

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol Sandoz 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Bisoprolol Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Bisoprolol Sandoz 5 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,2 mg laktoosia (monohydraattina).

Bisoprolol Sandoz 10 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,4 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Bisoprolol Sandoz 5 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Keltainen, pyöreä, jakourteellinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painatus ”BIS 5”. Tabletin voi jakaa neljään yhtä suureen annokseen.

Bisoprolol Sandoz 10 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Aprikoosinvärisen, pyöreä, jakourteellinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on painatus ”BIS 10”. Tabletin voi jakaa neljään yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.

Angina pectoris.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hypertensio/Angina pectoris

Aikuiset

Annos on sovitettava yksilöllisesti, erityisesti syketiheyden ja hoidon onnistumisen mukaisesti.

On suositeltavaa aloittaa hoito 5 mg:n vuorokausiannoksella. Tavanomainen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa ja suositeltu enimmäisannos on 20 mg kerran vuorokaudessa.

Iäkkäät

On suositeltavaa aloittaa hoito pienimmällä mahdollisella annoksella.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa maksan tai munuaisten lievässä tai kohtalaisessa vajaatoiminnassa. Vain erittäin vaikeassa kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai vaikeassa maksan toimintavajauksessa suurin sallittu vuorokausiannos on 10 mg.

Kokemus munuaisdialyysipotilaiden bisoprololihoitosta on vähäistä, mutta syitä annostason muuttamiseen ei ole havaittu.

Hoidon lopetus

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

Stabiili, krooninen sydämen vajaatoiminta

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

On suositeltavaa, että hoitava lääkäri on kokenut kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitamisessa.

Titrausvaihe

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito edellyttää titrausvaihetta.

Bisoprololihoito on aloitettava suurentamalla annosta asteittain seuraavasti:

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

Suosittelu enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

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

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

Hoidon muuttaminen

Jos suositeltu enimmäisannos ei ole hyvin siedetty, voidaan harkita asteittaista annoksen pienentämistä.

Jos esiintyy tilapäistä sydämen vajaatoiminnan pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa, on suositeltavaa harkita uudelleen muun samanaikaisen lääkityksen annostusta. Voi myös olla tarpeen pienentää tilapäisesti bisoprololin annosta tai harkita hoidon lopettamista.

Bisoprololihoitoidon uudelleen aloittamista ja/tai titraamista ylöspäin tulisi harkita aina, kun potilaan tila vakiintuu jälleen.

Hoidon kesto

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito bisoprololilla on yleensä pitkäaikaishoitoa.

Bisoprololihoitoa ei saa lopettaa äkillisesti, sillä se voi johtaa ohimenevään tilan pahenemiseen. Hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti varsinkaan potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus. Vuorokausiannosta pitäisi pienentää vähitellen.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

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

Kaikki käyttöaiheet

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Lasten bisoprololihoitosta ei ole kokemusta, joten lääkettä ei suositella lapsille.

Antotapa

Suun kautta.

Bisoprololitabletit otetaan aamulla ja ne voidaan ottaa ruuan kanssa. Tabletit niellään nesteen kera, eikä niitä saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Bisoprololi on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityiset varoitukset

Koskee vain kroonista sydämen vajaatoimintaa:

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

Koskee kaikkia käyttöaihteita:

Bisoprololihoitoa ei saa lopettaa äkillisesti varsinkaan potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus, ellei se ole välttämätöntä, sillä hoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa sydänsairauden tilapäiseen pahenemiseen (ks. kohta 4.2).

Varotoimet

Koskee vain hypertensiota ja angina pectorista:

Bisoprololia on käytettävä varoen potilailla, joilla hypertension tai angina pectoriksen lisäksi sydämen vajaatoiminta.

Koskee vain kroonista sydämen vajaatoimintaa:

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoidon aloittaminen ja lopetus vaativat säännöllistä seurantaa. Annostus ja antotapa, ks. kohta 4.2.

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

- insuliiniriippuvainen diabetes mellitus (I-tyyppi)
- vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- vaikeasti heikentynyt maksan toiminta
- restriktiivinen kardiomyopatia
- synnynnäinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä läppävika
- sydänperäinen infarkti viimeisten 3 kuukauden aikana.

Koskee kaikkia käyttöaiheita:

Hoidon äkillinen lopettaminen lisää sydäninfarktin ja äkkikuoleman riskiä sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä bisoprololia seuraavissa tilanteissa:

- bronkospasmi (keuhkoastma, krooninen ahtauttava keuhkosairaus (COPD)).

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 tämän lääkevalmisteen käyttöä, sitä tulee käyttää varoen.

Potilailla, joilla on obstruktiivinen keuhkosairaus, tulee aloittaa bisoprololihoito mahdollisimman pienellä annoksella. Heitä tulee seurata uusien oireiden varalta (esim. hengitysvajaus, rajoittunut fyysinen suorituskyky, yskä). Astman tai muun oireita aiheuttavan ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä keuhkoputkia laajentavaa hoitoa tulee antaa yhtä aikaa bisoprololihoidon kanssa.

Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastusta saattaa esiintyä astmaattisilla potilailla ja siksi saattaa olla syytä lisätä beeta-2-stimulanttien annostusta.

- diabetes mellitus, jos on suuria verensokerin vaihteluita. Hypoglykemian oireet (esim. takykardia, sydämentykytys tai hikoilu) saattavat peittyä.
- tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito. Muiden beetasalpaajien tavoin myös bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että anafylaktisten reaktioiden voimakkuutta. Adrenaliinihoito ei välttämättä tuota aina odotettua terapeuttista vaikutusta.
- 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.
- perifeeristen arterioiden okklusiotauti. Oireiden voimistumista voi tapahtua varsinkin hoidon alkuvaiheessa.
- yleisanestesia.

Beetasalpaajat vähentävät rytmihäiriöiden ja sydänlihaksen hapenpuutteen esiintymistä yleisanestesian induktion ja intuboinnin aikana sekä leikkauksen jälkeen. Nykyisten suositusten mukaan beetasalpaajahoitoa tulisi jatkaa perioperatiivisesti. Anestesia lääkäriin 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.

Potilaille, joilla on tai on ollut psoriaasi, on määrättävä beetasalpaajia (esim. bisoprololia) vasta hyötysten ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen.

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Bisoprololihoito voi peittää tyreotoksikoosin oireita.

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

Bisoprolol Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella

Vain krooninen sydämen vajaatoiminta

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

Kaikki käyttöaiheet

Kalsiumsalpaajista verapamiili ja vähäisemmässä määrin diltiatseemi: negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtuvuuteen. Verapamiilin laskimonsisäinen anto beetasalpaajahoitoa saaville potilaille voi johtaa vaikeaan hypotensioon ja eteis-kammiokatkokseen.

Keskushermostoon vaikuttavat verenpainetta alentavat valmisteet, kuten klonidiini ja muut, metyyliidopa, moksonidiini tai rilmenidiini: keskushermostoon vaikuttavien verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa heikentämällä sympatikononia keskushermoston kautta (sydämen sykkeen hidastuminen ja minuuttitilavuuden pientyminen, vasodilataatio). Hoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin juuri ennen beetasalpaajahoidon keskeyttämistä, voi lisätä ”rebound”-hypertension riskiä.

Yhdistelmät, joita on käytettävä varoen

Vain hypertensio/angina pectoris

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

Kaikki käyttöaiheet

Dihydropyridiinityypiset kalsiuminsalpaajat, kuten felodipiini ja amlodipiini: samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kasvanutta riskiä kammion pumppaustoiminnan heikentymiseen ei voida sulkea pois.

Luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): vaikutus eteis-kammiojohtuvuuteen saattaa voimistua.

Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (esim. glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat) voivat lisätä bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Parasympatomimeetit: samanaikainen käyttö voi lisätä eteis-kammiojohtumisaikaa ja bradykardian riskiä.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet: verensokeria laskevan vaikutuksen lisääntyminen. Beeta-adrenoreseptorien salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireet.

Anestesia-aineet: reflektorisen takykardian heikentyminen ja hypotension riskin suurentuminen (tarkempia tietoja yleisanestesiasta, ks. kohta 4.4).

Digitalisglykosidit: sydämen sykkeen hidastuminen, eteis-kammiojohtumisen hidastuminen.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit): tulehduskipulääkkeet voivat heikentää bisoprololin hypotensiivistä vaikutusta.

Beetasymptomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini): samanaikaisessa käytössä bisoprololin kanssa molempien lääkeaineiden vaikutuksen heikkeneminen on mahdollista.

Sekä beeta- että alfa-adrenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): näiden lääkeaineiden alfa-adrenoreseptorivälitteinen verisuonia supistava vaikutus voi ilmetä käytettäessä lääkeaineita samanaikaisesti bisoprololin kanssa. Tämä voi johtaa verenpaineen nousuun ja pahentaa katkokävelyä. Nämä haittavaikutukset ovat todennäköisempiä epäselektiivisten beetasalpaajien kanssa.

Samanaikainen käyttö verenpainelääkkeiden ja muiden lääkkeiden, joilla on verenpainetta alentava vaikutus (esim. trisykliset antidepressantit, barbituraatit, fenotiatsiinit), voi lisätä hypotension riskiä.

Yhdistelmät, joita on käytettävä harkiten

Meflokiini: lisääntynyt bradykardian riski.

Monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO B:n estäjät): beetasalpaajan verenpainetta alentava vaikutus voimistuu, mutta myös hypertensiivinen kriisi on mahdollinen.

Rifampisiini: bisoprololin puoliintumisajan vähäinen pientyminen on mahdollista maksanentsyymien induktiosta johtuen. Annosta ei yleensä ole tarpeen muuttaa.

Ergotamiinijohdannaiset: ääreisverenkiertohäiriöiden paheneminen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Yleisesti ottaen beeta-adrenoreseptorisalpaajat heikentävät istukan verenkiertoa, mikä voi aiheuttaa sikiön kasvun hidastumista, sikiön kuoleman kohtuun, keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen. Haittavaikutuksia (esim. hypoglykemiaa ja bradykardiaa) voi ilmetä sikiössä tai vastasyntyneessä. Jos beeta-adrenoreseptorisalpaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta₁-selektiivisiä salpaajia.

Bisoprololihoitoa ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, istukan verenkierron ja sikiön kasvun seuraaminen on suositeltavaa. Jos hoidosta on haittaa raskaudelle tai sikiölle, suositellaan jonkin toisen hoidon harkitsemista. Vastasyntynyttä on seurattava tarkoin. Hypoglykemian ja bradykardian oireet tulevat yleensä esiin ensimmäisten kolmen elinpäivän aikana.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sepelvaltimotautipotilailla tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei heikentänyt ajokykyä.

Potilaan yksilöllisestä reaktiosta riippuen ajokyky tai koneiden käyttökyky saattavat heiketä. Tämä on otettava huomioon erityisesti hoidon alussa, lääkitystä muutettaessa tai alkoholin nauttimisen yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain seuraavasti:

Hyvin yleinen: ($\geq 1/10$), Yleinen: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Harvinainen: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen: ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: unihäiriöt, masentuneisuus.

Harvinainen: painajaiset, hallusinaatiot.

Hermosto

Yleinen: heitehuimaus*, päänsärky*.

Harvinainen: pyörtyminen

Silmät

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

Hyvin harvinainen: sidekalvotulehdus.

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinainen: kuulohäiriöt.

Sydän

Hyvin yleinen: bradykardia sydämen vajaatoimintapotilailla.

Yleinen: sydämen vajaatoiminnan paheneminen sydämen vajaatoimintapotilailla.

Melko harvinainen: eteiskammiojohtumisen häiriöt. Sydämen vajaatoiminnan paheneminen (hypertension ja angina pectoriksen hoidossa), bradykardia (hypertension ja angina pectoriksen hoidossa).

Verisuonisto

Yleinen: kylmyyden tai tunnottomuuden tunne raajoissa, hypotensio (etenkin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla).

Melko harvinainen: ortostaattinen hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: bronkospasmi keuhkoastmaatikoilla tai potilailla, joilla on ollut ahtauttavia hengitystiesairauksia.

Harvinainen: allerginen riniitti.

Ruoansulatuselimistö

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

Maksa ja sappi

Harvinainen: hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudos

Harvinainen: yliherkkyysoireet kuten kutina, punoitus, ihottuma ja angioedeema.

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: lihasheikkous, lihaskrampit.

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinainen: erektiohäiriöt.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: uupumus*, heikkous (etenkin kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla).

Melko harvinainen: voimattomuus (hypertension tai angina pectoriksen hoidossa).

Tutkimukset

Harvinainen: kohonneet triglyseridiarvot, kohonneet maksaentsyymi-arvot (ALAT, ASAT).

* Näitä oireita esiintyy erityisesti hoidon alussa hypertensio tai angina pectoris -potilailla. Ne ovat yleensä lieviä ja häviävät 1-2 viikon kuluessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 annos 15 mg 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 sydämen vajaatoiminta ja hypoglykemia. Tähän mennessä hypertensiosta ja/tai sepelvaltimotaudista kärsivillä potilailla on ilmoitettu olleen muutamia bisoprololin yliannostustapauksia (korkeintaan 2000 mg), jotka aiheuttivat bradykardiaa ja/tai hypotensiota; kaikki potilaat toipuivat. Herkkyys yksittäiselle korkealle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti ja sydämen vajaatoimintapotilaat ovat luultavasti erittäin herkkiä. Siksi näille potilaille hoito täytyy aloittaa annosta vähitellen nostamalla kohdassa 4.2 kuvatun suunnitelman mukaisesti.

Hoito

Yleisesti ottaen yliannostustapauksissa bisoprololihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa. Käytettävissä olevien vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri eliminoidu dialyysin avulla. Odotettavissa olevien farmakologisten vaikutusten ja muihin beetasalpaajiin liittyvien suositusten perusteella seuraavia yleistoimenpiteitä on harkittava kun kliininen tilanne sitä vaatii.

Bradykardia: annetaan atropiinia laskimoon. Jos vaste on riittämätön, voidaan varovasti antaa isoprenaliinia tai jotakin muuta lääkeainetta, jolla on positiivisia kronotrooppisia ominaisuuksia. Laskimon kautta vietävän sydämentahdistimen asentaminen saattaa joissakin olosuhteissa olla tarpeen.

Hypotensio: annetaan nesteitä ja vasopressoreita laskimoon. Myös glukagonin annosta laskimoon saattaa olla apua.

Eteis-kammiokatkos (toisen tai kolmannen asteen): potilasta seurataan tarkasti ja hänelle voidaan tilanteesta riippuen antaa isoprenaliini-infuusio tai asentaa laskimon kautta sydämentahdistin.

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

Bronkospasmi: annetaan keuhkoputkia laajentavaa hoitoa kuten isoprenaliinia, beeta₂-sympatomimeetteja ja/tai aminofylliiniä.

Hypoglykemia: annetaan glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat. ATC-koodi: C07AB07

Vaikutusmekanismi

Bisoprololi on vahvasti beeta₁-selektiivinen adrenergisiä reseptoreita salpaava aine, jolla ei ole sympatomimeettistä ominaisvaikutusta eikä mainittavaa membraaneja stabiloivaa vaikutusta. Sillä on vain vähäinen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileän lihaksen beeta₂-reseptoreihin ja aineenvaihdunnan säätelyn beeta₂-reseptoreihin. Siksi bisoprololin ei yleensä odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta₂-välitteisiin metabolisiin vaikutuksiin. Bisoprololin beeta₁-selektiivisyys ulottuu terapeuttisen annosalueen ulkopuolelle.

Bisoprololia käytetään hypertension, angina pectoriksen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Kuten muidenkin beeta₁-salpaajien suhteen, verenpainetta laskeva mekanismi on tuntematon. Tiedetään kuitenkin, että bisoprololi laskee huomattavasti plasman reniiniaktiivisuutta.

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

CIBIS II –tutkimuksessa, jossa tutkittiin sydämen vajaatoiminta indikaatiota, oli mukana 2647 potilasta. 83 % (n=2202) potilaista kuului NYHA III-luokkaan ja 17 % (n=445) NYHA IV – luokkaan. Potilailla oli stabiili oireinen systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio ≤ 35 %, perustuen kaikukardiografiatutkimukseen). Kokonaiskuolleisuus laski 17,3 %:sta 11,8 %:iin (suhteellinen lasku 34 %). Havaittiin myös äkkikuolemien määrän lasku (3,6 % vs. 6,3 %, suhteellinen väheneminen 44 %) ja sairaalahoitoa vaativien vajaatoimintakohtausten väheneminen (12 % vs. 17,6 %, suhteellinen väheneminen 36 %). Lisäksi voitiin osoittaa merkitsevä potilaiden toimintakyvyn paraneminen NYHA-luokituksen mukaan. Bisoprololihoidon alussa ja titrausvaiheessa esiintyi muutamia bradykardia- (0,53 %), hypotensio- (0,23 %) ja akuutti dekompensoitautapaus (4,97 %), mutta näiden tapausten lukumäärä ei ollut suurempi kuin lumelääkeryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Kuolemaan johtaneiden ja toimintakyvyttömyyteen johtaneiden aivohalvausten määrä oli tutkimuksen aikana 20 bisoprololiryhmässä ja 15 plaseboryhmässä.

CIBIS III -tutkimuksessa tutkittiin 1010 iältään ≥65-vuotiaasta potilasta, joilla oli lievä tai kohtalainen krooninen sydämen vajaatoiminta (CHF; NYHA II- tai III-luokka) ja vasemman kammion ejektiofraktio oli ≤35 %, ja joita ei oltu aikaisemmin hoidettu ACE:n estäjillä, beetasalpaajilla tai angiotensiinireseptorin salpaajilla. Potilaita hoidettiin aluksi 6 kuukauden ajan joko bisoprololilla tai enalapriililla ja sen jälkeen 6-24 kuukauden ajan bisoprololin ja enalapriilin yhdistelmällä. Bisoprololia ensin saaneiden ryhmässä oli suuntaus kroonisen sydämen vajaatoiminnan pahenemisen suurempaan esiintyvyyteen. Per-protocol –analyysillä ei voitu osoittaa, että bisoprololi olisi aloitushoitona yhtä hyvä kuin enalapriili, vaikka molemmilla sydämen vajaatoiminnan hoidon aloitusstrategioilla esiintyi tutkimuksen lopussa yhtäläinen määrä ensisijaisena päätetapahtumana olleita kuolemantapauksia ja sairaalahoitajaksoja yhteenlaskettuna (32,4% bisoprololia ensin saaneiden ryhmässä vs. 33,1% enalapriilia ensin saaneiden ryhmässä, per-protocol –populaatio). Tutkimus osoitti, että bisoprololilla voidaan lääkittää myös iäkkäitä sydämen vajaatoimintapotilaita, joiden sairaus on lievä tai kohtalainen.

Kun bisoprololia annetaan lyhytaikaisesti sepelvaltimotautipotilaille, joilla ei ole kroonista sydämen vajaatoimintaa, se vähentää sydämen syketaajuutta ja iskutilavuutta ja siten myös sydämen minuuttitilavuutta 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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Bisoprololi erittyy elimistöä kahta reittiä. 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät munuaisten kautta. Loput 50 % erittyy munuaisten kautta muuttumattomana.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Non-kliniiset tutkimustulokset, jotka perustuvat tavallisiin turvallisuusfarmakologisiin kokeisiin, toistuvan annoksen toksisuuskokeisiin, genotoksisuuskokeisiin ja karsinogeenisuuskokeisiin, osoittavat, että bisoprololista ei ole mitään erityistä vaaraa ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurina annoksina raskaudenaikaista toksisuutta (vähentynyt ravinnonotto ja painon väheneminen) ja alkio/sikiötoksisuutta (resorptioiden määrän lisääntyminen, alentunut syntymäpaino, hidastunut fyysinen kehitys), mutta se ei ollut teratogeenista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

5 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Tabletin ydin:

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön piioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

10 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Tabletin ydin:

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön piioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaukset: 60 kuukautta
Tablettipurkit: 36 kuukautta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen:
Tablettipurkit: 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tablettipurkki:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tablettipurkin ensimmäisen avaamisen jälkeen:
Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkauksiin, jotka ovat kotelossa, tai HDPE-tablettipurkkeihin, joissa on PE-kansi.

Pakkaus koot:

Läpipainopakkaukset: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Tablettipurkit: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 250 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kalvopäällysteinen tabletti voidaan jakaa asettamalla se tasaiselle alustalle jakouurrettu puoli ylöspäin. Peukalolla kevyesti painamalla tabletti jakautuu osiin.
Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Bisoprolol Sandoz 5 mg: 24925
Bisoprolol Sandoz 10 mg: 24927

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.01.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.05.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.06.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol Sandoz 5 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bisoprolol Sandoz 5 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 1,2 mg laktos (som monohydrat).

Bisoprolol Sandoz 10 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,4 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Bisoprolol Sandoz 5 mg filmdragerad tablett:

Gulfärgad, rund tablett med krysskåra och märkt "BIS 5" på en sida.
Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.

Bisoprolol Sandoz 10 mg filmdragerad tablett:

Aprikosfärgad, rund tablett med krysskåra och märkt "BIS 10" på en sida.
Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni.

Angina pectoris.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hypertoni/angina pectoris

Vuxna

Dosen bör anpassas individuellt, särskilt i enlighet med pulsfrekvens och terapeutisk framgång. Rekommendationen är att börja med 5 mg dagligen. Vanlig dos är 10 mg dagligen. Den högsta rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen.

Äldre

Rekommendationen är att börja med lägsta möjliga dos.

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 rekommenderas en daglig dos på högst 10 mg.

Det finns begränsad erfarenhet av behandling med bisoprolol hos patienter som genomgår dialys. Det finns dock inga belägg för att doseringsregimen behöver ändras.

Avbrytande av behandling

Behandlingen får inte avbrytas plötsligt (se avsnitt 4.4). Doseringen bör minskas gradvis genom halvering av dosen varje vecka.

Stabil kronisk hjärtsvikt

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.

Titreringsfas

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol kräver en titreringsfas.

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

- 1,25 mg en gång dagligen under 1 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.

Övergående försämring av hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi kan inträffa under titreringsperioden och därefter.

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

Förändring av behandlingen

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

Vid övergående försämrad hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi rekommenderas nytt ställningstagande till dosen av annan samtidig medicinering. Det kan även vara nödvändigt att tillfälligt sänka dosen av bisoprolol eller att överväga utsättning.

Återinsättning och/eller upptitrering av bisoprolol bör alltid övervägas när patienten stabiliserats igen.

Behandlingslängd

Behandling av stabil, kronisk hjärtsvikt med bisoprolol är i allmänhet en långtidsbehandling.

Behandlingen med bisoprolol får inte avbrytas plötsligt, då detta kan leda till övergående försämring av patientens tillstånd. Detta gäller särskilt patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Gradvis minskning av den dagliga dosen rekommenderas.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns ingen information angående farmakokinetiken av bisoprolol hos patienter med kronisk hjärtsvikt och med nedsatt lever- eller njurfunktion. Upptitrering av dosen hos dessa patientgrupper bör därför göras med extra försiktighet.

Alla indikationer

Äldre

Ingen dosanpassning behövs.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

För oral administration.

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

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol är kontraindicerat vid:

- 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
- AV-block II eller III
- sjuka sinus-syndrom
- sinoatrialt block
- symtomatisk bradykardi
- symtomatisk hypotoni
- svår bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- svår perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller svår form av Raynauds syndrom
- obehandlad feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- metabolisk acidosis.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Endast kronisk hjärtsvikt:

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

Alla indikationer:

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).

Försiktighet

Endast hypertoni eller angina pectoris:

Bisoprolol måste användas med försiktighet hos patienter med hypertoni eller angina pectoris och åtföljande hjärtsvikt.

Endast kronisk hjärtsvikt

Insättning och avbrytande av behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol kräver regelbunden monitorering. Angående dosering och administreringsätt, se avsnitt 4.2.

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

Alla indikationer:

Det finns risk för hjärtinfarkt och plötslig död om behandlingen hastigt sätts ut hos patienter med kranskärslsjukdom (se avsnitt 4.2).

Bisoprolol ska användas med försiktighet vid:

- bronkospasm (bronkialastma, kronisk obstruktiv lungsjukdom (COPD)). 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 detta läkemedel 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 en ökad luftvägsobstruktion inträffa hos astmapatienter, varför dosen av beta2-stimulerare kan behöva höjas.
- 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. Adrenalin ger kanske inte alltid den förväntade terapeutiska effekten.
- AV-block I
- 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. Symtom kan förvärras, särskilt vid terapistart.
- allmän anestesi
Hos patienter som genomgår allmän anestesi minskar betablockadincidensen av arytmier och myokardial ischemi under induktion, intubering samt under den postoperativa perioden. För närvarande rekommenderas att underhållsbehandling med betablockerare fortsätter perioperativt. Anestesiologen måste vara medveten om betablockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel vilket kan ge bradyarytmier, förstärkning av reflextakykardi och minskad reflexförmåga att kompensera för blodförlust. Om det anses nödvändigt att sätta ut behandling med betablockerare före kirurgiskt ingrepp bör detta ske gradvis och vara genomfört cirka 48 timmar före anestesi.

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.

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.

Bisoprolol Sandoz innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ej rekommenderade kombinationer

Endast kronisk hjärtsvikt

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

Alla indikationer

Kalciumantagonister av verapamiltyp och i mindre grad av diltiazemtyp: negativ påverkan av kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som står på betablockerare kan leda till svår hypotoni och AV-block.

Centralt verkande antihypertensiva läkemedel såsom klonidin, och andra (t.ex. metyldopa, moxonodin eller rilmenidin): samtidig behandling av centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan försämra hjärtsvikt genom minskning i central sympatomimetisk tonus (lägre hjärtfrekvens och hjärtoutput, vasodilatation). Ett hastigt utsättande, särskilt innan betablockerare sätts ut, kan öka risken för ”rebound hypertoni”.

Kombinationer som bör användas med försiktighet

Endast hypertoni/kärlkramp

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

Alla indikationer

Kalciumantagonister av dihydropyridintyp som felodipin och amlodipin: samtidig användning kan öka risken för hypotoni och en riskökning för ytterligare försämrad ventrikulär pumpfunktion 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 addera de systemiska effekterna av bisoprolol.

Parasympatomimetiska läkemedel: samtidig användning kan öka atrioventrikulär överledningstid och risken för bradykardi.

Insulin och orala antidiabetisläkemedel: ökning av blodsockersänkande effekt. Blockad av betaadrenoreceptorer kan dölja symtom på hypoglykemi.

Narkosmedel: förstärkning av reflexbradykardi och ökad risk för hypotoni (för ytterligare information om allmän anestesi, se även avsnitt 4.4).

Digitalisglykosider: lägre puls, ökad atrioventrikulär överledningstid.

Icke-steroida anti-inflammatoriska medel (NSAID): NSAID kan minska den hypertensiva effekten av bisoprolol.

Betasympatomimetiska medel (t.ex. isoprenalin, dobutamin): kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda substanserna.

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

Samtidig användning med antihypertensiva medel liksom med andra läkemedel med blodtryckssänkande potential (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan öka risken för hypotoni.

Kombinationer att ta i beaktande

Meflokin: ökad risk för bradykardi

Monoaminoxidashämmare (förutom MAO-B-hämmare): förstärkt hypertensiv effekt av betablockeraren men även risk för hypertensiv kris.

Rifampicin: svag minskning av halveringstiden för bisoprolol är möjligt på grund av induktion av leverenzymerna som metaboliserar läkemedel. Normalt är dosjustering inte nödvändig.

Ergotaminderivat: försämrad perifer cirkulation

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 så minskar betareceptorblockerare perfusionen genom placentan, vilket kan leda till tillväxthämning, intrauterin fosterdöd och abort eller för tidig förlösning. Biverkningar (särskilt hypoglykemi och bradykardi) kan uppträda hos fostret och det nyfödda barnet. Om behandling med betareceptorblockerare är nödvändig, bör beta₁-selektiva adrenoreceptorblockerare användas.

Användning av bisoprolol rekommenderas inte under graviditet om inte behandling är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig, rekommenderas det att det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditet eller foster uppstår rekommenderas att alternativ behandling övervägs. Det nyfödda barnet skall 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 bröstmjölk. Därför rekommenderas inte amning under behandling med bisoprolol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I en studie på patienter med kranskärslsjukdom försämrade inte bisoprolol förmågan att köra bil. Beroende på varje enskild patients reaktion på läkemedlet kan förmågan att köra bil eller använda maskiner försämrats. Detta måste tas i beaktande speciellt vid behandlingens start, vid förändring av medicinering eller i samband med intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Följande definitioner gäller för de frekvensangivelser som anges nedan:

Mycket vanliga: ($\geq 1/10$), Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Psykiska störningar

Mindre vanliga: sömnrubbingar, depression.

Sällsynta: mardrömmar, hallucinationer.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel*, huvudvärk*.

Sällsynta: synkope.

Ögon

Sällsynta: minskat tårflöde (att ta i beaktande om patienten använder linser).

Mycket sällsynta: konjunktivit.

Öron och balansorgan

Sällsynta: hörselrubbingar.

Hjärtat

Mycket vanliga: bradykardi hos patienter med kronisk hjärtsvikt.

Vanliga: försämrad hjärtsvikt hos patienter med kronisk hjärtsvikt.

Mindre vanliga: störningar i AV-överledning. Försämring av existerande hjärtsvikt (hos patienter med hypertoni eller angina pectoris), bradykardi (hos patienter med hypertoni eller angina pectoris).

Blodkär

Vanliga: känsla av kyla eller bortdomning i ben och armar, hypotoni (särskilt hos patienter med hjärtsvikt).

Mindre vanlig: ortostatisk hypotoni.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller obstruktiv luftvägssjukdom.

Sällsynta: allergisk rinit.

Magtarmkanalen

Vanliga: magtarmsbesvär som illamående, kräkningar, diarré, förstoppning.

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner såsom klåda, rodnad, utslag och angioödem.

Mycket sällsynta: betablockerare kan framkalla eller försämra psoriasis eller framkalla psoriasisliknande utslag, alopeci.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelsvaghet, muskelkramper.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: erektil dysfunktion.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet*, asteni (patienter med kronisk hjärtsvikt)

Mindre vanliga: asteni (hos patienter med hypertoni eller angina pectoris)

Undersökningar

Sällsynta: ökade triglycerider, ökade leverenzymvärden (ALAT, ASAT)

* Dessa symtom uppträder särskilt i början av behandlingen hos patienter med hypertoni eller angina pectoris. De är vanligen milda och brukar försvinna inom 1–2 veckor.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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 AV-block III, 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 behandlingen i allmänhet 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 åtgärder övervägas om kliniskt befogat.

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

Hypotoni: vätska 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 betablockerande medel. ATC-kod: C07AB07

Verkningsmekanism

Bisoprolol är en i hög grad β_1 -sektiv adrenoreceptorblockerare, som saknar egenstimulerande och relevant membranstabiliserande effekt. Den uppvisar endast låg affinitet till β_2 -receptorn i den glatta muskulaturen i bronker och kärl, liksom till β_2 -receptorerna involverade i metabolisk reglering. Därför förväntas bisoprolol ha ringa inverkan på luftvägsmotståndet och β_2 -medierade metabola effekter. β_1 -selektiviteten hos bisoprolol sträcker sig utanför det terapeutiska dosintervallet.

Bisoprolol används för behandling av hypertoni, angina pectoris och hjärtsvikt. Liksom med andra β_1 -blockerare är verkningsmekanismen okänd. Men det är känt att bisoprolol minskar plasmareninaktivitet markant.

Antiangial mekanism: genom att hämma betareceptorer i hjärtat hämmar bisoprolol den respons som ges sympatisk aktivering. Det ger lägre puls och kontraktilitet och på sått minskas syrebehovet i hjärtmuskeln.

Indikationen hjärtsvikt undersöktes i CIBIS II-studien. Totalt omfattade studien 2647 patienter varav 83 % (n=2202) var i NYHA klass III och 17 % (n=445) var i klass IV. De hade stabil symtomatisk systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion ≤ 35 %, baserat på EKG). Total mortalitet minskade från 17,3 % till 11,8 % (relativ minskning 34 %). En minskning av plötslig död (3,6 % vs 6,3 %, relativ minskning 44 %) och ett minskat antal episoder av svikt som krävde inläggning på sjukhus (12 % vs 17,6 %, relativ minskning 36 %) observerades. Slutligen har en signifikant förbättring av funktionell status enligt NYHA-klassificering visats. Under insättning och titrering av bisoprolol observerades sjukhusinläggning på grund av bradykardi (0,53 %), hypotoni (0,23 %) och akut dekomensation (4,97 %) men dessa var inte mer frekventa än i placebogrupper (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antalet dödliga och invalidiserande fall av stroke under den totala studieperioden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogrupper.

CIBIS III-studien undersökte 1010 patienter mellan ≥ 65 år med lindrig till måttlig kronisk hjärtsvikt (CHF; NYHA klass II eller III) och vänsterkammarejektionsfraktion ≤ 35 %, vilka tidigare inte hade blivit behandlade med ACE-hämmare, betablockerare eller angiotensinreceptorblockerare. Patienterna behandlades med en kombination av bisoprolol och enalapril under 6 till 24 månader efter en inledande 6-månaders behandling 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 även kan användas av äldre patienter med lindrig till måttlig hjärtsvikt.

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bisoprolol absorberas och har biologisk tillgänglighet på cirka 90 % efter peroral tillförsel.

Distribution

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

Metabolism och eliminering

Total clearance är cirka 15 l/kg. Halveringstiden i plasma på 10–12 timmar ger en 24-timmarseffekt efter dosering en gång dagligen.

Bisoprolol utsöndras från kroppen på två sätt. 50 % metaboliseras i levern till inaktiva metaboliter som sedan utsöndras genom njurarna. De återstående 50 % utsöndras via njurarna i oförändrad form.

Linjäritet/icke-linjäritet

Kinetiken av bisoprolol är linjär och 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 förlängd jämfört med hos friska frivilliga. Maximal plasmakoncentration vid steady-state är 64 ± 21 ng/ml vid en daglig dos på 10 mg och halveringstiden är 17 ± 5 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I likhet med andra betareceptorblockerare orsakar bisoprolol toxicitet hos moderdjuret (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) samt hos embryo/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt hos avkomman och tillväxthämning) vid höga doser, men var inte teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

5 mg filmdragerade tabletter:

Tablettkärna:

Vattenfri kalciumhydrogenfosfat
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad majsstärkelse
Kroskarmellosnatrium
Koloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablett beläggning:

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Makrogol 4000
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

10 mg filmdragerade tabletter:

Tablettkärna:

Vattenfri kalciumhydrogenfosfat
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad majsstärkelse
Kroskarmellosnatrium
Koloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablett beläggning:

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Makrogol 4000
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning: 60 månader

Tablettburk: 36 månader

Efter första öppnandet:

Tablettburk: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Tablettburk:

Detta läkemedel kräver inte några särskilda förvaringsanvisningar.

Efter första öppnandet:

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna är endera förpackade i en OPA/Al/PVC/Al blisterförpackning och placerat i en kartong eller förpackade i en HDPE-tablettburk med PE lock.

Förpackningsstorlekar:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30, 500 filmdragerade tabletter.

Tablettburk: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 250, 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tabletten kan delas genom att placeras på en hård yta med skåran uppåt. Den filmdragerade tabletten delas genom att man trycker lätt på den med tummen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bisoprolol Sandoz 5 mg: 24925

Bisoprolol Sandoz 10 mg: 24927

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.01.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 30.05.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.06.2021