

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.

Erityisryhmät

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.

Pediatriiset 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.

Verapamiilityypin 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, moksonidiini, 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

Dihydropyridiinityypiset 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).

Digitaalisglykosidit:

Eteis-kammiojohtumisen hidastuminen, sydämen sykkeen hidastuminen.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit):

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää bisoprololin hypotensiivistä vaikutusta.

Beetasymptomimeetit (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.

Monoamiinioksidiaasin 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, uteroplasmista verenvirtausta ja sikiön kehitystä on seurattava. Jos haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiöön ilmenee, on harkittava vaihtoehtoista lääkkeitä. Vastasyntyntä 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: synkopet

Silmät:

Harvinaiset: vähentynyt kyynelnesteen erityminen (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: eteis-kammiojohtumisen häiriöt

Verisuonisto:

Yleiset: kylmyyden tai tunnottomuuden tunne raajoissa, hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: bronkospasmit astmaattikoilla tai potilailla, joilla on keuhkoastma.

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 lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen 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 sydänsuffiensi 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. Bisoprololihoiton 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 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 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, 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 minuuttitulavuutta ja hapenkulutusta. Pitkäaikaishoidossa aluksi kohonnut perifeerinen vastus vähenee.

5.2 Farmakokinetiikka

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 elimistöstä kahta tietä. 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi ja eritetään munuaisten kautta. Loput 50 % eritetään munuaisten kautta muuttumattomana. Koska bisoprololi eliminoituu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse säädellä munuaisten tai maksan vajaatoiminnan takia. Bisoprololin farmakokinetiikkaa 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 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset pahvipakkauksessa.

Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilna
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.8.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoproact 2,5 mg tablett
Bisoproact 5 mg tablett
Bisoproact 10 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bisoproact 2,5 mg tablett: Varje tablett innehåller 2,5 mg bisoprololhemifumarat.
Hjälpämne med känd effekt: 68 mg laktosmonohydrat.
Bisoproact 5 mg tablett: Varje tablett innehåller 5 mg bisoprololhemifumarat.
Hjälpämne med känd effekt: 136 mg laktosmonohydrat.
Bisoproact 10 mg tablett: Varje tablett innehåller 10 mg bisoprololhemifumarat.
Hjälpämne med känd effekt: 131 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Bisoproact 2,5 mg tablett: Vit, avlång, odragerad tablett. Brytskåra på båda sidorna. Tabletten är märkt med BI och 2,5.

Bisoproact 5 mg tablett: Ljusedgul, fläckig, rund, konvex, odragerad tablett. Brytskåra på ena sidan. Tabletten är märkt med BI och 5.

Bisoproact 10 mg tablett: Beige, fläckig, rund, konvex, odragerad tablett. Brytskåra på ena sidan. Tabletten är märkt med BI och 10.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av kronisk, stabil hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion, som tillägg till ACE-hämmare och diuretika, och vid behov, hjärtglykosider (för ytterligare information, se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Standardbehandling av kronisk hjärtsvikt (CHF) består av en ACE-hämmare (eller en angiotensinreceptorblockerare vid intolerans mot ACE-hämmare), en betablockerare, diuretika och, vid behov, hjärtglykosider. Patienten ska vara stabil (utan akut svikt) när behandling med bisoprolol inleds.

Rekommendationen är att den behandlande läkaren har erfarenhet från behandling av kronisk hjärtsvikt.

Övergående försämring av hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi kan inträffa under eller efter titreringsfasen.

Titreringsfas

Behandling av kronisk, stabil hjärtsvikt med bisoprolol kräver en titreringsfas.

Behandling med bisoprolol ska sättas in med en gradvis upptitrering enligt följande:

- 1,25 mg en gång dagligen under 1 vecka; om detta tolereras väl, öka till
- 2,5 mg en gång dagligen under påföljande vecka; om detta tolereras väl, öka till
- 3,75 mg en gång dagligen under påföljande vecka; om detta tolereras väl, öka till
- 5 mg en gång dagligen under påföljande 4 veckor; om detta tolereras väl, öka till
- 7,5 mg en gång dagligen under påföljande 4 veckor; om detta tolereras väl, öka till
- 10 mg en gång dagligen som underhållsbehandling.

Den högsta rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen.

Noggrann monitorering av vitala funktioner (puls, blodtryck) och symtom på förvärrad hjärtsvikt rekommenderas under titreringsfasen. Symtom kan inträffa redan under det första dygnet efter insättning av behandlingen.

Förändring av behandlingen

Om den högsta rekommenderade dosen inte tolereras väl kan en gradvis dosminskning övervägas.

Vid övergående försämrad hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi rekommenderas nytt ställningstagande till dosen av annan samtidig medicinering. Det kan även vara nödvändigt att tillfälligt minska dosen av bisoprolol eller att överväga utsättning av behandlingen. Återinsättning och/eller upptitrering av bisoprolol bör alltid övervägas när patientens tillstånd igen har stabiliserats. I fall utsättning av behandlingen övervägs, rekommenderas gradvis minskning av dosen, eftersom ett plötsligt utsättande kan leda till akut försämring av patientens tillstånd.

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol är vanligen en långtidsbehandling.

Administreringsätt

Bisoprololtabletter tas på morgonen med frukost. Tableterna sväljs med vätska, och de får inte tuggas.

Särskilda grupper

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Det saknas information om bisoprolols farmakokinetik hos patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt njur- eller leverfunktion. Upptitrering av dosen ska göras med extra försiktighet vid behandling av dessa patienter.

Äldre patienter

Normalt krävs ingen dosjustering.

Pediatrisk population

Det saknas erfarenhet av användning av bisoprolol hos barn. Därför kan den inte rekommenderas för barn.

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol får inte ges till patienter med:

- akut hjärtsvikt, eller dekomensation av hjärtsvikt som kräver intravenös inotrop behandling
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block
- sjuka sinus-syndrom
- sinoatrialt block
- bradykardi
- hypotoni
- svår astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom

- sena stadier av arteriell ocklusiv sjukdom eller svårt Raynauds syndrom
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- metabolisk acidos
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol ska inledas med en titreringsfas (se avsnitt 4.2).

Särskilt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom får behandling med bisoprolol inte avslutas plötsligt, om detta inte är absolut nödvändigt. Plötsligt avbrytande av behandlingen kan leda till en försämring av patientens tillstånd (se avsnitt 4.2).

Försiktighet

Insättning och avbrytande av behandling med bisoprolol vid stabil, kronisk hjärtsvikt kräver regelbunden monitorering. Dosering och administreringsätt beskrivs i avsnitt 4.2.

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet av bisoprololbehandling vid hjärtsvikt hos patienter med följande sjukdomar eller tillstånd:

- insulinberoende diabetes mellitus (typ 1)
- gravt nedsatt njurfunktion
- gravt nedsatt leverfunktion
- restriktiv kardiomyopati
- medfödd hjärtsjukdom
- hemodynamiskt signifikant klaffsjukdom
- hjärtinfarkt under de senaste 3 månaderna.

Bisoprolol ska användas med försiktighet vid följande tillstånd:

- diabetes mellitus med stora svängningar i blodglukosvärden. Symtom på hypoglykemi (t.ex. takykardi, palpitationer eller svettning) kan maskeras.
- strikt fasta
- pågående hyposensibiliseringsbehandling. I likhet med andra betablockerare kan också bisoprolol öka såväl känsligheten för allergener som svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Behandling med adrenalin ger inte alltid den förväntade terapeutiska effekten.
- första gradens AV-block
- Prinzmetals angina
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom. Symtomen kan förvärras, särskilt i början av behandlingen.

Betablockerare (t.ex. bisoprolol) ska endast ordinerats till patienter med psoriasis eller med psoriasis i familjen efter en noggrann bedömning av nytta gentemot risker.

Behandling med bisoprolol kan maskera symtom på hypertyreos.

Bisoprolol får ges till patienter med feokromocytom först efter alfareceptorblockad.

Betablockerare minskar incidensen av arytmier och myokardial ischemi under induktion av allmän anestesi och intubering samt postoperativt. Enligt nuvarande rekommendation behöver behandling med betablockerare inte avbrytas på grund av en operation. Anestesiologen ska dock vara medveten om medicinering med betablockerare på grund av risken för eventuella interaktioner med andra läkemedel, vilket kan leda till bradyarytmi, försvagning av reflextakykardi och minskad reflexförmåga att kompensera för blodförlust. Om det anses nödvändigt att sätta ut behandling med betablockerare före operation, ska detta ske genom en gradvis dosminskning och avslutas senast 48 timmar före anestesi.

Vid astma eller annan obstruktiv lungsjukdom som ger symtom bör bronkodilaterande behandling ges samtidigt med bisoprolol. I enstaka fall kan luftvägsmotstånd inträffa hos astmapatienter, varför dosen av beta₂-stimulerare kan behöva höjas.

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med en sällsynt ärftlig galaktosintolerans, laktasbrist som förekommer hos samer, eller glukos- och galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ej rekommenderade kombinationer

Klass I antiarytmika (såsom kinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon):
Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och negativ inotrop effekt kan öka.

Kalciumantagonister av verapamiltyp och i mindre utsträckning av diltiazemtyp:
Negativ effekt på kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som behandlas med betablockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.

Centralt verkande antihypertensiva läkemedel (t.ex. klonidin, metyldopa, moxonodin, rilmenidin):
Samtidig användning av centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan försvaga den centrala sympatiska tonusen och leda till lägre hjärtfrekvens, mindre minutvolym samt vasodilatation. Abrupt utsättning av behandlingen, i synnerhet om den sker före utsättning av behandling med bisoprolol, kan öka risken för rebound-hypertoni.

Försiktighet vid användning

Kalciumantagonister av dihydropyridintyp (t.ex. felodipin och amlodipin):
Samtidig användning kan öka risken för hypotoni. Hos patienter med hjärtsvikt kan den ventrikulära pumpfunktionen försämrast.

Klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron):
Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.

Parasympatomimetika:
Samtidig användning kan förlänga den atrioventrikulära överledningstiden och öka risken för bradykardi.

Topikalt administrerade betablockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom) kan förstärka de systemiska effekterna av bisoprolol.

Insulin och perorala antidiabetisläkemedel:
Förstärkning av den blocksockersänkande effekten. Blockering av betaadrenoreceptorer kan dölja symtom av hypoglykemi.

Narkosmedel:
Dämpning av reflexbradykardi och ökning av risken för hypotoni (för ytterligare information om allmän anestesi, se avsnitt 4.4).

Digitalisglykosider:
Förlängning av atrioventrikulär överledningstid, minskning av hjärtfrekvensen.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID):
NSAID-preparat kan minska den hypotona effekten av bisoprolol.

Betasympatomimetika (t.ex. isoprenalin, dobutamin):
Samtidig användning kan minska effekten av båda läkemedlen.

Sympatomimetika som aktiverar både beta- och alfaadrenoreceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin):
Samtidig användning med bisoprolol kan ta fram dessa läkemedels alfaadrenoceptormedierade

vasokonstriktionseffekter. Detta kan leda till blodtrycksökning och förvärrad claudicatio intermittens. Dessa interaktioner är mer sannolika med icke-selektiva betablockerare.

Samtidig användning med antihypertonimedel samt med andra läkemedel som har en blodtryckssänkande effekt (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan öka risken för hypotoni.

Beakta följande kombinationer

Meflokin:

Ökad risk för bradykardi

Monoaminoxidashämmare (förutom MAO-B-hämmare):

Förstärkt hypotensiv effekt av betablockeraren, men även risk för hypertensiv kris.

Rifampicin:

Svag minskning av halveringstiden för bisoprolol är möjlig på grund av induktion av enzymer som deltar i läkemedelsmetabolism i levern. Dosjustering behövs vanligen inte.

Ergotaminderivat:

Försämrad perifer cirkulation.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter, som kan orsaka skada under graviditet och på fostret/det nyfödda barnet. Betaadrenoreceptorblockerare minskar perfusionen genom placentan, vilket kan leda till tillväxthämning hos fostret, fosterdöd, missfall eller för tidig förlossning. Biverkningar (t.ex. hypoglykemi och bradykardi) kan uppträda hos fostret eller det nyfödda barnet. Om behandling med betaadrenoreceptorblockerare är nödvändig, rekommenderas användning av beta₁-selektiva blockerare.

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

Amning

Det är inte känt om läkemedlet utsöndras i bröstmjölk eller om bisoprolol är säkert för spädbarn. Därför rekommenderas inte amning under behandling med bisoprolol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I en studie på patienter med kranskärlsjukdom hade bisoprolol ingen effekt på körförmågan. Eftersom reaktioner på läkemedlet varierar mellan individer, kan förmågan att köra bil eller använda maskiner dock försämrast. Detta måste tas i beaktande speciellt vid behandlingens start och vid förändring av medicinering samt i samband med intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

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 ($< 1/10\ 000$)

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: sömnstörningar, depression
Sällsynta: mardrömmar, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: svindel, huvudvärk
Sällsynta: synkope

Ögon:

Sällsynta: minskat tårflöde (bör beaktas om patienten använder kontaktlinser)
Mycket sällsynta: konjunktivit

Öron och balansorgan:

Sällsynta: hörselnedsättning

Hjärtat:

Mycket vanliga: bradykardi
Vanliga: försämrad hjärtsvikt
Mindre vanliga: störningar i atrioventrikulär överledning

Blodkärl:

Vanliga: känsla av kyla eller domning i armar och ben, hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanliga: bronkospasm hos patienter med astma eller obstruktiv lungsjukdom
Sällsynta: allergisk rinit

Magtarmkanalen:

Vanliga: mag-tarmbesvär såsom illamående, kräkningar, diarré, förstoppning

Lever och gallvägar:

Sällsynta: hepatit

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner såsom klåda, rodnad, utslag
Mycket sällsynta: alopeci. Betablockerare kan framkalla eller försämra psoriasis eller framkalla psoriasisliknande utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mindre vanliga: muskelsvaghet, muskelkramper

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Sällsynta: potensstörningar

Allmänna symtom:

Vanliga: asteni, trötthet

Undersökningar:

Sällsynta: förhöjda triglyceridvärden, förhöjda leverenzymvärden (ALAT, ASAT)

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

4.9 Överdoser

Symtom

De vanligaste symtomen vid överdosering av betablockerare är bradykardi, hypotoni, bronkospasm, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Det finns endast begränsad information om överdosering med bisoprolol, bara ett fåtal fall av överdosering har rapporterats. Symtom på överdosering var bradykardi och/eller hypotoni; alla patienter återhämtade sig. Det finns stor individuell variation i känslighet för en hög enkeldos av bisoprolol, och patienter med hjärtsvikt är antagligen mycket känsliga.

Behandling

Vid överdosering ska behandlingen med bisoprolol avbrytas och symptomatisk och stödjande behandling ges till patienten.

Baserat på förväntad farmakologisk verkan och rekommendationer för andra betablockerare bör följande allmänna åtgärder övervägas då de är kliniskt motiverade.

Bradykardi: Atropin ges intravenöst. Om svaret är otillräckligt kan isoprenalin eller annan substans med positiva kronotropa egenskaper ges med försiktighet. Under vissa omständigheter kan införande av transvenös pacemaker vara nödvändigt.

Hypotoni: Vätska samt vasopressorer ges intravenöst. Intravenös administrering av glukagon kan också hjälpa.

Andra eller tredje gradens AV-block: Patienten följs noggrant och kan behandlas genom infusion av isoprenalin eller insättning av transvenös pacemaker, beroende på situationen.

Akut försämring av hjärtsvikt: Diuretika, inotropa medel, vasodilaterande medel administreras intravenöst.

Bronkospasm: Bronkodilaterande behandling såsom isoprenalin, beta₂-sympatomimetika och/eller aminofyllin administreras.

Hypoglykemi: Glukos administreras intravenöst.

På basen av begränsade tillgängliga data är bisoprolol knappast dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva betablockerande medel
ATC-kod: C07AB07

Bisoprolol är en i hög grad beta₁-sektiv blockerare av adrenerga beta₁-receptorer, som saknar egenstimulerande sympatomimetisk och relevant membranstabiliserande effekt. Den uppvisar endast låg affinitet till beta₂-receptorer i den glatta muskulaturen i bronker och blodkärl, samt till beta₂-receptorerna involverade i metabolisk reglering. Därför förväntas bisoprolol normalt inte ha någon inverkan på luftvägsmotståndet och beta₂-medierade metabola effekter. Beta₁-selektiviteten hos bisoprolol sträcker sig utanför det terapeutiska dosintervallet.

CIBIS II-studien omfattade 2 647 patienter av vilka 83 % (N = 2 202) var i NYHA-klass III och 17 % (N = 445) i NYHA-klass IV. Patienterna hade stabil symptomatisk systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion ≤ 35 %, baserat på ekokardiografi). Totalmortaliteten minskade från 17,3 % till 11,8 % (relativ minskning 34 %). Också en minskning av plötslig död (3,6 % vs 6,3 %, relativ minskning 44 %) och ett minskat antal episoder av svikt som krävde vård på sjukhus (12 % vs 17,6 %, relativ minskning 36 %) observerades. Därtill kunde en signifikant

förbättring i patienternas funktionella status enligt NYHA-klassificering påvisas. Under insättning och titrering av behandling med bisoprolol observerades några fall av bradykardi (0,53 %), hypotoni (0,23 %) och akut dekomensation (4,97 %), men antalet fall var inte större än i placebogruppen (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antalet dödliga och invalidiserande episoder under studien var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogruppen.

I CIBIS III-studien undersöktes 1 010 patienter i åldern ≥ 65 år med lindrig 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 först under 6 månader med antingen bisoprolol eller enalapril och därefter med en kombination av bisoprolol och enalapril under 6–24 månader.

I gruppen där bisoprolol användes först sågs en trend mot ökad förekomst av försämring av den kroniska hjärtsvikten när bisoprolol användes under 6 månader. I per-protokoll-analysen kunde man inte visa att bisoprolol som inledande behandling var likvärdig med enalapril, trots att frekvensen för den primära kombinerade effektvariabeln dödsfall och sjukhusvård vid studiens slut var likartad för de två strategierna för behandlingsstart vid kronisk hjärtsvikt (32,4 % i den grupp som fick bisoprolol först jämfört med 33,1 % i den grupp som fick enalapril först, per-protokoll-population). Studien visade att bisoprolol också kan användas hos äldre patienter med lindrig till måttlig hjärtsvikt.

Bisoprolol används också för behandling av hypertoni och kranskärlssjukdom.

Vid kortvarig användning hos patienter med kranskärlssjukdom utan kronisk hjärtsvikt sänker bisoprolol hjärtfrekvensen och slagvolymen, och därmed också hjärtats minutvolym och syrekonsumtion. Vid långvarig behandling minskar det initialt förhöjda perifera motståndet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bisoprolol absorberas till cirka 90 % efter oral administration. Biotillgängligheten är cirka 90 %. Plasmaproteinbindningen är cirka 30 %. Distributionsvolymen är 3,5 l/kg. Totala clearance är cirka 15 l/h.

Halveringstiden i plasma är 10–12 timmar och effekten varar 24 timmar, när läkemedlet tas en gång dagligen.

Bisoprolol utsöndras från kroppen på två sätt. 50 % metaboliseras i levern till inaktiva metaboliter som utsöndras genom njurarna. De återstående 50 % utsöndras via njurarna i oförändrad form. Eftersom eliminering av bisoprolol sker i samma utsträckning via njurarna och levern krävs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Bisoprolols farmakokinetik hos patienter med hjärtsvikt och nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats.

Bisoprolols kinetik är linjär och oberoende av patientens ålder.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass III) är plasmanivåerna av bisoprolol högre och halveringstiden förlängd jämfört med friska frivilliga. Maximal plasmakoncentration vid steady-state är 64 ± 21 ng/ml vid en daglig dos på 10 mg och halveringstiden är 17 ± 5 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet tyder inte på några särskilda risker för människa. I likhet med andra betablockerare orsakade bisoprolol toxicitet hos dräktiga djur (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) samt hos embryo/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt, tillväxthämning) vid höga doser, men var inte teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bisoproact 2,5 mg tablett:
Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin E460
Magnesiumstearat E572
Krospovidon (Typ B) E1201

Bisoproact 5 mg tablett:
Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin E460
Magnesiumstearat E572
Krospovidon (Typ B) E1201
Gul färg PB 22812 (laktosmonohydrat och gul järnoxid (E172))

Bisoproact 10 mg tablett:
Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin E460
Magnesiumstearat E572
Krospovidon (Typ B) E1201
Beige färg PB 27215 (laktosmonohydrat samt röd och gul järnoxid (E172))

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC/aluminiumblisterkartor i kartongförpackning.

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-70
LT-09320 Vilnius
Litauen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12.8.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.6.2021