

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol Sandoz 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg bisoprololifumaraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, jakourteellinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella painatus ”BIS 2.5”.

Tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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.

Suosittelun 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.

Bisoprololihoitoon 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.

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 nielläään nesteen kera, eikä niitä saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Bisoprololi on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- akuutti sydämen vajaatoiminta, tai sydämen vajaatoimintakohtausten aikana dekompensointi, 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
- yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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).

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

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä bisoprololia seuraavissa tilanteissa:

- bronkospasmi (keuhkoastma, ahtauttavat hengitystiesairaudet). Astman tai muun oireita aiheuttavan ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä keuhkoputkia laajentavaa hoitoa on annettava yhtä aikaa bisoprololihoiton kanssa. Yksittäisissä tapauksissa hengitysteiden virtausvastus saattaa lisääntyä astmaattisilla potilailla ja siksi saattaa olla syytä lisätä beeta₂-stimulanttien annosta.
- 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
- 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-lääkärin pitää kuitenkin tietää beetasalpaajalääkityksestä mahdollisten interaktioiden varalta, joita voivat olla bradyarytmia, reflektorisen takykardian heikentyminen ja alentunut kyky kompensoida verenhukkaa reflektorisesti. Jos beetasalpaajahoito katsotaan tarpeelliseksi keskeyttää ennen leikkausta, pitää se tehdä annosta asteittain alentamalla siten, että hoito on keskeytetty viimeistään 48 tuntia ennen anestesiaa.

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

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisalpauksen jälkeen.

Bisoprololihoito voi peittää tyrotoksikoosin oireita.

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
- sydäninfarkti viimeisten 3 kuukauden aikana.

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

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

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

Keskushermostoon vaikuttavat verenpainetta alentavat valmisteet (kuten klonidiini ja muut, metyyliidopa, moksonodiini tai rilmenidiini): keskushermostoon vaikuttavien verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa heikentämällä sympatikotoniaa 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

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

Ryhmän 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.

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

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

Bisoprololin erittymisestä rintamaitoon ja bisoprololiaistuksen turvallisuudesta lapsilla ei ole tietoa. Tästä syystä imetystä ei suositella bisoprololihoiton aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia bisoprololin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. 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: ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen: ($< 1/10000$), Tunteamaton (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 erityys (otettava huomioon, jos potilas käyttää piilolaseja)
Hyvin harvinainen: sidekalvotulehdus

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinainen: kuulohäiriöt

Sydän

Hyvin harvinainen: rintakipu
Hyvin yleinen: bradykardia sydämen vajaatoimintapotilailla
Yleinen: sydämen vajaatoiminnan paheneminen sydämen vajaatoimintapotilailla
Melko harvinainen: eteiskammiojohtumisen häiriöt

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 kudος

Harvinainen: yliherkkyysoireet kuten kutina, punoitus, ihottuma
Hyvin harvinainen: beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityypistä ihottumaa, alopecia

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: lihasheikkous ja lihaskrampit

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinainen: potenssihäiriöt

Yleisoireet

Yleinen: voimattomuus, uupumus

Tutkimukset

Harvinainen: kohonnut triglyseridiarvot, kohonnut maksaentsyymi-arvot (ALAT, ASAT)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

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.

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 yleistöimenpiteitä 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. Bisoprololihoito 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 sairaalahoitokasvoja 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 ja jakautuminen

Suun kautta annettuna bisoprololi imeytyy n. 90 %:sesti. Biologinen hyötyosuus on noin 90 %. Plasman proteiineihin on sitoutuneena n. 30 %. Jakautumistilavuus on 3,5 l/kg.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Bisoprololin kinetiikka on lineaarista ja riippumatonta potilaan iästä.

Potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA III -luokka), bisoprololin pitoisuudet plasmassa ovat korkeampia ja puoliintumisaika on pidentynyt verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Korkein pitoisuus plasmassa steady state -vaiheessa on 64 ± 21 ng/ml 10 mg:n päiväannoksella ja puoliintumisaika on 17 ± 5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset 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

vedetön kalsiumvetyfosfaatti
mikrokiteinen selluloosa
esigelatinoitu maissitärkkelys
kroskarmelloosinatrium
kolloidinen vedetön piioksidi
magnesiumstearaatti
laktoosimonohydraatti
hypromelloosi
makrogoli 4000
titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaukset: 60 kuukautta
Tablettipurkit: 36 kuukautta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen:
Tablettipurkit: 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tablettipurkit:
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tablettipurkin ensimmäisen avaamisen jälkeen:
Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot:

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

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

Kaikkia pakkauskokoja 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.

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 2,5 mg: 24923

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.01.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.05.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.06.2019