

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol ratiopharm 2,5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg bisoprololifumaraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy sydämen vasemman kammion alentunut systolinen toiminta, ACE:n estäjien ja diureettien sekä tarvittaessa sydänglykosidien ohella (lisätiedot, ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan (CHF) tavanomainen hoito koostuu ACE:n estäjän (tai jos ACE:n estäjät eivät sovi, angiotensinireseptorin salpaajan), beetasalpaajan, diureetin ja tarvittaessa sydänglykosidin yhdistelmästä. Potilaan tilan on oltava stabiili (ei akuuttia vajaatoimintaa), kun bisoprololihoito aloitetaan.

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

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

Annostus

Titrausvaihe

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoidon aloitus vaatii titrausvaiheen.

Bisoprololihoito aloitetaan asteittaisella titrauksella seuraavasti:

- 1,25 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan. Jos annos on hyvin siedetty, suurennetaan annokseen
- 2,5 mg kerran vuorokaudessa seuraavan viikon ajaksi. Jos annos on hyvin siedetty, suurennetaan annokseen
- 3,75 mg kerran vuorokaudessa sitä seuraavan viikon ajaksi. Jos annos on hyvin siedetty, suurennetaan annokseen
- 5 mg kerran vuorokaudessa seuraavien neljän viikon ajaksi. Jos annos on hyvin siedetty, suurennetaan annokseen

- 7,5 mg kerran vuorokaudessa seuraavien neljän viikon ajaksi. Jos annos on hyvin siedetty, suurennetaan annokseen
- 10 mg kerran vuorokaudessa ylläpitohoitoa varten.

Suosittelun enimmäisvuorokausiannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

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

Hoidon muuttaminen

Jos potilas ei siedä suositeltua enimmäisannosta hyvin, voidaan annoksen asteittaista pienentämistä harkita.

Mikäli ilmenee tilapäistä sydämen vajaatoiminnan pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa, on suositeltavaa harkita uudelleen muun samanaikaisen lääkityksen annostusta. Bisoprololihoitoon annostusta voi myös olla tarpeen pienentää tilapäisesti tai harkita sen lopettamista kokonaan.

Bisoprololihoitoon uudelleen aloittamista ja/tai titraamista ylöspäin olisi aina harkittava, kun potilaan tila on jälleen vakiintunut.

Jos hoito aiotaan lopettaa, annoksen asteittainen pienentäminen on suositeltavaa, sillä äkillinen käytön lopettaminen voi johtaa potilaan tilan akuuttiin huononemiseen.

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito on yleensä pitkäaikaishoitoa.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Tietoa bisoprololin farmakokinetiikasta potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei ole. Näitä potilaita hoidettaessa on siksi noudatettava erityistä varovaisuutta, kun annosta titrataan ylöspäin.

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse säätää erikseen.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä lasten hoidossa ei ole kokemusta, joten tämän lääkkeen käyttöä lapsille ei voida suositella.

Antotapa

Tabletit otetaan aamuisin. Lääkkeen voi ottaa aterian yhteydessä, ja tabletit on nieltävä nesteiden kera. Tabletteja ei saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti sydämen vajaatoiminta tai sellaisten sydämen vajaatoimintaan liittyvien dekompensoitumiskohtausten yhteydessä, jotka vaativat laskimonsisäistä inotropista hoitoa
- kardiogeeninen sokki
- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos
- sairas sinus -oireyhtymä
- sinus-eteiskatkos
- oireinen bradykardia
- oireinen hypotensio
- vaikea keuhkoastma
- vaikea-asteinen perifeerisiä valtimoita ahtaava sairaus tai vaikea Raynaud'n oireyhtymä

- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito on aloitettava erityisellä titrausvaiheella.

Bisoprololihoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti etenkin iskeemistä sydänsairautta sairastavien henkilöiden osalta, ellei välittömään keskeytykseen ole ehdotonta syytä, sillä äkillinen hoidon keskeytys voi johtaa sydänsairauden tilapäiseen pahenemiseen. Lisätiedot, ks. kohta 4.2.

Bisoprololihoidon aloittaminen ja lopettaminen edellyttävät säännöllistä seuranta.

Seuraavissa sairauksissa ja tiloissa ei ole kokemusta bisoprololin käytöstä sydämen vajaatoiminnan hoidossa:

- insuliiniriippuvainen diabetes mellitus (tyypin 1 diabetes)
- vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- vaikeasti heikentynyt maksan toiminta
- restriktiivinen sydänlihassairaus
- synnynnäinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä, orgaaninen läppävika
- sydäninfarkti viimeisten 3 kuukauden aikana.

Bisoprololin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta seuraavien tilojen yhteydessä:

- bronkospasmit (keuhkoastma, ahtauttavat hengitystiesairaudet)
- diabetes mellitus, jossa verensokeri vaihtelee paljon, sillä hypoglykemian oireet saattavat peittyä tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito, sillä muiden beetasalpaajien tavoin bisoprololi voi sekä lisätä herkkyyttä allergeeneille että pahentaa anafylaktisia reaktioita. Lisäksi on huomioitava, että adrenaliinihoito ei aina aikaansaa toivottua hoitovastetta.
- 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
- perifeerisiä valtimoita ahtauttava sairaus, sillä oireiden pahenemista voi esiintyä etenkin hoidon alkuvaiheessa
- yleisanestesia.

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

Bisoprololin samanaikaista käyttöä verapamiilin tai diltiatseemin kaltaisten kalsiuminestäjien, luokan I rytmihäiriölääkkeiden tai keskushermoston kautta vaikuttavien verenpainelääkkeiden kanssa ei yleisesti ottaen suositella. Yksityiskohtaisemmat tiedot, ks. kohta 4.5.

Vaikka kardioselektiivisillä (beeta₁) 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 bisoprololin käyttöä, sitä tulee käyttää varoen. Potilaat, joilla on obstruktiivinen keuhkosairaus, tulee aloittaa bisoprololihoito mahdollisimman pienellä annoksella. Heitä tulee seurata uusien oireiden varalta (esim. hengitysvajaus, rajoittunut fyysinen suorituskyky, yskä).

Keuhkoastman tai jonkun muun mahdollisesti oireita aiheuttavan ja ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä keuhkoputkia laajentavaa hoitoa on annettava yhtä aikaa bisoprololin kanssa. Astmapotilailla hengitysteiden virtausvastus voi yksittäistapauksissa suurentua, joten beeta-2-stimulanttien annostuksen lisäämiseen voi olla tarvetta.

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

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Bisoprololihoito voi peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireita.

Apuaineet

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

Verapamiilin, ja vähäisemmässä määrin diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät:

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

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

Keskushermoston kautta verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten klonidiini ja muut (esim. metyyliidopa, moksonodiini, rilmenidiini):

Keskushermoston kautta verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa heikentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (sydämen sykkeen hidastuminen ja minuuttitilavuuden pienentyminen, vasodilataatio). Hoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin juuri ennen bisoprololihoiton keskeyttämistä, voi lisätä ns. rebound-hypertension riskiä.

Yhdistelmät, joiden käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta

Dihydropyridiinityypiset kalsiuminestäjät, kuten felodipiini ja amlodipiini:

Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotensioriskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samanaikainen käyttö voi myös lisätä riskiä kammioiden pumppauskyvyn heikentymiselle.

Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni):

Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan saattaa voimistua.

Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (esim. glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat):

Nämä voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Parasympatomimeetit:

Samanaikainen käyttö voi lisätä eteis-kammiojohtumisaikaa ja bradykardian riskiä.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet:

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

Anestesia-aineet:

Reflektorisen takykardian vaimentuminen ja hypotensioriskin suureneminen (tarkempia tietoja yleisanestesiasta, ks. myös kohta 4.4).

Digitalisglykosidit:

Sydämen sykkeen hidastuminen, eteis-kammiojohtumisen hidastuminen.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID):

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää bisoprololin hypotensiivistä vaikutusta.

Beetasymptomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini):

Yhdistelmä bisoprololin kanssa voi heikentää molempien lääkkeiden vaikutusta.

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

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

Samanaikainen käyttö muiden verenpainelääkkeiden ja muiden verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden kanssa (esim. trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit, fentiatsiimit):

Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotensioriskiä.

Moksisyalaatti:

Saattaa aiheuttaa vaikeaa posturaalista hypertensiota.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää harkiten

Meflokiini:

Lisääntynyt bradykardian riski.

Monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO B:n estäjät):

Beetasalpaajan verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen, mutta myös hypertensiivisen kriisin riski.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja sikiölle/vastasyntyneelle. Beeta-adrenoreseptorisalpaajat heikentävät istukan läpivirtausta, mikä voi aiheuttaa sikiön kasvun hidastumista, sikiön kohtukuoleman, keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen. Haittavaikutuksia voi ilmetä sikiöllä tai vastasyntyneellä (hypoglykemia ja bradykardia). Jos beeta-adrenoreseptorisalpaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta₁-selektiivisiä salpaajia. Bisoprololia ei tule käyttää raskauden aikana muutoin kuin selvästi välttämättömissä tapauksissa. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun verenvirtausta ja sikiön kehitystä on seurattava. Jos hoidosta on haittaa raskauden aikana, vaihtoehtoista hoitoa on harkittava. Vastasyntynyttä lasta on seurattava huolellisesti. Hypoglykemian ja bradykardian oireet ilmaantuvat yleensä 3 ensimmäisen elinpäivän aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lääke äidinmaitoon, ja siksi imetystä ei suositella bisoprololihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevat termit on käytetty kuvaamaan haittavaikutusten yleisyyttä:

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 ($< 1/10\ 000$)

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: unihäiriöt, masennus

Harvinaiset: painajaisunet, hallusinaatiot

Hermosto

Yleiset: huimaus, päänsärky

Harvinaiset: pyörtyminen

Silmät

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

Hyvin harvinaiset: sidekalvontulehdus

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinaiset: kuuloon liittyvät häiriöt

Sydän

Hyvin yleiset: bradykardia

Yleiset: olemassa olevan sydämen vajaatoiminnan paheneminen

Melko harvinaiset: eteis-kammiojohtumishäiriöt

Verisuonisto

Yleiset: kylmät tai puutuneet raajat, hypotensio

Melko harvinaiset: ortostaattinen hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: bronkospasmit keuhkoastmaattikoilla tai potilailla, joilla on ollut ahtauttava keuhkosairaus

Harvinaiset: allerginen nuha

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ruoansulatuselimistöön liittyvät vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus

Maksa ja sappi

Harvinaiset: hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudος

Harvinaiset: yliherkkyysoireet, kuten kutina, punoitus, ihottuma ja angioedeema

Hyvin harvinaiset: alopesia, beetasalpaajat saattavat laukaista tai pahentaa psoriaasin, tai aiheuttaa psoriaasinkaltaista ihottumaa

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: lihasheikkous tai lihaskouristukset

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinaiset: erektiohäiriöt

Yleisoireet

Yleiset: voimattomuus, uupumus

Tutkimukset

Harvinaiset: triglyseridi- ja maksaentsyymiarvojen nousu (ASAT, ALAT)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen (esim. päivittäinen 15 mg:n annos 7,5 mg:n sijaan) oireina on raportoitu kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta, bradykardiaa ja heitehuimausta. Tavallisesti yleisimpiä odotettavissa olevia beetasalpaajan yliannostuksen oireita ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmi, akuutti sydänsuffiensi ja hypoglykemia. Tähän mennessä hypertensiosta ja/tai sepelvaltimotaudista kärsivillä potilailla on ilmoitettu muutamia bisoprololin yliannostustapauksia (korkeintaan 2000 mg), jotka aiheuttivat bradykardiaa ja/tai hypotensiota. Kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys yksittäiselle suurelle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti ja sydämen vajaatoimintapotilaat ovat luultavasti erittäin herkkiä. Siksi hoito on aloitettava annosta vähitellen nostamalla, kuten kohdassa 4.2 kuvataan.

Yliannostuksen hoito

Yliannostustapauksissa bisoprololihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista ja tukihoidoa. Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla. Odotettavissa olevien farmakologisten vaikutusten ja muihin beetasalpaajiin liittyvien suositusten perusteella seuraavia yleistömenpiteitä 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, beeta-2-sympatomimeetteja ja/tai aminofylliiniä.

Hypoglykemia: Annetaan glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat
ATC-koodi: C07AB07

Vaikutusmekanismi

Bisoprololi on hyvin selektiivisesti adrenergisiä beeta₁-reseptoreita salpaava aine, jolla ei ole beeta₂-reseptoreita stimuloivaa eikä solukalvoja stabiloivaa vaikutusta. Sillä on vain vähäinen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileän lihaksen, sekä aineenvaihdunnan säätelyn beeta₂-reseptoreihin. Näin ollen bisoprololin ei normaalisti odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta₂-välitteisiin metabolisiin reaktioihin. Bisoprololin beeta₁-selektiivisyys ulottuu terapeuttisen annosalueen ulkopuolelle.

Kliininen teho ja turvallisuus

CIBIS II -tutkimukseen osallistui 2 647 potilasta. 83 % (n=2 202) potilaista kuului NYHA III -luokkaan ja 17 % (n=445) NYHA IV -luokkaan. Potilailla oli stabiili ja oireinen, systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio ≤ 35 %, perustuen kaikukardiografiatutkimukseen). Kokonaiskuolleisuus väheni 17,3 %:sta 11,8 %:iin (suhteellinen väheneminen: 34 %). Myös äkkikuolemien (3,6 % vs. 6,3 %; suhteellinen väheneminen 44 %) ja sairaalahoitoa vaatineiden vajaatoimintakohtausten (12 % vs. 17,6 %; suhteellinen väheneminen 36 %) määrät vähenivät. Lisäksi voitiin osoittaa merkitsevä potilaiden toimintakyvyn paraneminen NYHA-luokituksen mukaan. Bisoprololihoiton alussa ja titrausvaiheessa muutama potilas joutui sairaalahoitoon bradykardian (0,53 %), hypotension (0,23 %) ja akuutin dekompensoitun (4,97 %) vuoksi, mutta näiden tapausten lukumäärät eivät olleet suuremmat kuin plaseboryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Tutkimuksen aikaisten, kuolemaan tai toimintakyvyttömyyteen johtaneiden aivohalvauskohtausten lukumäärät olivat 20 bisoprololiryhmässä ja 15 plaseboryhmässä.

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

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

Bisoprololia käytetään myös hypertension ja angina pectoriksen 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Bisoprololi erittyy kahta reittiä: 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka sitten erittyvät munuaisten kautta, ja loput 50 % erittyy munuaisten kautta muuttumattomana. Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h. Puoliintumisaika plasmassa on 10 - 12 tuntia, ja vaikutus kestää 24 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran päivässä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Bisoprololin kinetiikka on lineaarista ja riippumatonta potilaan iästä.

Erityisryhmät

Koska bisoprololi eliminoituu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse muuttaa heikentyneestä maksan toiminnasta tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille. Bisoprololin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on stabiili sydämen vajaatoiminta ja heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, ei ole tutkittu.

Kun potilaalla on krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA III -luokka), on bisoprololin pitoisuus plasmassa korkeampi ja puoliintumisaika pidempi kuin terveillä koehenkilöillä. Steady state -vaiheessa maksimipitoisuus plasmassa on 10 mg:n vuorokausiannoksella 64 ± 21 ng/ml, ja puoliintumisaika on 17 ± 5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa, jotka koostuivat tavallisista turvallisuusfarmakologisista kokeista, toistuvien annosten toksisuuskokeista, genotoksisuuskokeista ja karsinogeenisuuskokeista, ei nähty mitään viitteitä erityisestä vaarasta ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurina annoksina toksisuusreaktioita tiineissä emoissa (vähentynyt ravinnonotto ja painon lasku) sekä alkio-/sikiötoksisuutta (resorptioiden lisääntyminen, tavallista pienempi syntymäpaino, hidastunut fyysinen kehitys), mutta bisoprololi ei ollut teratogeenista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa,
kolloidinen, vedetön piidioksidi,
kroskarmelloosinatrium,
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A),
magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

OPA/PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23914

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol ratiopharm 2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg bisoprololfumarat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit eller nästan vit, rund, bikonvex tablett försedd med brytskåra på den ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

En standardbehandling av kronisk hjärtsvikt (CHF) består av en kombination 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 en behandling med bisoprolol inleds.

Det rekommenderas att den behandlande läkaren har erfarenhet av behandling av kronisk hjärtsvikt.

En övergående försämring av hjärtsvikten, hypotoni eller bradykardi kan förekomma under och efter titreringsperioden.

Dosering

Titreringsfas

En behandling med bisoprolol vid stabil kronisk hjärtsvikt kräver en titreringsfas.

Behandlingen med bisoprolol ska inledas med en gradvis upptitrering enligt följande steg:

- 1,25 mg en gång per dag under en vecka. Om detta tolereras väl, ökas dosen till
- 2,5 mg en gång per dag under ytterligare en vecka. Om detta tolereras väl, ökas dosen till
- 3,75 mg en gång per dag under ytterligare en vecka. Om detta tolereras väl, ökas dosen till
- 5 mg en gång per dag under de följande 4 veckorna. Om detta tolereras väl, ökas dosen till
- 7,5 mg en gång per dag under de följande 4 veckorna. Om detta tolereras väl, ökas dosen till
- 10 mg en gång per dag som underhållsbehandling.

Högsta rekommenderade dos är 10 mg en gång dagligen.

Noggrann kontroll av vitalfunktionerna (hjärtfrekvens, blodtryck) och eventuella symtom som tyder på förvärrad hjärtsvikt rekommenderas under titreringsfasen. Symtom kan uppträda redan under det första behandlingsdygnet.

Modifiering av behandlingen

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

Vid övergående försämring av hjärtsvikten, hypotoni eller bradykardi, rekommenderas en omprövning av doseringen av samtidig medicinering. Det kan också vara nödvändigt att tillfälligt minska dosen av bisoprolol eller att överväga utsättning av detta läkemedel.

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

Om utsättande övervägs, rekommenderas gradvis dosminskning, eftersom ett abrupt utsättande kan leda till en akut försämring av patientens tillstånd.

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

Njur- eller leverinsufficiens

Information om bisoprolols farmakokinetik hos patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt lever- eller njurfunktion saknas. En upptitrering hos dessa patienter bör därför utföras med särskild försiktighet.

Äldre patienter

Ingen särskild dosjustering krävs.

Pediatrik population

Det finns ingen erfarenhet av behandling med bisoprolol hos barn, så en behandling med detta läkemedel kan därför inte rekommenderas.

Administreringsätt

Tabletterna ska tas på morgonen. Läkemedlet kan tas i samband med måltid, och tabletterna ska sväljas tillsammans med vätska utan att tugga på tabletterna.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation där i.v. inotrop terapi är nödvändig
- kardiogen chock
- AV-block av andra eller tredje graden
- sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
- sinoatriellt block
- symtomatisk bradykardi
- symtomatisk hypotoni
- svår bronkialastma
- svåra former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller svår form av Raynauds syndrom
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- metabol acidosis.

4.4 Varningar och försiktighet

En behandling med bisoprolol vid stabil kronisk hjärtsvikt ska startas med en särskild titreringsfas.

En bisoprololbehandling får inte avbrytas plötsligt; särskilt inte hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom, om det inte är absolut indicerat. Detta eftersom ett plötsligt avbrytande kan leda till en övergående förvärring av hjärtsjukdomen. För närmare information, se avsnitt 4.2.

Initiering och utsättning av behandling med bisoprolol kräver regelbunden övervakning.

Erfarenhet av behandling av hjärtsvikt med bisoprolol hos patienter med följande sjukdomar och tillstånd saknas:

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

Bisoprolol ska användas med särskild försiktighet i samband med följande tillstånd:

- bronkospasmer (bronkialastma, obstruktiva luftvägssjukdomar).
- *diabetes mellitus* med stora svängningar i blodsockerhalten, eftersom symtomen på hypoglykemi kan maskeras.
- strikt fasta.
- pågående desensibiliseringsterapi, då bisoprolol i likhet med andra beta-blockerare kan öka både känsligheten för allergener och svårhetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Dessutom bör observeras att adrenalinbehandling inte alltid ger önskad terapeutisk effekt.
- AV-block av första graden.
- 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, eftersom symtomen kan intensifieras speciellt i början av behandlingen.
- allmän anestesi

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.

En kombination av bisoprolol och kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, klass I-antiarytmika eller centralverkande antihypertensiva läkemedel rekommenderas i allmänhet inte. För mer detaljerad information, se avsnitt 4.5.

Även om kardioselektiva (β_1) 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 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 andra symtomorsakande kroniskt obstruktiva lungsjukdomar bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. Ibland kan en ökning av luftvägsmotståndet inträffa hos patienter med astma, och därför kan dosen av beta-2-stimulerande läkemedel behöva höjas.

Patienter med psoriasis eller anamnes på psoriasis ska endast ges betablockerare (t.ex. bisoprolol) efter noggrann bedömning av nytta gentemot risker.

Bisoprolol får ges till patienter med feokromocytom först efter alfareceptorblockad.

Behandling med bisoprolol kan maskera symtom på tyreotoxikos.

Hjälpämnen

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som inte rekommenderas

Verapamil, och i mindre utsträckning även kalciumantagonister av diltiazemtyp:

Negativ inverkan på hjärtats kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som behandlas med beta-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 den negativa inotropa effekten 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). En abrupt utsättning, i synnerhet om det sker före utsättning av beta-blockerare, kan öka risken för "rebound hypertoni".

Kombinationer som kräver särskild försiktighet

Kalciumantagonister av dihydropyridin-typ, såsom felodipin och amlodipin:

Ett samtidigt bruk kan öka risken för hypotoni. Hos patienter med hjärtsvikt kan ett samtidigt bruk dessutom öka risken för försvagad ventrikulär kontraktilitet.

Klass III antiarytmiska läkemedel (t.ex. amiodaron):

Effekten på den atrioventrikulära överledningstiden kan förstärkas.

Lokalt administrerade betablockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom):

Dessa kan förstärka de systemiska effekterna av bisoprolol.

Parasympatomimetika:

En samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.

Insulin och perorala antidiabetika:

Ökad blodsockersänkande effekt. En blockad av beta-adrenoreceptorerna kan dölja symtom på hypoglykemi.

Anestetika:

Dämpad reflex takykardi och ökad risk för hypotoni (för ytterligare information om allmän narkos, se även avsnitt 4.4).

Digitalisglykosider:

Minskad hjärtfrekvens och ökad atrioventrikulär överledningstid.

Icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID)

NSAID kan försvaga den antihypertensiva effekten hos bisoprolol.

Beta-sympatomimetika (t.ex. isoprenalin, dobutamin):

En kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda medlen.

Sympatimimetika som aktiverar både beta- och alfa-adrenoreceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin):
En kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels α -adrenoceptor-medierade vasokonstriktionseffekter och leda till blodtrycksökning och förvärrad *claudicatio intermittens*. Sådana interaktioner anses mer sannolika med icke-selektiva β -blockerare.

Samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel eller andra läkemedel som kan sänka blodtrycket (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner):
Ett samtidigt bruk kan öka risken för hypotoni.

Moxisylat:
Kan möjligen orsaka grav postural hypertoni.

Kombinationer som kräver särskild eftertanke

Meflokin:
Ökad risk för bradykardi.

Monoaminoxidashämmare (förutom MAO B-hämmare):
Förstärker den hypotensiva effekten av betablockerare, men leder även till risk för hypertensiv kris.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter, vilka kan orsaka skada under graviditet och/eller på fostret/det nyfödda barnet. I allmänhet minskar betareceptorblockerare perfusionen genom placenta, 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 β_1 -selektiva adrenoreceptorblockerare användas. Bisoprolol bör användas under graviditet endast då behandling är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig, ska det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om skadliga effekter på graviditeten eller på fostret observeras, ska alternativ behandling övervägas. Det nyfödda barnet ska övervakas noggrant. Symtom på hypoglykemi och bradykardi förväntas vanligtvis inom de 3 första dagarna efter födseln.

Amning

Man känner inte till om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk, och därför rekommenderas inte amning under pågående behandling med bisoprolol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I en studie på patienter med kranskärslsjukdom försämrade bisoprolol inte förmågan att köra bil. På grund av individuella variationer i reaktionerna på detta läkemedel, kan emellertid förmågan att köra bil eller använda maskiner försämrats. Detta ska tas i betraktande speciellt vid behandlingsstart och vid förändringar i patientens medicinering, samt i samband med intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna har definierats enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Psykiska störningar

Mindre vanliga: sömnstörningar, depression
Sällsynta: mardrömmar, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel, huvudvärk
Sällsynta: synkope

Ögon

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

Öron och balansorgan

Sällsynta: störningar som rör hörseln

Hjärtat

Mycket vanliga: bradykardi
Vanliga: förvärrad hjärtsvikt (hos patienter med hjärtsvikt)
Mindre vanliga: störningar i den atrioventrikulära överledningen

Blodkärl

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

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: bronkospasmer hos patienter med bronkialastma eller anamnes på någon obstruktiv lungsjukdom
Sällsynta: allergisk snuva

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner som klåda, rodnad, hudutslag och angioödem
Mycket sällsynta: alopeci, beta-blockerare kan provocera fram eller förvärra psoriasis, eller inducera psoriasis-liknande utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelsvaghet och -kramper

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: erektil dysfunktion

Allmänna symtom

Vanliga: asteni, utmattning

Undersökningar

Sällsynta: förhöjda triglycerid- och leverenzymvärden (ASAT, ALAT)

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. Generellt är de mest förväntade tecknen vid överdosering av en beta-blockerare bradykardi, hypotoni, bronkospasm, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Hittills har ett fåtal fall av överdosering av bisoprolol (maximum 2000 mg) rapporterats med påvisad bradykardi och/eller hypotoni hos patienter med hypertoni och/eller kranskärslsjukdom. Alla patienter har tillfrisknat. Det finns en stor interindividuell variation i känsligheten för en hög dos av bisoprolol, och patienter med hjärtinsufficiens är troligtvis mycket känsliga. Därför är det obligatoriskt att börja behandlingen av dessa patienter med en stegvis upptrerering enligt schemat i avsnitt 4.2..

Behandling vid fall av överdosering

Om överdosering förekommer ska bisoprololbehandlingen avbrytas och stödjande och symtomatisk behandling ges. Begränsade data tyder på att bisoprolol knappast är dialyserbart. Grundat på förväntad farmakologisk effekt och rekommendationer för andra beta-blockerare, bör följande allmänna åtgärder övervägas då de är kliniskt motiverade.

Bradykardi: Ge atropin intravenöst. Om effekten är otillräcklig kan isoprenalin eller annat medel med positiva kronotropa egenskaper ges med försiktighet. Behandling med temporär pacemaker kan bli nödvändig.

Hypotoni: Intravenös administrering av vätska och kärlsammandragande medel. Glukagon intravenöst kan övervägas.

AV-block (andra eller tredje graden): Patienten måste följas noggrant och behandlas med isoprenalininfusion eller temporär pacemaker.

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

Bronkospasm: Administrera bronkdilaterande terapi, såsom isoprenalin, beta2-sympatikomimetiska läkemedel och/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Administrera i.v. glukos

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva beta-receptorblockerare

ATC-kod: C07AB07

Verkningsmekanism

Bisoprolol är ett ämne som ytterst selektivt blockerar de adrenerga beta-1-receptorerna och som saknar betareceptorstimulerande och membranstabiliserande effekter. Den uppvisar endast låg affinitet till beta-2-receptorerna i den glatta muskulaturen i bronker och blodkärl, liksom till de beta-2-receptorer som är involverade i metabolisk reglering. Därför förväntas bisoprolol vanligtvis inte ha inverkan på

luftvägsmotståndet och på beta-2-medierade metabola reaktioner. Beta-1-selektiviteten hos bisoprolol sträcker sig över gränserna för terapeutiska doser.

Klinisk effekt och säkerhet

I CIBIS II-studien inkluderades totalt 2 647 patienter. 83 % (n = 2 202) tillhörde NYHA klass III och 17 % (n = 445) NYHA klass IV. Patienterna hade stabil, symtomatisk, systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion ≤ 35 % baserat på ekokardiografi). Den totala mortaliteten 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 vilka krävde intagning på sjukhus (12 % mot 17,6 %; relativ reduktion 36 %) observerades. En signifikant förbättring av funktionsstatus enligt NYHA-klassificeringen kunde också påvisas. Vid insättning och under titreringsfasen av bisoprolol noterades bradykardi (0,53 %), hypotoni (0,23 %) och akut hjärtdekomensation (4,97 %) som krävde vård på sjukhus, men dessa var ej vanligare än i placebogruppen (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antalet 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), en vänsterkammarejektionsfraktion på ≤ 35 % och 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-protocol-analysen kunde man dock inte visa att bisoprolol som inledande behandling skulle ha varit likvärdig med enalapril som inledande behandling trots att frekvensen för den primära kombinerade effektvariabeln, dödsfall och sjukhusvård, vid studieslut var likartad för de två strategierna för behandlingsstart vid kronisk hjärtsvikt (32,4 % i den grupp som fick bisoprolol först jämfört med 33,1 % i den grupp som fick enalapril först, per-protocol-population). Studien visade att bisoprolol också kan användas hos äldre hjärtsviktpatienter med mild till måttlig sjukdom.

Bisoprolol används också för behandling av hypertoni och *angina pectoris*.

Då bisoprolol ges under en kort tidsperiod till patienter med kranskärslsjukdom utan kronisk hjärtsvikt, minskar läkemedlet hjärtfrekvensen och slagvolymen och därmed också hjärtminutvolymen och hjärtats syrekonsumtion. Vid kronisk administrering minskar den initialt höjda perifera resistensen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Peroralt administrerat bisoprolol absorberas till cirka 90 %. Biotillgängligheten är cirka 90 %.

Distribution

Distributionsvolymen är 3,5 l/kg. Plasmaproteinbindningen av bisoprolol är cirka 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 via njurarna i oförändrad form. Total clearance är cirka 15 l/timme. Halveringstiden i plasma är 10 - 12 timmar och effektdurationen 24 timmars då läkemedlet doseras en gång per dag.

Linjäritet/icke-linjäritet

Kinetiken för bisoprolol är linjär och oberoende av ålder.

Särskilda patientgrupper

Eftersom elimineringen sker till lika stor del via njurarna och levern behövs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. 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 hos friska personer. 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

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I likhet med andra betablockerare orsakade bisoprolol i höga doser toxiska effekter på dräktiga moderdjur (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) samt hos embryon/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt och tillväxthämning), men läkemedlet var inte teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa,
kolloidal, vattenfri kiseldioxid,
kroskarmellosnatrium,
natriumstärkelseglykolat (typ A),
magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/PVC/aluminiumblister.

Förpackningar: 20, 21, 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.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23914

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.12.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.8.2022