA III -luokka), bisoprololin pitoisuudet plasmassa ovat korkeampia ja puoliintumisaika on pidentynyt verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Korkein pitoisuus plasmassa steady state -vaiheessa on 64 ± 21 ng/ml 10 mg:n päiväannoksella ja puoliintumisaika on 17 ± 5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta/mutageenisuutta tai karsinogeenisyyttä koskevien prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurina annoksina raskaudenaikaista toksisuutta (vähentynyt ravinnonotto ja painon nousun hidastuminen) ja alkio-/sikiötoksisuutta (resorptioiden määrän lisääntyminen, alentunut syntymäpaino, hidastunut fyysinen kehitys), mutta ei ollut teratogeeninen. Lisääntymistoksisuuskokeissa bisoprololilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen tai lisääntymistoimintoihin.

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

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

6.7.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orloc 5 mg filmdragerad tablett
Orloc 10 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

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

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

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hypertoni
- Angina pectoris
- Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion som tillägg till ACE-hämmare och diuretika och eventuellt hjärtglykosider (för ytterligare information se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Dosen är 5 mg per dag vid hypertoni och angina pectoris och den kan vid behov höjas till 10 mg per dag. Den maximala tillåtna dygnsdosen är 20 mg. Dosen anpassas individuellt enligt effekt på puls och nivån av behandlingsrespons. Behandlingen med Orloc är ofta långvarig. Behandlingen får inte avslutas plötsligt, i synnerhet för patienter med ischemisk hjärtsjukdom, utan dosen skall gradvis minskas, t.ex. under 1–2 veckors tid.

Kronisk, stabil 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 erfaren i behandling av kronisk hjärtsvikt.

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

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

Titreeringsfas

Behandlingen med bisoprolol vid stabil kronisk hjärtsvikt kräver en titreringsfas.

Bisoprololbehandling ska inledas genom att gradvis höja dosen enligt följande:

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

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

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. Återsättning och/eller upptitrering av bisoprolol ska alltid övervägas när patientens tillstånd har stabiliserats igen. Om utsättning 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 långvarigt.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosen behöver oftast inte justeras vid mild eller medelsvår lever- och njursvikt. Enbart vid svår, kronisk njursvikt (kreatininclearance < 20 ml/min) eller svår leversvikt är största tillåtna dygnsdos av bisoprolol 10 mg. Det finns enbart begränsad erfarenhet av behandling av dialyspatienter med bisoprolol, men det har inte upptäckts orsaker för att ändra doseringen.

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

Äldre patienter

Oftast krävs ingen dosjustering.

Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet av bisoprololbehandling av barn, och det kan därför inte rekommenderas för användning hos barn.

Administreringssätt

Bisoprololtabletterna tas på morgonen med frukost. Tabletterna ska sväljas med vätska och ska inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Akut hjärtsvikt eller hjärtinkompensation som inträffar under hjärtsviktepisoder och kräver i.v. inotrop terapi är nödvändig
- Kardiogen chock
- Andra eller tredje gradens AV-block
- Sick-sinus-syndrom
- Sinoatriellt block
- Symtomatisk bradykardi
- Symtomatisk hypotoni
- Allvarliga former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller allvarliga former av Raynauds syndrom
- Obehandlat feokromocytom, se avsnitt 4.4
- Svår astma eller annan obstruktiv lungsjukdom som orsakar svåra symtom
- Sent skede av obstruktiv perifer blodcirkulationssjukdom med svåra symtom och Raynauds syndrom
- Metabol acidosis
- Användning tillsammans med floktafenin eller sultoprid, se avsnitt 4.5
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Bisoprololbehandlingen skall inte slutas plötsligt om inte det finns klart behov att avsluta plötsligt. Detta gäller särskilt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eftersom det kan leda till övergående förvärrad hjärtsvikt. Se avsnitt 4.2.

Initiering och utsättning av behandling med bisoprolol kräver regelbunden övervakning.

Patienter vilka har hjärtsvikt tillsammans med hypertension eller angina pectoris, skall använda bisoprolol med försiktighet.

Erfarenhet av bisoprololanvändning saknas vid behandling av patienter med hjärtsvikt som dessutom har

- diabetes mellitus av typ I (insulinberoende)
- gravt nedsatt njurfunktion
- gravt nedsatt leverfunktion
- restriktiv hjärtsjukdom
- kongenital hjärtsjukdom
- hemodynamiskt betydande klafffel
- haft hjärtinfarkt under de senaste 3 månaderna.

Bisoprolol bör användas med försiktighet vid:

- diabetes mellitus med stora svängningar i blodglukosvärden då symtom på hypoglykemi kan maskeras

- strikt fasta
- pågående desensibiliseringsterapi. Liksom andra betablockerare kan bisoprolol öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden vid anafylaktiska reaktioner. Epinefrinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.
- första graden AV-block
- Prinzmetals angina; Fall av koronar vasospasm har observerats. Trots sin höga beta₁-selektivitet kan anginaattacker inte helt uteslutas när bisoprolol ges till patienter med Prinzmetals angina.
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom. Försämring av symtom kan förekomma speciellt när terapin startas.
- allmän narkos. Betablockerare minskar rytmstörningar och syrebrist i hjärtmuskeln under induktion och intubering vid generell anestesi samt efter operationen. För närvarande rekommenderas att beta-blockad inte avbryts vid operation. Anestesiologen ska vara medveten om beta-blockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel, vilket kan leda till bradyarytmier, försvagning av refleks 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 före narkos.

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.

Även om kardioselektiva (beta₁) betablockerare har mindre påverkan på lungfunktionen än icke-selektiva betablockerare, ska användning av dessa, såsom alla betablockerare, undvikas hos patienter med obstruktiv lungsjukdom om det inte föreligger viktiga kliniska skäl att använda dem. Om det föreligger sådana skäl ska Orloc användas med försiktighet. Vid bronkialastma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, vilka kan ge symtom, bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. I enstaka fall kan ett ökat flödesmotstånd i andningsvägarna inträffa hos astmapatienter, och därför kan dosen av beta₂-stimulantia behöva höjas.

Betablockerare kan dölja symtom på tyreotoxikos.

Patienter med psoriasis eller anamnes på psoriasis i familjen ska endast ges betablockerare efter en noggrann bedömning av nytta gentemot risker.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer rekommenderas ej:

- 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 β-blockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.
- centralverkande antihypertensiva läkemedel såsom klonidin och andra (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 betablockerare, kan öka risken för ”rebound hypertoni”.

Kombinationer som skall användas med försiktighet:

- kalciumantagonister av dihydropyridin-typ (såsom felodipin och amlodipin): Samtidig användning kan öka risken för hypotoni. Risken för ytterligare försämrad kammarpumpsfunktion hos patienter med hjärtsvikt ökar.
- klass I-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid; lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon): Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och negativ inotrop effekt ökas.

- klass III-antiarytmika (t.ex. amiodaron): Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.
- parasympatikomimetiska läkemedel: Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.
- topikala β -blockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom) kan bidra till att de systemiska effekterna av bisoprolol förstärks.
- insulin och perorala antidiabetesmedel: Ökning av den blodsockersänkande effekten. 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.
- antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID): NSAID kan minska den hypotona effekten av bisoprolol.
- β -sympatomimetiska medel (t.ex. isoprenalin, dobutamin): Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda medlen.
- sympatomimetiska medel som aktiverar både β - och α -adrenoceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels α -adrenoceptor-medierade vasokonstriktionseffekter och leda till blodtrycksökning och förvärrad *claudicatio intermittens*. Sådana interaktioner anses mer sannolika med icke-selektiva β -blockerare.
- samtidig användning med antihypertonimedel liksom med andra läkemedel som kan sänka blodtrycket (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan öka risken för hypotoni.

Kombinationer, som skall användas med eftertanke:

- meflokin: ökad risk för bradykardi
- monoaminoxidas-hämmare (utom MAO-B-hämmare): Förstärkt hypotensiv effekt av beta-blockerare, men också risk för hypertensiv kris.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter, som kan orsaka skadliga effekter under graviditeten och/eller på fostret/den nyfödda. Betablockerare försvagar blodflödet i placentan, vilket kan fördröja tillväxten av fostret, orsaka dess död, missfall eller tidig förlossning. Biverkningar kan uppträda hos fostret eller den nyfödda (hypoglykemi och bradykardi). Om behandling med beta-adrenoreceptorblockerare är nödvändigt, rekommenderas användning av β_1 -selektiva betablockerare.

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I en studie på patienter med kranskärslsjukdom försämrade inte bisoprolol förmågan att köra bil. Emellertid kan individuella variationer när det gäller reaktion på läkemedlet förekomma, och förmågan att köra bil eller använda maskiner 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

Biverkningarnas frekvensklasser definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

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

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Psykiska störningar		Depression, sömnstörningar	Hallucinationer, mardrömmar	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel*, huvudvärk*		Svimning	
Ögon			Minskad utsöndring av tårvätska (bör beaktas om patienten bär kontaktlinser)	Konjunktivit
Hjärtat		Bradykardi, störningar i AV-ledning, förvärrad hjärtsvikt		
Blodkärl	Perifer kyla eller domning	Ortostatisk hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm (hos patienter med bronkialastma eller anamnes med obstruktiv sjukdom i andningsvägarna)	Allergisk rinit	
Magtarmkanalen	Magtarmsbesvär som illamående, kräkningar, diarré och förstoppning			
Hud och subkutan vävnad			Överkänslighetsreaktioner (pruritus, rodnad, utslag och angioödem)	Betablockerare kan provocera eller förvärra psoriasis eller inducera psoriasis-liknande utslag, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet, muskelkramper		
Öron och balansorgan			Hörselstörningar	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektionsstörningar	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattnings*	Kraftlöshet		
Undersökningar			Förhöjda triglycerider, förhöjda	

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
			leverenzymmer (ALAT, ASAT)	
Lever och gallvägar			Hepatit	

* Dessa symtom förekommer speciellt i början av behandlingen. De är oftast lindriga och försvinner oftast inom 1–2 veckor efter att behandlingen påbörjats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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 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.

Som generellt råd kan nämnas att om överdosering förekommer skall bisoprololbehandlingen avbrytas och stödjande och symptomatisk behandling ges åt patienten. Begränsad data tillgänglig tyder på att bisoprolol knappast elimineras via dialys. Grundat på förväntad farmakologisk verkan och rekommendationer för andra beta-blockerare, bör följande allmänna åtgärder övervägas då de är kliniskt motiverade.

Bradykardi: Atropin ges 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 temporär 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.

Det har visats i kliniska studier att en daglig dos på 10 mg bisoprolol kan jämföras med dos på 100 mg atenolol, 100 mg metoprolol eller 160 mg propranolol.

Det har inte konstaterats att bisoprolol skulle ha negativ inotrop effekt.

Bisoprolol når maximal effekt 3–4 timmar efter oral administrering. Eftersom halveringstiden för bisoprolol är 10–12 timmar, är effekten 24 timmar när läkemedlet tas en gång om dagen.

Den maximala antihypertensiva effekten uppnås i regel efter 2 veckor.

Vid kortvarig administrering till patienter med kranskärslsjukdom utan kronisk hjärtsvikt, minskar bisoprolol hjärtfrekvensen och slagvolymen och därmed hjärtminutvolymen och hjärtats syrekonsumtion. Vid kronisk administrering minskar den initialt höjda perifera resistensen. Sänkningen av reninaktiviteten i plasmat kan vara en verkningsmekanism, bland de övriga, genom vilken betablockerare sänker blodtrycket.

Genom att hämma hjärtats betareceptorer minskar bisoprolol på den sympatoadrenerga aktiviteten. Detta leder till långsammare slagfrekvens och minskad sammandragning, vilket minskar hjärtmuskelnens syreförbrukning, vilket är en önskad effekt vid behandling av belastningsutlöst bröstsmärta.

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

Det iaktogs även en minskning i mängden plötsliga dödsfall (3,6 % vs. 6,3 %, relativ minskning 44 %) och i hjärtsviktsanfall som krävde sjukhusvård (12 % vs. 17,6 %, relativ minskning 36 %). Dessutom kunde en betydande förbättring i patienternas handlingsförmåga bevisas i enlighet med NYHA-klassificeringen. I början av bisoprololbehandlingen och i titreringsfasen uppträdde några fall av bradykardi (0,53 %), hypotension (0,23 %) och akut dekomensation (4,97 %), men deras antal var inte högre än i placebogruppen (0 %, 0,3 % och 6,74 %).

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

I CIBIS III-studien undersöktes 1 010 patienter i åldern ≥ 65 år med mild till måttlig kronisk hjärtsvikt (CHF; NYHA-klass II eller III) och vänsterkammarejektionsfraktion ≤ 35 %, som inte tidigare hade behandlats med ACE-hämmare, betablockerare eller angiotensinreceptorblockerare. Patienterna behandlades med en kombination av bisoprolol och enalapril under 6 till 24 månader efter en inledande 6-månadersbehandling med antingen bisoprolol eller enalapril. I gruppen som först fick bisoprolol sågs en trend mot ökad förekomst av försämring av den kroniska hjärtsvikten. I per protocol-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 protocol-population). Studien visar att bisoprolol också kan användas hos äldre hjärtsviktpatienter med mild till måttlig sjukdom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bisoprolol absorberas till 90 % efter peroral tillförsel. Biotillgängligheten är ca 90 %.

Distribution

Distributionsvolymen är 3,5 l/kg. Plasmaproteinbindningen av bisoprolol är ca 30 %.

Metabolism och eliminering

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. Totala clearance är ca 15 l/timme. Halveringstiden i plasma på 10–12 timmar ger en 24 timmars effekt efter doseringen en gång per dag.

Linjäritet

Bisoprolol följer en linjär kinetik oberoende av ålder.

Särskilda patientgrupper

Eftersom eliminering sker via njurarna och levern i samma utsträckning, krävs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion eller njurinsufficiens. Farmakokinetiken hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt och med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats. Hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III) är plasmanivåerna av bisoprolol högre och halveringstiden längre än i 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

Data från prekliniska studier, gällande allmän toxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet, indikerar inte några särskilda risker för människor. I likhet med andra beta-receptorblockerare, orsakar bisoprolol i höga doser hos djur toxiska effekter på moderjuret (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) och hos embryo/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt och tillväxthämning) men har ingen teratogen effekt. I förökningstoxiska studier hade bisoprolol ingen inverkan på fertiliteten eller förökningsfunktionen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kalciumvätefosfatdihydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Stärkelse, pregelatiniserad
Krospovidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Makrogol 400
Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-/PE-/PVDC-/Al-blistarförpackning: 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg tablett: 15606
10 mg tablett: 15607

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

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

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.7.2023