

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol Krka 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Bisoprolol Krka 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Bisoprolol Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg bisoprololifumaraattia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

2,5 mg: valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, lievästi kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre (pituus: 8,3–8,7 mm, leveys: 5,5 mm, paksuus: 2,8–3,6 mm).
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

5 mg: vaalean kellanruskea, soikea, lievästi kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre (pituus: 8,3–8,7 mm, leveys: 5,5 mm, paksuus: 2,8–3,6 mm).
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg: vaalean kellanruskea, pyöreä, lievästi kaksoiskupera kalvopäällysteinen viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre (halkaisija: 10,0–10,3 mm, paksuus: 2,8–3,6 mm).
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.

Iskeeminen sydänsairaus (angina pectoris).

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio ja angina pectoris

Aikuiset

Annos sovitetaan yksilöllisesti. Tavanomainen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa, ja suositeltu enimmäisannos on 20 mg/vrk. Joillekin potilaille voi riittää 5 mg/vrk.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Jos potilaalla on terminaalivaiheen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai maksan vajaatoiminta, bisoprololin enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annostusta on pienennettävä. Bisoprololin käytöstä dialyysipotilaille on vain vähän kokemusta, mutta ei ole viitteitä siitä, että annosta olisi tarpeen muuttaa.

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa, mutta 5 mg/vrk saattaa riittää joillekin potilaille. Kuten muidenkin aikuispotilaiden kohdalla, annostusta voi olla tarpeen pienentää, jos potilaalla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä pediatrisille potilaille ei ole kokemusta, joten käyttöä lapsille ei voida suositella.

Stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta

Aikuiset

Kroonista sydämen vajaatoimintaa hoidetaan tavallisesti ACE:n estäjällä (tai angiotensiinireseptorin salpaajalla, jos ACE:n estäjät eivät sovi), beetasalpaajalla, diureeteilla ja tarvittaessa sydänglykosideilla. Potilaan tilan on oltava vakaa (ei akuuttia vajaatoimintaa), kun bisoprololihoito aloitetaan.

On suositeltavaa, että hoitavalla lääkärillä on kokemusta kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidosta. Titrausvaiheen aikana ja sen jälkeen voi ilmetä sydämen vajaatoiminnan ohimenevää pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa.

Titrausvaihe

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa käytettävä bisoprololiannos on titrattava.

Bisoprololihoito aloitetaan suurentamalla annosta asteittain seuraavasti:

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

Suosittelun enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Annosta titrattaessa suositellaan potilaan huolellista tarkkailua peruselintoimintojen (syke, verenpaine) ja sydämen vajaatoiminnan pahenemisoireiden suhteen. Oireita voi ilmetä jo ensimmäisenä hoitopäivänä.

Hoidon muuttaminen

Jos suositeltu enimmäisannos on huonosti siedetty, voidaan harkita asteittaista annoksen pienentämistä.

Jos potilaalla ilmenee sydämen vajaatoiminnan ohimenevää pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa, suositellaan muiden samanaikaisten lääkkeiden annostuksen tarkistamista. Bisoprololiannosta on ehkä myös pienennettävä tilapäisesti tai harkittava koko hoidon lopettamista.

Potilaan tilan vakaannuttua tulisi aina harkita bisoprololihoitonsa uudelleen aloittamista ja/tai annoksen suurentamista.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Saatavilla ei ole tietoa bisoprololin farmakokinetikasta kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Siksi näiden potilaiden annoksia suurennettaessa on oltava erityisen varovainen.

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä pediatrisille potilaille ei ole kokemusta. Tästä syystä sen käyttöä lapsille ei voida suositella.

Bisoprololihoito on yleensä pitkäaikaista. Hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti, varsinkaan jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus, sillä tällöin potilaan tila voi heikentyä nopeasti. Jos hoidon lopettamista harkitaan, on suositeltavaa pienentää annosta vähitellen.

Antotapa

Suun kautta.

Bisoprolol Krka otetaan aamuisin. Tabletit voi ottaa ruoan kanssa. Tabletit niellään nesteen kera, eikä niitä saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Bisoprololi on vasta-aiheista potilaille, joilla on jokin seuraavista:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti sydämen vajaatoiminta tai sydämen vajaatoiminnan dekompensointi, joka vaatii laskimonsisäistä inotropista hoitoa
- kardiogeeninen shokki
- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos (jos ei ole sydämentahdistinta)
- sairas sinus -oireyhtymä
- sinus-eteiskatkos
- oireinen bradykardia (syke alle 60 lyöntiä/min ennen hoidon aloitusta)
- oireiden hypotensio (systolinen verenpaine < 100 mmHg)
- vaikea astma
- vaikeaoireinen perifeerinen ahtauttava valtimosairaus tai vaikeaoireinen Raynaud'n oireyhtymä
- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito bisoprololilla on aloitettava erityisellä titrausvaiheella (ks. kohta 4.2).

Bisoprololihoitoa ei saa lopettaa äkillisesti, etenkin jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus, ellei se ole välttämätöntä. Hoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa sydänsairauden tilapäiseen pahenemiseen (ks. kohta 4.2).

Bisoprololihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa potilaan tilaa on seurattava säännöllisesti.

Bisoprololin käytöstä ei ole kokemusta sellaisten sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidossa, joilla on lisäksi jokin seuraavista sairauksista tai tiloista:

- insuliinihoitoa vaativa diabetes mellitus (tyyppi I)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- vaikea maksan vajaatoiminta

- restriktiivinen sydänlihassairaus
- synnynnäinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä elimellinen läppävika
- sydäninfarkti viimeisen 3 kuukauden aikana.

Bisoprololia on käytettävä varoen, jos potilaalla on

- bronkospasmi (astma, obstruktiivinen hengitystiesairaus)
- diabetes mellitus, jossa verensokeriarvot vaihtelevat suuresti; hypoglykemian oireet (esim. takykardia, sydämentykytys tai hikoilu) saattavat peittyä
- tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito. Muiden beetasalpaajien tavoin bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että voimistaa anafylaktisten reaktioiden vaikeusastetta. Adrenaliinihoidon vaikutus ei ole aina odotetunlainen.
- ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos
- Prinzmetalin angina: sepelvaltimospasmitapauksia on havaittu. Vaikka bisoprololi on erittäin beeta1-selektiivinen, on mahdollista, että rintakipukohtauksia ilmenee annettaessa bisoprololia Prinzmetalin anginaa sairastaville potilaille.
- perifeerinen ahtauttava valtimosairaus (oireet voivat voimistua, etenkin hoidon alkuvaiheessa)
- yleisanestesian yhteydessä.

Yleisanestesian saaneilla potilailla beetasalpaus vähentää rytmihäiriöiden ilmaantuvuutta ja sydänlihaksen hapenpuutetta sekä induktion ja intubaation aikana että leikkauksen jälkeen. Nykyään suositellaan beetasalpaaja-ylläpito-hoidon jatkamista normaalisti ennen leikkausta. Anestesiologille on kerrottava beetasalpaajahoidosta mahdollisten lääkeyhteisvaikutusten vuoksi. Lääkeyhteisvaikutukset voivat aiheuttaa bradyarytmioita, reflektorisen takykardian väimemistä ja verenhukkaa kompensoivan refleksin heikkenemistä. Jos beetasalpaajahoidon keskeyttäminen ennen leikkausta arvioidaan tarpeelliseksi, on se tehtävä annosta asteittain pienentämällä siten, että hoito päättyy viimeistään 48 tuntia ennen anestesiaa.

Bisoprololin yhdistämistä seuraavien lääkeaineiden kanssa ei yleensä suositella: verapamiili- ja diltiatseemytyypiset kalsiuminestäjät, ryhmän I rytmihäiriölääkkeet ja keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet. Lisätiedot, ks. kohta 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 Bisoprolol Krka -valmisteen käyttöä sitä tulee käyttää varoen. Jos potilaalla on ahtauttava keuhkosairaus, tulee bisoprololihoito aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella, ja potilaita tulee seurata tarkasti uusien oireiden ilmenemisen varalta (esim. hengenahdistus, huono rasituksensieto, yskä). Jos potilaalla on mahdollisesti oireinen astma tai muu krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, bisoprololihoitoon on yhdistettävä samanaikainen keuhkoputkia laajentava hoito. Astmapotilaiden hengitysteiden virtausvastus voi toisinaan kasvaa, jolloin beeta2-stimulanttien annosta on ehkä suurennettava.

Jos potilaalla on tai on aiemmin ollut psoriaasia, beetasalpaaja (esim. bisoprololia) saa määrätä vasta huolellisen hyöty-riskiarvion jälkeen.

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Bisoprololihoito voi peittää tyreotoksikoosin oireet.

Muiden beetasalpaajien tavoin bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että voimistaa anafylaktisten reaktioiden vaikeusastetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella

Verapamiili- ja vähäisemmässä määrin diltiatseemityyppiset kalsiuminestäjät: Sydänlihaksen supistuvuus ja eteis-kammiojohtuminen heikentyvät. Verapamiilin anto laskimoon beetasalpaajahoitoa saavalle voi alentaa verenpainetta voimakkaasti ja aiheuttaa eteis-kammiokatkoksen.

Ryhmän I rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, disopyramidi; lidokaiini, fenytoiini; flekainidi, propafenoni): vaikutus eteisten ja kammioiden johtumisnopeuteen voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus kasvaa.

Keskushermostoon vaikuttavat verenpainelääkkeet, kuten klonidiini ja muut (esim. metyyliidopa, moksonidiini, rilmenidiini): Keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa vähentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (sydämensyke harvenee, minuuttitilavuus pienenee, verisuonet laajenevat). Keskushermostoon vaikuttavien verenpainelääkkeiden käytön äkillinen lopettaminen, etenkin ennen beetasalpaajahoidon keskeyttämistä, voi suurentaa ns. rebound-hypertension vaaraa.

Yhdistelmät, joiden käytössä on oltava erityisen varovainen

Dihydropyridiinityyppiset kalsiuminestäjät, kuten nifedipiini, felodipiini ja amlodipiini: Samanaikainen käyttö voi suurentaa hypotension vaaraa. Sydämen vajaatoimintapotilailla voi olla vaara, että kammioiden pumppaustoiminta heikentyy entisestään.

Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): vaikutus eteisten ja kammioiden johtumisnopeuteen saattaa voimistua.

Paikallisesti käytettävät beetasalpaajat (esim. silmätipat glaukoomaan): voivat lisätä bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Parasympatomimeetit: samanaikainen käyttö voi pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa ja suurentaa bradykardian vaaraa.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: Verensokeripitoisuutta pienentävän vaikutuksen voimistuminen. Adrenergisten beetareseptoreiden salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireita.

Anestetit: reflektorisen takykardian vaimeneminen ja hypotension vaaran suureneminen (lisätiedot yleisanestesiasta, ks. myös kohta 4.4).

Digitalisglykosidit: syketaajuuden harveneminen, eteis-kammiojohtumisaajan piteneminen.

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit): tulehduskipulääkkeet voivat vähentää bisoprololin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Beetasympatomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini): bisoprololin ja beetasympatomimeetin yhdistelmä voi vähentää näiden molempien vaikutusta.

Sekä beeta- että alfa-adrenoseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Yhteiskäyttö bisoprololin kanssa voi tuoda esiin näiden lääkeaineiden verisuonia supistavan vaikutuksen, joka välittyy alfa-adrenoseptoreiden kautta. Tällöin verenpaine nousee ja katkokävely pahenee. Näiden yhteisvaikutusten ilmenemistä pidetään todennäköisempänä epäselektiivisiä beetasalpaajia käytettäessä.

Samanaikainen käyttö verenpainetta alentavien lääkeaineiden ja muiden verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkevalmisteiden (esim. trisyklisten antidepressanttien, barbituraattien, fentiatsiinien) kanssa voi suurentaa hypotension vaaraa.

Yhdistelmät, joita on käytettävä harkiten

Meflokiini: lisääntynyt bradykardian riski.

Monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO-B:n estäjät): beetasalpaajien verenpainetta alentavan vaikutuksen tehostuminen mutta myös hypertensiivisen kriisin vaara.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, joista voi olla haittaa raskaudelle ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Beetasalpaajat heikentävät veren läpivirtausta istukassa, mihin on yhdistetty kasvuviveitä, sikiökuolemia, keskenmenoja ja synnytyksen ennenaikaistumista. Haittavaikutuksia (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voi ilmetä sekä sikiöillä että vastasyntyneillä. Jos beetasalpaajahoido on välttämätön, suositellaan beeta 1-selektiivisiä salpaajia.

Bisoprololia saa käyttää raskausaikana vain selvästi välttämättömissä tapauksissa. Jos bisoprololihoito arvioidaan välttämättömäksi, kohdun ja istukan verenvirtausta ja sikiön kasvua on seurattava. Jos hoidosta on haittaa raskaudelle tai sikiölle, on harkittava jotakin vaihtoehtoista hoitoa. Vastasyntyntä on seurattava tarkoin. Hypoglykemian ja bradykardian oireita on yleensä odotettavissa kolmen ensimmäisen päivän kuluessa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tämä lääke ihmisen rintamaitoon. Tästä syystä imetystä ei suositella bisoprololihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sepelvaltimotautipotilaille tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei heikentänyt ajokykyä. Kuitenkin koska reaktiot lääkkeelle vaihtelevat yksilöittäin, ajokyky tai kyky käyttää koneita voi heikentyä. Tämä on otettava huomioon etenkin hoidon alussa, lääkitystä muutettaessa sekä alkoholinkäytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

- 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)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			unihäiriöt, masennus	painajainen, aistiharhat	
<i>Hermosto</i>		heitehuimaus, päänsärky		pyörtyminen	
<i>Silmät</i>				kyynelnesteen erityksen väheneminen (huomioitava, jos potilas käyttää piilolinsejä)	sidekalvo-tulehdus

<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				kuulohäiriöt	
<i>Sydän</i>	bradykardia	sydämen vajaatoiminnan paheneminen	eteis-kammiojohtumisen häiriöt		
<i>Verisuonisto</i>		raajojen kylmyys tai tunnottomuus, hypotensio	ortostaattinen hypotensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			bronkospasmi astmaatikoilla tai potilailla, joilla on ollut obstruktiivnen keuhkosairaus	allerginen nuha	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		ruoansulatuselimistön vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus			
<i>Maksa ja sappi</i>				maksatulehdus	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				yliherkkyysoireet (kutina, punohtuminen, ihottuma ja angioödeema)	hiustenlähtö; beetasalpaajat saattavat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityyppistä ihottumaa
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			lihasheikkous ja lihaskrampit		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				erektiohäiriöt	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		voimattomuus, uupumus			
<i>Tutkimukset</i>				triglyseridiarvojen nousu, maksaentsyymi-arvojen (ALAT, ASAT) nousu.	

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

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen (esim. 15 mg/vrk annoksen 7,5 mg/vrk sijasta) on ilmoitettu aiheuttaneen kolmannen asteen eteis-kammiokatkoksia, bradykardiaa ja heitehuimausta. Tavallisesti beetasalpaaja-yliannostuksen yleisimmät odotettavissa olevat merkit ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydämen vajaatoiminta ja hypoglykemia. Bisoprololin yliannostustapauksia (enintään 2 000 mg) on toistaiseksi ilmoitettu muutamilla verenpainetauti- ja/tai sepelvaltimotautipotilailla; joilla on ilmennyt bradykardiaa ja/tai hypotensiota. Kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys bisoprololin yhdelle suurelle kerta-annokselle vaihtelee paljon yksilöittäin; sydämen vajaatoimintapotilaat ovat todennäköisesti hyvin herkkiä. Siksi näiden potilaiden hoito on aloitettava annosta vähitellen suurentaen kohdassa 4.2 olevan hoitokaavion mukaan.

Hoito

Yliannostuksen sattuessa bisoprololihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololia ei saada poistettua elimistöstä juuri lainkaan dialyysillä. Seuraavia yleistoimenpiteitä on harkittava odotettavissa olevien farmakologisten vaikutusten ja muita beetasalpaajia koskevien suositusten perusteella, jos kliininen tilanne sitä vaatii.

Bradykardia: annetaan atropiinia laskimoon. Jos vaste on riittämätön, potilaalle voi antaa varovasti isoprenaliinia tai muuta lääkeainetta, jolla on positiivisia kronotrooppisia ominaisuuksia. Joissakin tilanteissa on ehkä asennettava sydämentahdistin laskimoteitse.

Hypotensio: laskimonsisäinen nesteytys ja vasopressoreita laskimoon. Myös laskimonsisäisestä glukagonihoidosta voi olla hyötyä.

Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos: potilaan tilaa tarkkaillaan huolellisesti. Annetaan isoprenaliini-infuusio tai asennetaan sydämentahdistin laskimoteitse.

Sydämen vajaatoiminnan akuutti paheneminen: annetaan diureetteja, inotrooppisia lääkkeitä ja vasodilataattoreita laskimoon.

Bronkospasmi: annetaan bronkodilataattoreita, kuten isoprenaliinia, beeta2-sympatomimeettejä ja/tai aminofylliiniä.

Hypoglykemia: annetaan glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Bisoprololi on erittäin beeta-1-selektiivinen adrenergisiä beeta-1-reseptoreita salpaava aine, jolla ei ole stimuloivaa eikä solukalvoja merkityksellisesti vakauttavaa ominaisvaikutusta. Sen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileälihaksen beeta2-reseptoreihin sekä aineenvaihdunnan säätelyyn osallistuviin beeta2-reseptoreihin on vähäistä. Siksi sen ei normaalisti odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta2-välitteisiin metabolisiin vaikutuksiin. Bisoprololin beeta1-selektiivisyys on terapeuttista annosaluetta laajempi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Muiden beeta1-salpaajien tavoin myöskään bisoprololin vaikutusmekanismi kohonneen verenpaineen hoidossa ei ole selvä. Bisoprololin tiedetään kuitenkin pienentävän plasman reniiniipitoisuutta huomattavasti.

Anginapotilailla beeta1-reseptorisalpaus hillitsee sydämen toimintaa ja vähentää siten hapentarvetta. Bisoprololi siis poistaa tai vähentää oireita tehokkaasti.

Bisoprololin lyhykestoinen anto sepelvaltimotautipotilaille, joilla ei ole kroonista sydämen vajaatoimintaa, harventaa syketaajuutta ja pienentää sydämen iskuvaluuutta ja sen myötä sydämen minuuttitulavuutta ja hapenkulutusta. Bisoprololifumaraatin pitkäaikainen anto vähentää perifeeristä vastusta.

Kliininen teho ja turvallisuus

CIBIS II -tutkimukseen osallistui 2 647 potilasta, joista 83 % (n = 2 202) kuului NYHA III -luokkaan ja 17 % (n = 445) NYHA IV -luokkaan. Potilailla oli oireinen ja stabiili systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio ≤ 35 % kaikukardiografian perusteella). Kokonaiskuolleisuus pieneni 17,3 %:sta 11,8 %:iin (suhteellinen pienenemä 34 %). Myös äkkikuolemat (3,6 % vs. 6,3 %; suhteellinen pienenemä 44 %) ja sairaalahoitoa vaatineet sydämen vajaatoimintakohtaukset (12 % vs. 17,6 %; suhteellinen pienenemä 36 %) vähenivät. Lisäksi osoitettiin, että potilaiden NYHA-luokituksen mukainen toimintakyky parani merkittävästi. Bisoprololihoitoa aloitettaessa ja annosta titrattaessa ilmeni sairaalahoitoa vaatinutta bradykardiaa (0,53 %), hypotensiota (0,23 %) ja akuuttia dekompensoitua (4,97 %), mutta näiden tapausten määrät olivat samaa luokkaa kuin lumelääkeryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Koko tutkimusaikana ilmeni kuolemaan johtaneita tai toimintakykyä heikentäneitä aivohalvauksia bisoprololiryhmässä 20 ja lumelääkeryhmässä 15.

CIBIS III -tutkimukseen osallistui 1 010 iältään ≥ 65 -vuotiasta potilasta, joilla oli lievä tai keskivaikea krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA II tai III) ja vasemman kammion ejektiofraktio ≤ 35 %. Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa ACE:n estäjillä, beetasalpaajilla tai angiotensiinireseptorin salpaajilla. Tutkimuksessa potilaat saivat ensimmäiset 6 kuukautta joko bisoprololia tai enalapriilia ja sitten 6–24 kuukautta bisoprololin ja enalapriilin yhdistelmää.

Tutkimuksessa todetun trendin mukaan krooninen sydämen vajaatoiminta paheni useammin niillä potilailla, jotka saivat ensimmäiset 6 kuukautta bisoprololia. Tutkimussuunnitelman mukaisessa analyysissä ei pystytty osoittamaan bisoprololi-aloitushoidon samanarvoisuutta (non-inferiority) enalapriili-aloitushoidon kanssa, vaikka ensisijaista yhdistettyä päätetapahtumaa (kuolemantapaukset ja sairaalahoitot) koskeva tulos olikin tutkimuksen lopussa näissä molemmissa sydämen vajaatoiminnan aloitushoidoissa samaa luokkaa: 32,4 % bisoprololi-aloitushoidon ryhmässä ja 33,1 % enalapriili-aloitushoidon ryhmässä, per protocol -populaatio). Tutkimus osoittaa, että bisoprololi sopii myös iäkkäille potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea krooninen sydämen vajaatoiminta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu bisoprololi imeytyy noin 90-prosenttisesti, ja sen biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on noin 30 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Bisoprololi eliminoituu elimistöstä kahta reittiä: 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät munuaisteitse. Loput 50 % erittyy munuaisteitse muuttumattomana. Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h. Puoliintumisaika plasmassa on 10–12 tuntia, joten kerran vuorokaudessa otetun bisoprololin vaikutus kestää 24 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Bisoprololin kinetiikka on lineaarista eikä riipu potilaan iästä.

Erityisryhmät

Koska bisoprololi eliminoituu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Bisoprololin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu stabiilia kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Bisoprololin pitoisuus plasmassa on suurempi ja puoliintumisaika pidempi kroonista sydämen vajaatoimintaa (NYHA III) sairastavilla kuin terveillä tutkittavilla. Kun annos on 10 mg/vrk, enimmäispitoisuus plasmassa on steady state -vaiheessa 64±21 ng/ml ja puoliintumisaika on 17±5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Muiden beetasalpaajien tavoin suuret bisoprololiannokset olivat toksisia sekä emoille (ravinnonotto väheni ja paino laski) että alkioille tai sikiöille (resorptiot lisääntyivät, jälkeläisten syntymäpaino pieneni, fyysinen kehitys hidastui). Bisoprololifumaraatti ei kuitenkaan ollut teratogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti, tyyppi A
Povidoni K30
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910
Makrogoli 400
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 5 mg:n ja 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit
Punainen rautaoksidi (E172) - vain 5 mg:n ja 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (alumiini/alumiinikalvo): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ja 100 tablettia kotelossa.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175. 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg: 31171

5 mg: 31172

10 mg: 31173

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä 16.12.2013

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 15.05.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.6.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol Krka 2,5 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Krka 5 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Krka 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg bisoprololfumarat.
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat.
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

2,5 mg: vit till nästan vit, oval, aningen bikonvex filmdragerad tablett, med brytskåra på ena sidan (längd: 8,3 – 8,7 mm, bredd: 5,5 mm, tjocklek: 2,8 – 3,6 mm). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

5 mg: ljusbrungul, oval, aningen bikonvex filmdragerad tablett, med brytskåra på ena sidan (längd: 8,3 – 8,7 mm, bredd: 5,5 mm, tjocklek: 2,8 – 3,6 mm). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg: ljusbrungul, rund, aningen bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och brytskåra på ena sidan (diameter: 10,0 – 10,3 mm, tjocklek: 2,8 – 3,6 mm). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni.

Behandling av ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni och angina pectoris

Vuxna

Dosen bör anpassas individuellt. Vanlig dos är 10 mg en gång dagligen, den högsta rekommenderade dosen är 20 mg dagligen. För vissa patienter kan en dos på 5 mg dagligen vara tillräckligt.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosjustering behövs normalt inte hos patienter med lindrig eller medelsvår störning av lever- eller njurfunktionen.

Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) och hos patienter med svår störning av leverfunktionen bör den dagliga dosen inte överskrida 10 mg. En lägre dos bör användas. Det finns begränsad erfarenhet av behandling med bisoprolol hos patienter som genomgår dialys. Det finns dock inga belägg för att doseringsregimen behöver ändras.

Äldre

Vanligtvis krävs ingen dosjustering, men för vissa patienter kan en daglig dos på 5 mg vara tillräcklig; liksom för andra vuxna kan dosen behöva minskas hos patienter med allvarligt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrik population

Erfarenhet av användning av bisoprolol hos barn och ungdomar saknas. Därför kan användning av bisoprolol inte rekommenderas hos barn.

Stabil kronisk hjärtsvikt

Vuxna

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

Rekommendationen är att behandlande läkare har erfarenhet från hantering av kronisk hjärtsvikt. Övergående försämring av hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi kan inträffa under titreringsperioden och därefter.

Titreringsfas

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol kräver en titreringsfas.

Behandling med bisoprolol bör startas med gradvis upptitrering enligt följande steg:

- 1,25 mg en gång dagligen under en vecka, om detta tolereras väl, öka till
- 2,5 mg en gång dagligen under ytterligare en vecka, om detta tolereras väl, öka till
- 3,75 mg en gång dagligen under ytterligare en 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 kontroll av vitala tecken (hjärtfrekvens, blodtryck) och symtom på förvärrad hjärtsvikt rekommenderas under titreringsfasen. Symtom kan uppträda redan under den första behandlingsdagen.

Förändring av behandlingen

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

Vid övergående förvärring av hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi, rekommenderas omprövning av doseringen av samtida läkemedel. Det kan även vara nödvändigt att tillfälligt minska dosen av bisoprolol eller att överväga att sätta ut läkemedlet.

Återinsättande och/eller upptitrering av bisoprolol ska alltid övervägas när patientens tillstånd har stabiliserats igen.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Det saknas information om bisoprolols farmakokinetik hos patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt lever- eller njurfunktion. Insättande och titrering av dosen hos dessa patientgrupper bör därför göras med extra försiktighet.

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Pediatrik population

Det finns ingen erfarenhet från behandling av pediatrika patienter med bisoprolol. Användning hos pediatrika patienter kan därför inte rekommenderas.

Behandling med bisoprolol är i allmänhet en långtidsbehandling. Behandlingen med bisoprolol får inte avbrytas plötsligt, då detta kan leda till akut försämring av patientens tillstånd. Detta gäller särskilt patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Om avbrytande av behandlingen övervägs rekommenderas gradvis minskning av den dagliga dosen.

Administreringsätt

Oral användning.

Bisoprolol Krka bör tas på morgonen och kan tas tillsammans med mat. De bör sväljas med vätska och får inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol är kontraindicerat vid följande tillstånd:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- akut hjärtsvikt eller under episoder av dekomensation av hjärtsvikt som kräver intravenös inotrop behandling
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block (utan pacemaker)
- sick-sinus-syndrom
- sinoatrialt block
- symtomatisk bradykardi (hjärtfrekvens lägre än 60 slag per minut innan behandlingsstart)
- symtomatisk hypotoni (systoliskt blodtryck < 100 mmHg)
- svår bronkialastma
- svår perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller svår form av Raynauds syndrom
- obehandlad feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- metabolisk acidosis

4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingen av stabil, kronisk hjärtsvikt med bisoprolol måste inledas med en särskild titreringsfas (se avsnitt 4.2).

Särskilt då det gäller patienter med ischemisk hjärtsjukdom får behandlingen med bisoprolol inte avslutas plötsligt, såvida detta inte är entydigt indicerat, då plötsligt avbrytande av behandlingen kan leda till en övergående försämring av patientens hjärtsjukdom (se avsnitt 4.2).

Insättning och avbrytande av behandling med bisoprolol kräver regelbunden monitorering.

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

- insulinberoende diabetes mellitus (typ 1)
- gravt nedsatt njurfunktion
- gravt nedsatt leverfunktion

- restriktiv kardiomyopati
- medfödd hjärtsjukdom
- hemodynamiskt signifikant organisk klaffsjukdom
- hjärtinfarkt inom 3 månader.

Bisoprolol ska användas med försiktighet vid:

- bronkospasm (bronkialastma, obstruktiva luftvägssjukdomar)
- diabetes mellitus med stora svängningar i blodsockervärden: symtom på hypoglykemi (t.ex. takykardi, palpitationer eller svettning) kan maskeras
- strikt fastande
- pågående hyposensibiliseringsbehandling. Som för andra betablockerare, kan också bisoprolol öka såväl känsligheten för allergener som svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Epinefrinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.
- första gradens AV-block
- Prinzmetals angina; Fall av koronar vasospasm har observerats. Trots sin höga beta 1-selektivitet kan anginaattacker inte helt uteslutas när bisoprolol ges till patienter med Prinzmetals angina.
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom (besvär kan intensifieras speciellt i början av terapin)
- allmän narkos.

Hos patienter som genomgår allmän narkos minskar beta-blockad förekomsten av arytmier och myokardischemier såväl under induktion och intubation som postoperativt. För närvarande rekommenderas att beta-blockad bibehålls perioperativt. Anestesiologen ska vara medveten om beta-blockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel, vilket kan leda till bradyarytmier, försvagning av reflextakykardi 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 Bisoprolol Krka användas med försiktighet. Hos patienter med obstruktiv lungsjukdom ska behandling med bisoprolol påbörjas med lägsta möjliga dos och patienterna bör kontrolleras noggrant med avseende på nya symtom (t.ex. dyspné, träningsintolerans, hosta). Vid bronkialastma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, vilka kan ge symtom, bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. I enstaka fall kan ökad obstruktion inträffa hos astmapatienter, varför dosen av beta₂-stimulerare kan behöva höjas.

Patienter med psoriasis eller med psoriasis i anamnesen bör endast ges betablockerare (t.ex. bisoprolol) efter att man noggrant har vägt fördelarna mot riskerna.

Hos patienter med feokromocytom får bisoprolol inte ges förrän efter alfareceptorblockad.

Under behandling med bisoprolol kan symtom på tyreotoxikos maskeras.

Som för andra betablockerare, kan också bisoprolol öka såväl känsligheten för allergener som svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ej rekommenderade kombinationer

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.

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

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 β -blockerare, kan öka risken för ”*rebound hypertoni*”.

Kombinationer som bör användas med försiktighet

Kalciumantagonister av dihydropyridin-typ såsom nifedipin, felodipin och amlodipin: Samtidig användning kan öka risken för hypotoni, och en ökad risk för ytterligare försämrad kammarpumpsfunktion hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.

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

Topiska betablockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom) kan bidra till de systemiska effekterna av bisoprolol.

Parasympatikomimetiska läkemedel: Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.

Insulin och perorala antidiabetesmedel: Ökning av den blodsockersänkande effekten. Blockering av β -adrenoreceptorer kan dölja symtom av hypoglykemi.

Narkosmedel: Dämpning av reflxtakykardi 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.

Ikke-steroida antiinflammatoriska 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 -adrenoreceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels α -adrenoreceptor-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 att ta i beaktande

Meflokin: ökad risk för bradykardi.

Monoaminoxidas-hämmare (utom MAO-B-hämmare): förstärkt hypotensiv effekt av β -blockerare, men också risk för hypertensiv kris.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter som kan orsaka skada under graviditet och/eller på fostret/det nyfödda barnet. I allmänhet minskar betareceptorblockerare perfusionen genom placentan, vilket kan leda till tillväxthämning, intrauterin fosterdöd och abort eller för tidig förlossning. Biverkningar (t.ex. hypoglykemi och bradykardi) kan uppträda hos fostret och det nyfödda barnet. Om behandling med betareceptorblockerare är nödvändig, bör beta₁-selektiva adrenoreceptorblockerare användas.

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 noga övervakas. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer vanligtvis inom de första 3 dagarna.

Amning

Det är inte känt om detta preparat utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning under samtidigt behandling med bisoprolol.

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 ska tas i beaktande speciellt vid behandlingens start och vid förändring av medicinering, liksom 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 ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Psykiska störningar</i>			sömn-rubbningar, depression	mardrömmar, hallucinationer	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		yrsel, huvudvärk		synkope	
<i>Ögon</i>				minskat tårflöde (att ta i beaktande om patienten använder linser)	konjunktivit
<i>Öron och balansorgan</i>				hörsel-rubbningar	
<i>Hjärtat</i>	bradykardi	försämrad hjärtsvikt	störningar i AV-överledning		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Blodkärl</i>		känsla av kyla eller bortdomning i ben och armar, hypotoni	ortostatisk hypotoni		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller obstruktiv luftvägsjukdom	allergisk rinit	
<i>Magtarmkanalen</i>		magtarmbesvär som illamående, kräkningar, diarré, förstoppning			
<i>Lever och gallvägar</i>				hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				överkänslighetsreaktioner (pruritus, rodnad, utslag och angioödem)	alopeci, betablockerare kan framkalla eller försämra psoriasis eller framkalla psoriasisliknande utslag
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			muskelsvaghet, muskelspasmer		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				erektil dysfunktion	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		asteni, trötthet			
<i>Undersökningar</i>				ökade triglycerider, ökade 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
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Vid överdosering (t.ex. en daglig dos på 15 mg istället för 7,5 mg) har tredje gradens AV-block, bradykardi och yrsel rapporterats. De vanligaste tecknen som kan förväntas vid överdosering av betablockerare är i allmänhet bradykardi, hypotoni, bronkospasm, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Hittills finns ett fåtal fall av överdosering (högst 2000 mg) med bisoprolol rapporterade hos patienter med hypertoni och/eller kranskärslsjukdom, vilka visade bradykardi och/eller hypotoni; alla patienter återhämtade sig. Det råder bred interindividuell variation i känslighet för en hög enkeldos av bisoprolol och patienter med hjärtsvikt är antagligen mycket känsliga. Därför är det obligatoriskt att påbörja behandling hos dessa patienter med gradvis upptitrering enligt det schema som ges i avsnitt 4.2.

Behandling

Om överdosering inträffar ska bisoprololbehandlingen avbrytas och stödjande och symptomatisk behandling ges. Begränsade data antyder att bisoprolol knappast är dialyserbart. Baserat på förväntad farmakologisk verkan och rekommendationer för andra betablockerare, bör följande generella åtgärder övervägas om kliniskt befogat.

Bradykardi: Ge atropin intravenöst. Om effekten är otillräcklig kan isoprenalin eller annat medel med positiva kronotropa egenskaper ges med försiktighet. Under vissa omständigheter kan införande av transvenös pacemaker vara nödvändigt.

Hypotoni: Vätska intravenöst samt vasopressorer bör ges. Glukagon intravenöst kan hjälpa.

AV-block (II eller III): Patienterna ska följas noga och behandlas genom infusion av isoprenalin eller få transvenös hjärtpacemaker insatt.

Akut försämring av hjärtsvikt: Administrera diuretika, inotropa medel, vasodilaterande medel i.v.

Bronkospasm: Administrera bronkdilaterande behandling som isoprenalin, beta₂-sympatomimetiska läkemedel och/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Administrera glukos i.v.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: selektiva beta-receptorblockerare, ATC-kod: C07AB07.

Verkningsmekanism

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 dosintervallen.

Farmakodynamisk effekt

Liksom med andra β_1 -blockerare är verkningsmekanismen vid hypertoni okänd. Men det är känt att bisoprolol minskar plasmarenivåer markant.

Hos patienter med angina, minskar β_1 -receptor blockaden hjärtaktiviteten och på sätt minskas syrebehovet. Bisoprolol eliminerar/minskar därför dessa symptom effektivt.

Vid akut tillförsel till patienter med kranskärslsjukdom utan kronisk hjärtsvikt sänker bisoprolol hjärtfrekvensen och slagvolym och därmed alltså hjärtats output och syrekonsumtion. Vid kronisk tillförsel minskar det initialt förhöjda perifera motståndet.

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt inkluderades 2 647 patienter i CIBIS II studien. 83 % (n = 2 202) var NYHA klass III och 17 % (n = 445) var NYHA klass IV. De hade stabil symptomatisk systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion ≤ 35 % baserat på ekokardiografi). Totalmortaliteten reducerades från 17,3 % till 11,8 % (relativ reduktion 34 %). En minskning av plötslig död (3,6 % mot 6,3 %, relativ reduktion 44 %) och ett minskat antal episoder av hjärtsvikt som erfordrade intagning på sjukhus (12 % mot 17,6 %, relativ minskning 36 %) observerades. Även en signifikant förbättring av funktionsstatus enligt NYHA-klassificering påvisades. Vid insättning och under titreringsfasen av bisoprolol noterades sjukhusinläggningar orsakade av bradykardi (0,53 %), hypotension (0,23 %) och akut dekompenation (4,97 %), men dessa var ej vanligare än i placebogruppen (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antal fatala och invalidiserande strokes under den totala studietiden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogruppen.

I CIBIS III-studien undersöktes 1 010 patienter i åldern ≥ 65 år med mild till måttlig kronisk hjärtsvikt (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.

När bisoprolol användes under den inledande 6-månadersbehandlingen sågs en trend mot ökad förekomst av försämring av den kroniska hjärtsvikten. I per-protokoll 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 protokoll population). Studien visar att bisoprolol också kan användas hos äldre hjärtsviktpatienter med mild till måttlig sjukdom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bisoprolol absorberas med en biotillgänglighet på ca 90 % efter peroral tillförsel.

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 24 timmars effekt efter doseringen en gång per dag.

Linjäritet/icke-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

Prekliniska studier avseende allmän toxicitet, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet indikerar inte några särskilda risker för människa. I likhet med andra beta-receptorblockerare, orsakar bisoprolol i höga doser hos djur toxiska effekter på moderdjuret (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) och hos embryo/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt och tillväxthämning) men har ingen teratogen effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat typ A
Povidon K30
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos 2910
Makrogol 400
Titandioxid (E171)
Talk
Järnoxid, gul (E172) - endast för 5 mg och 10 mg filmdragerade tabletter
Järnoxid, röd (E172) - endast för 5 mg och 10 mg filmdragerade tabletter

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (Alu/Alu folie): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 och 100 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2,5 mg: 31171

5 mg: 31172

10 mg: 31173

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.12.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 15.05.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.6.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.