

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2,5 mg tabletti:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg bisoprololifumaraattia.

5 mg tabletti:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg bisoprololifumaraattia.

10 mg tabletti:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg bisoprololifumaraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

2,5 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "b1" ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin halkaisija on noin 5,6 mm.

5 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "b2" ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin halkaisija on noin 7,2 mm.

10 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "b3" ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin halkaisija on noin 8,8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Bisoprolol Accord -tabletti otetaan aamulla. Tabletin voi ottaa ruoan kanssa. Tabletit niellään nesteen

kera, eikä niitä saa pureskella.

Annostus

Hypertension ja stabiilin kroonisen angina pectoriksen hoito

Aikuiset

Annos sovitaan yksilöllisesti. Suositeltu aloitusannos on 5 mg/vrk. Tavanomainen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa suositellun enimmäisannoksen ollessa 20 mg/vrk

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min), enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Tämä voidaan jakaa kahteen osa-annokseen.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa, mutta huolellista seurantaa suositellaan.

Hoidon lopettaminen

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

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito

Aikuiset

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan normaali hoito koostuu ACE:n estäjästä (tai angiotensiinireseptorin salpaajasta, jos ACE:n estäjät eivät sovi), beetasalpaajasta, diureeteista ja tarvittaessa sydänglykosideista. Potilaiden tilan tulee olla stabiili (ilman akuuttia jaksoa), kun bisoprololihoito aloitetaan.

On suositeltavaa, että hoitavalla lääkärillä on kokemusta kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidosta.

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

Titrausvaihe

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito edellyttää titrausvaihetta. Bisoprololihoito tulee aloittaa 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 seuraavan 4 viikon ajan; jos hyvin siedetty, uusi annos on
- 7,5 mg kerran vuorokaudessa seuraavan 4 viikon ajan; jos hyvin siedetty, uusi annos on
- 10 mg kerran vuorokaudessa ylläpitohoitona.

Suosittelu enimmäisannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

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

Hoidon muuttaminen

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

pienentämistä.

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

Bisoprololihoidon uudelleen aloittamista ja/tai titraamista ylöspäin olisi harkittava aina, kun potilaan tila vakiintuu jälleen.

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

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito on yleensä pitkäaikaishoitoa.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan heikentynyt toiminta

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

Läkkäät

Annosta ei tavallisesti tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Bisoprololin käytöstä lapsille ei ole kokemusta, ja siksi käyttöä lapsille ei suositeta.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit niellään vesilasin kera, eikä niitä saa pureskella. Jos potilaalle on määrätty puolikas annos, tabletti voidaan jakaa asettamalla se ensin tasaiselle alustalle jakouurre ylöspäin ja jakamalla se sitten kahteen yhtäsuureen osaan painamalla sitä varovaisesti kummastakin reunasta.

4.3 Vasta-aiheet

Bisoprololi on vasta-aiheista kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla on

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Koskee vain kroonista sydämen vajaatoimintaa:

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito edellyttää erityistä titrausvaihetta hoidon alussa (ks. kohta 4.2).

Koskee kaikkia käyttöaiheita:

Erityisesti potilailta, joilla on iskeeminen sydänsairaus, bisoprololihoitoa ei saa lopettaa äkillisesti, ellei siihen ole erityistä syytä, koska hoidon äkillinen lopettaminen voi johtaa sydämen toiminnan heikentymiseen (ks. kohta 4.2).

Varotoimet**Koskee vain hypertensiota tai angina pectorista:**

Bisoprololia on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, joilla hypertensio tai angina pectoris ja siihen liittyvä sydämen vajaatoiminta.

Koskee vain kroonista sydämen vajaatoimintaa:

Bisoprololihoiton aloittaminen vaatii säännöllistä seurantaa. Annostus ja antotapa, ks. kohta 4.2.

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

- insuliiniriippuva diabetes mellitus (I tyyppi)
- vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- vaikeasti heikentynyt maksan toiminta
- restriktiivinen sydänlihassairaus
- kongenitaalinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä elimellinen läppävika
- sydäninfarkti viimeisen 3 kuukauden aikana.

Koskee kaikkia käyttöaiheita:

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä bisoprololia seuraavien tilojen yhteydessä:

- bronkospasmi (keuhkoastma, ahtauttavat hengitystiesairaudet).
- diabetes mellitus, jossa verensokeri vaihtelee paljon; hypoglykemian oireet (esim. takykardia, palpitaatio tai hikoilu) saattavat peittyä
- tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito.

Muiden beetasalpaajien tavoin myös bisoprololi saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että anafylaktisten reaktioiden voimakkuutta. Adrenaliinihoito ei aina anna odotettua terapeuttista vaikutusta.

- ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos
- Prinzmetalin angina 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 ei tarvitse keskeyttää leikkauksen vuoksi. Anestesiaalääkärin pitää kuitenkin tietää beetasalpaajalääkityksestä mahdollisten interaktioiden varalta. Näitä voivat olla bradyarytmia, reflektorisen takykardian heikentyminen ja alentunut kyky kompensoida verenhukkaa reflektorisesti. Jos beetasalpaajahoito katsotaan tarpeelliseksi keskeyttää ennen leikkausta, pitää se tehdä annosta asteittain alentamalla siten, että hoito on keskeytetty viimeistään 48 tuntia ennen anestesiaa.

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

Vaikka kardioselektiivisillä (beta 1) 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 Emconcor CHF-valmisteen 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). 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.

Beetasalpaajia (esim. bisoprololia) on määrättävä potilaille, joilla on psoriaasi tai joiden suvussa on esiintynyt psoriaasia, vasta hyötyjen ja riskien huolellisen punnitsemisen jälkeen. Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Bisoprololihoito voi peittää tyreotoksikoosin oireita.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joita ei suositella

Koskee vain kroonista sydämen vajaatoimintaa:

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

Koskee kaikkia käyttöaiheita:

- Verapamiilityypin ja vähäisemmässä määrin diltiatseemyypin kalsiuminsalpaajat: 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 (esim. metyyliidopa, moksonidiini, rilmenidiini): Keskushermostoon vaikuttavien verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi pahentaa sydäninfarktia heikentämällä keskushermoston sympaattista tonusta (sydämen sykkeen hidastuminen ja minuuttitilavuuden pienentyminen, vasodilataatio). Hoidon äkillinen keskeyttäminen, varsinkin juuri ennen bisoprololihoidon keskeyttämistä voi lisätä rebound-hypertension riskiä.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää varoen

Koskee vain hypertensiota tai angina pectorista:

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

Koskee kaikkia käyttöaiheita:

- Dihydropyridiinityypiset kalsiuminsalpaajat, kuten felodipiini ja amlodipiini: Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on mahdollista, että kammion pumppauskyvyn heikentymisen riski kasvaa.
- Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): vaikutus eteis-kammiojohtumiseen saattaa voimistua.

- Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (kuten glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat) voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.
- Parasymptomimeetit: 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 heikentyminen ja verenpaineen riskin suurentuminen (tarkempia tietoja yleisanestesiasta, ks. myös kohta 4.4).
- Digitalisglykosidit: sydämen sykkeen hidastuminen, eteis-kammiojohtumisen hidastuminen.
- Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit): tulehduskipulääkkeet voivat heikentää bisoprololin hypotensiivistä vaikutusta.
- Beetasymptomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini): yhteiskäyttö bisoprololin kanssa voi vähentää molempien lääkeaineiden vaikutusta.
- Sekä beeta- että alfa-adenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit (esim. noradrenaliini, adrenaliini): Näiden lääkeaineiden alfa-adrenoreseptorivälitteinen verisuonia supistava vaikutus voi paljastua käytettäessä lääkeaineita samanaikaisesti bisoprololin kanssa. Tämä voi johtaa verenpaineen nousuun ja pahentaa katkokävelyä. Nämä haittavaikutukset ovat todennäköisempiä ei-selektiivisten beetasalpaajien kanssa.
- Samanaikainen verenpainelääkkeiden ja muiden lääkkeiden, joilla on verenpainetta alentava vaikutus, anto (esim. trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit, fenotiatsiinit) voivat 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 puoliintumisaika saattaa lyhentyä hieman lääkeainemetaboliaan osallistuvien maksaentsyymien induktion vuoksi. Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen.
- Ergotamiinijohdokset: ääreisverenkiertohäiriöt voivat pahentua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Bisoprololin farmakologiset vaikutukset voivat vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai sikiöön/vastasyntyneeseen. Yleensä beeta-adrenergisten reseptorien salpaajat heikentävät istukan perfuusiota, mihin on liittynyt sikiön kasvun hidastumista, sikiökuolemia, keskenmenoja tai ennenaikaisia synnytyksiä. Haittavaikutuksia (esim. hypoglykemia ja bradykardia) voi esiintyä sikiöllä tai vastasyntyneellä. Jos beeta-adrenergisten reseptorien salpaajaa on käytettävä, on suositeltavaa käyttää beeta₁-selektiivistä salpaajaa.

Bisoprololia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun verenvirtausta ja sikiön kehitystä on seurattava. Jos haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiöön ilmenee, vaihtoehtoista hoitoa on harkittava. Vastasyntyntä on seurattava tarkoin. Hypoglykemian ja bradykardian oireet ilmenevät yleensä kolmen ensimmäisen päivän aikana.

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sepelvaltimotautipotilaille tehdyssä tutkimuksessa bisoprololi ei heikentänyt ajokykyä. Koska lääkkeen aiheuttamat reaktiot kuitenkin vaihtelevat yksilöllisesti, ajokyky tai koneiden käyttökyky saattavat heiketä. Tämä tulee ottaa huomioon erityisesti hoidon alussa ja lääkitystä muutettaessa sekä alkoholin nauttimisen yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavan esiintyvyyden mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

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

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen: unihäiriöt, masennus

Harvinainen: painajaiset, hallusinaatiot

Hermosto:

Yleinen: huimaus*, päänsärky*

Harvinainen: synkopee

Silmät:

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

Hyvin harvinainen: sidekalvotulehdus

Kuulo ja tasapainoelin:

Harvinainen: kuulohäiriöt

Sydän:

Hyvin yleinen: bradykardia (kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)

Yleinen: olemassa olevan sydämen vajaatoiminnan paheneminen (kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)

Melko harvinainen: eteis-kammiojohtumisen häiriöt, olemassa olevan sydämen vajaatoiminnan paheneminen (verenpainetauti tai rasisurintakipua sairastavilla potilailla), bradykardia (verenpainetauti tai rasisurintakipua sairastavilla potilailla)

Verisuonisto:

Yleinen: raajojen kylmyys tai tunnottomuus, hypotensio, etenkin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Melko harvinaiset: ortostaattinen hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinainen: bronkospasmit keuhkoastmaatikoilla tai potilailla, joilla on keuhkohtaumatauti

Harvinainen: allerginen riniitti

Ruoansulatuselimistö:

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

Maksa ja sappi:

Harvinainen: hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudokset:

Harvinainen: yliherkkyysoireet (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 ja -kouristukset

Sukupuolielimet ja rinnat:

Harvinainen: erektiohäiriöt

Yleisoireet:

Yleinen: voimattomuus (kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla), uupumus*

Melko harvinainen: voimattomuus (verenpainetautiä tai rasitusrintakipua sairastavilla potilailla)

Tutkimukset:

Harvinainen: suurentuneet triglyseridiarvot, maksaentsyymiarvojen (ASAT, ALAT) kohoaminen

Koskee vain hypertensiota tai rasitusrintakipua:

*Näitä oireita esiintyy erityisesti hoidon alussa. Yleensä ne ovat lieviä ja häviävät usein 1–2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen (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 sydäninsuffiensi 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 hoito on aloitettava annosta vähitellen nostamalla, kuten kohdassa 4.2 kuvataan.

Hoito

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

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

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

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: diureetteja, inotrooppisia aineita, vasodilataattoreita laskimoon.

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

Hypoglykemia: annetaan glukoosia laskimoon.

Vähäisten tietojen perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

CIBIS II -tutkimuksessa oli mukana 2 647 potilasta. 83 % (n = 2 202) potilaista kuului NYHA III -luokkaan ja 17 % (n = 445) NYHA IV -luokkaan. Potilailla oli stabiili oireinen systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio < 35 % kaikukardiografiatutkimuksen mukaan). 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 lumeryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Kuolemaan johtaneiden ja toimintakyvyttömyyteen johtaneiden kohtausten määrä oli tutkimusten aikana 20 bisoprololiryhmässä ja 15 lumeryhmässä.

CIBIS III -tutkimuksessa tutkittiin 1 010 iältään \geq 65-vuotiasta potilasta, joilla oli lievä tai kohtalainen krooninen sydämen vajaatoiminta (CHF; NYHA II- tai III-luokka) ja vasemman kammion ejektiofraktio oli \leq 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 huonompi tai parempi kuin enalapriili, ja 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.

Hypertensio ja raskausrintakipu:

Bisoprololia käytetään myös hypertensioon ja raskausrintakivun hoitoon. Kuten muidenkin beeta₁-salpaajien osalta, bisoprololin vaikutusmekanismia hypertensioon hoidossa ei täysin tunneta. Bisoprololin tiedetään kuitenkin vähentävän plasman reniiniaktiivisuutta huomattavasti.

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

Kun bisoprololia annetaan lyhytaikaisesti sepelvaltimotautipotilaille, joilla ei ole kroonista sydämen vajaatoimintaa, se vähentää sydämen syketaajuutta ja iskutilavuutta ja siten myös sydämen minuuttitulavuutta ja hapenkulutusta. Pitkäaikaishoidossa aluksi kohonnut perifeerinen vastus vähenee.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

Lineaarisuus

Bisoprololin kinetiikka on lineaarinen ja riippumaton potilaan iästä.

Erityisryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurilla annoksilla toksisuutta äidille (vähentynyt ravinnon kulutus ja painonlasku) ja alkioille/sikiöille (sikiön resorptioiden lisääntyminen, pieni syntymäpaino, fyysisen kasvun hidastuminen) mutta ei ollut teratogeenista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K-30
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi E-15 (E464)
Makrogoli 400 (E553)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Alumiini-alumiini-läpipainopakkaus: 3 vuotta

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus: 2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus tai alumiini-alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauskoot ovat 20, 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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2.5mg : 33419

5 mg : 33420

10mg : 33421

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.12.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.09.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter

Bisoprolol Accord 5 mg filmdragerade tabletter

Bisoprolol Accord 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

För 2,5 mg:

En filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg bisoprololfumarat.

För 5 mg:

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat.

För 10 mg:

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

För 2,5 mg:

Vit till benvit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med "b1" på ena sidan och en brytskåra på den andra.

Tablettens diameter är cirka 5,6 mm.

För 5 mg:

Vit till benvit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med "b2" på ena sidan och en brytskåra på den andra.

Tablettens diameter är cirka 7,2 mm.

För 10 mg:

Vit till benvit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med "b3" på ena sidan och en brytskåra på den andra.

Tablettens diameter är cirka 8,8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertoni

Behandling av stabil kronisk angina

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

Bisoprolol Accord bör tas på morgonen och kan tas i samband med måltid. Tabletten ska sväljas med vätska, och får inte tuggas.

Dosering

Behandling av hypertoni och kronisk stabil angina pectoris

Vuxna

Dosen bör anpassas individuellt. Rekommendationen är att börja med 5 mg dagligen. Vanlig dos är 10 mg en gång dagligen; den högsta rekommenderade dosen är 20 mg dagligen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) bör dosen inte överstiga 10 mg en gång dagligen. Denna dosering kan eventuellt delas upp på två doseringstillfällen.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs, men noggrann övervakning rekommenderas.

Avbrytande av behandling

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

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt

Vuxna

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

Rekommendationen är att behandlande läkare har erfarenhet från hantering av kronisk hjärtsvikt.

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

Titreringsfas

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol kräver en titreringsfas.

Behandling med Bisoprolol Accord bör ske med gradvis upptitrering enligt följande steg:

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

Den högsta rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen.

Noggrann monitorering av vitala tecken (puls, blodtryck) och symtom på förvärrad hjärtsvikt rekommenderas under titreringsfasen. Symtom kan inträffa redan 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 överväga utsättning.

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

Vid övervägande av utsättning rekommenderas gradvis dosminskning, eftersom ett plötsligt avbrytande kan leda till en akut försämring av patientens tillstånd.

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

Särskilda populationer

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.

Äldre

Dosjustering behövs normalt inte.

Pediatrik population

Det finns ingen erfarenhet av bisoprolol hos barn. Användning hos barn kan därför inte rekommenderas.

Administreringsätt:

Oral användning.

Tabletten ska sväljas med ett glas vatten, utan att tuggas. Om en patient ordinerats en halv dos, kan tabletten delas i hälften genom att placera den på en plan yta, med skåran uppåt, innan du trycker försiktigt på vardera sidan av skåran för att bryta tabletten i två lika stora halvor

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol Accord är kontraindicerat hos patienter med:

- akut hjärtsvikt eller under episoder av dekomensation av hjärtsvikt som kräver intravenös inotrop behandling
- kardiogen chock
- andra eller tredje graden AV-block
- sjuka sinus-syndrom
- sinoatriellt block
- symtomatisk bradykardi
- symtomatisk hypotoni
- svår bronkialastma
- allvarliga former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller allvarliga former av Raynauds syndrom
- obehandlad feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- metabolisk acidosis
- överkänslighet mot bisoprolol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

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

Endast kronisk hjärtsvikt

Insättning av behandling med Bisoprolol Accord 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

Bisoprolol Accord ska användas med försiktighet vid:

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

Hos patienter som genomgår allmän anestesi minskar betablockad incidensen av arytmier och myokardial ischemi under induktion, intubering och 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 reflex takykardi 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.

Att kombinera bisoprolol med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazem - typ, Klass I – antiarytmika eller centralverkande antihypertensiva läkemedel rekommenderas generellt inte, för ytterligare information se avsnitt 4.5.

Även om kardioselektiva (beta1) betablockerare har mindre påverkan på lungfunktionen än icke-selektiva betablockerare, ska användning av dessa, såsom alla betablockerare, undvikas hos patienter

med obstruktiv lungsjukdom om det inte föreligger viktiga kliniska skäl att använda dem. Om det föreligger sådana skäl ska bisoprolol 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.

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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per dos, 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 inverkan på 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, 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 eller angina pectoris

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 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): Effekter på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.
- Topiska betablockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom) kan addera de systemiska effekterna av bisoprolol.
- Parasymptomimetiska läkemedel: Samtidig användning kan öka atrioventrikulär överledningstid och risken för bradykardi.
- insulin och orala antidiabetesläkemedel: 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).

- Digitalglykosider: Lägre puls, ökad atrioventrikulär överledningstid.
- Icke-steroida anti-inflammatoriska medel (NSAID): NSAID kan minska den hypotensiva effekten av bisoprolol.
- Betasympatomimetiska medel (t.ex. isoprenalin, dobutamin): Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda substanserna.
- Sympatomimetika som aktiverar både α - och β -adrenoreceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels α -adrenoceptormedierade 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 (utom MAO-B-hämmare): Förstärkt hypotensiv effekt av betablockeraren men även risk för hypertensiv kris.
- Rifampicin: Svag minskning av halveringstiden för bisoprolol på grund av induktion av leverenzymerna som metaboliserar läkemedel. Normalt behövs ingen dosjustering.
- 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 minskar betareceptorblockerare perfusionen genom placentan, vilket kan leda till tillväxthämning, intrauterin fosterdöd och abort eller för tidig förlossning. Biverkningar (särskilt 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 rekommenderas det att det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditet eller foster uppstår skall alternativ behandling övervägas. 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 bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning under behandling med Bisoprolol Accord.

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 emellertid 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 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta (< 1/10000)
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 lins)
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)

Blodkärl

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

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller med obstruktiv luftvägssjukdom i anamnesen
Sällsynta: allergisk rinit

Magtarmkanalen

Vanliga: magtarmbesvär som illamående, kräkningar, diarré, förstoppning

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner (pruritus, 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: asteni (hos patienter med kronisk hjärtsvikt), trötthet*
Mindre vanliga: asteni (hos patienter med hypertoni eller angina pectoris)

Undersökningar

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

Endast hypertoni eller angina pectoris

*Dessa symtom uppträder särskilt i början av behandlingen. 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 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 om 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 hypotoni och/eller kranskärlssjukdom. 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 upptitrering enligt schemat i avsnitt 4.2.

Behandling

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

Bradykardi: Administrera atropin 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 (andra eller tredje graden): Patienterna ska följas noga och behandlas genom infusion av isoprenalin eller få temporär 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.

Begränsade data antyder att bisoprolol knappast är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva betablockerande medel

ATC-kod: C07AB07

Verkningsmekanism

Bisoprolol är en i hög grad beta1-selektiv adrenoreceptorblockerare, som saknar egenstimulerande och relevant membranstabiliserande effekt. Den uppvisar endast låg affinitet till beta2-receptorn i den glatta muskulaturen i bronker och kärl, liksom till beta2-receptorerna involverade i metabolisk reglering. Därför förväntas bisoprolol ha ringa inverkan på luftvägsmotståndet och beta2-medierade metabola effekter. Beta1-selektiviteten hos bisoprolol sträcker sig utanför det terapeutiska dosintervallet.

Klinisk effekt och säkerhet

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) i NYHA-klass IV. De hade stabil symptomatisk 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 placebogruppen (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antalet dödliga och invalidiserande fall av stroke under den totala studieperioden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogruppen.

CIBIS III-studien undersökte 1010 patienter från 65 år och uppåt 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-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-protokollanalysen 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 protokollpopulation). Studien visar att bisoprolol även kan användas av äldre patienter med lindrig till måttlig hjärtsvikt.

Hypertoni eller angina pectoris:

Bisoprolol används för behandling av hypertoni och angina pectoris. Som för andra beta-1-blockerare är verknings sättet för hypertoni oklart. Det är emellertid känt att bisoprolol minskar plasmareninaktiviteten markant.

Antianginal mekanism: Genom att hämma hjärtats betareceptorer hämmar bisoprolol responsen på aktiveringen av det sympatiska nervsystemet. Detta resulterar i sänkt hjärtfrekvens och kontraktilitet och därmed minskat syrebehov i hjärtmuskeln.

Vid akut tillförsel till patienter med kranskärllsjukdom 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 med en biotillgänglighet på ca 90 % efter peroral tillförsel.

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 i levern till inaktiva metaboliter som sedan utsöndras genom njurarna. De återstående 50 % utsöndras via njurarna i oförändrad form. Totala clearance är ca 15 l/timme. Halveringstiden i plasma på 10-12 timmar ger en 24 timmars effekt efter doseringen en gång per dag.

Linjäritet

Bisoprolol följer en linjär kinetik oberoende av ålder.

Särskilda patientgrupper

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

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I likhet med andra betablockerare orsakade bisoprolol toxicitet hos moderdjuret (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) och 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

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Povidon K-30
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Hypromellos E-15 (E464)
Makrogol 400 (E553)
Titandioxid (E171)
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Alu/Alu blister: 3 år

PVC/PVDC/aluminium blister: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVDC/aluminium eller Alu/Alu i förpackningsstorlekar om 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

Oanvänt läkemedel samt dess avfall ska destrueras enligt lokala restriktioner.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2.5mg : 33419

5 mg : 33420

10mg : 33421

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.12.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 15.09.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.10.2023