

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sobycor 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sobycor 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sobycor 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg bisoproloolfumaraati.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg bisoproloolfumaraati.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg bisoproloolfumaraati.

INN. *Bisoprololum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

2,5 mg: valged kuni peaaegu valged, ovaalsed, kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon (pikkus: 8,3...8,7 mm, laius: 5,5 mm, paksus: 2,8...3,6 mm).

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

5 mg: kahvatu- pruunikaskollased, ovaalsed, kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon (pikkus: 8,3...8,7 mm, laius: 5,5 mm, paksus: 2,8...3,6 mm).

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

10 mg: kahvatu- pruunikaskollased, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon (läbimõõt: 10,0...10,3 mm, paksus: 2,8...3,6 mm). Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Südame isheemiatõbi (stenokardia).

Vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni langusega stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi koos AKE inhibiitorite, diureetikumide ja valikuliselt südameglükosiididega (lisateave vt lõik 5.1).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Arteriaalne hüpertensioon ja stenokardia*

##### *Täiskasvanud*

Annust tuleb kohandada individuaalselt. Tavaline annus on 10 mg üks kord ööpäevas, maksimaalne soovitatav annus on 20 mg ööpäevas. Mõnedel patsientidel võib piisavaks annuseks olla 5 mg.

### *Neeru- või maksakahjustus*

Kerge kuni mõõduka neeru- või maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole tavaliselt vaja annust kohandada.

Lõppstaadiumis neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 20 ml/min) või maksafunktsiooni häirega patsientidel ei tohi bisoprolooli annus ületada 10 mg üks kord ööpäevas. Kasutada tuleks väiksemat annust. Bisoprolooli kasutamise kogemus dialüüsi saavatel patsientidel on vähene; samas puuduvad annuse muutmist toetavad andmed.

### *Eakad*

Annuse kohandamine ei ole tavaliselt vajalik, kuid mõnedel patsientidel võib olla piisavaks annuseks 5 mg ööpäevas; nagu teistel täiskasvanutel, võib raske neeru- või maksafunktsiooni häire korral vajalikuks osutuda annuse vähendamine.

### *Lapsed*

Vastava kogemuse puudumise tõttu ei saa soovitada bisoprolooli kasutamist lastel.

## ***Stabiilne krooniline südamepuudulikkus***

### *Täiskasvanud*

Kroonilise südamepuudulikkuse standardravi sisaldab ACE inhibiitorit (või angiotensiini retseptorite blokaatorit, kui ACE inhibiitorid ei ole talutavad), beetablokaatorit, diureetikume ja vajadusel südameglükosiide. Bisoprolooli ravi alustamise ajal peavad patsiendid olema stabiilses seisundis (ilma ägeda puudulikkuseta).

On soovitatav, et raviarst omaks kroonilise südamepuudulikkuse ravi kogemust.

Tiitrimisperioodi ajal ja pärast seda võib tekkida südamepuudulikkuse ajutine süvenemine, hüpotensioon või bradükardia.

### *Tiitrimisfaas*

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi bisoprolooliga peab algama tiitrimisfaasiga.

Bisoprolooli ravi peab alustama annust järk-järgult suurendades, vastavalt järgmisele skeemile:

- 1,25 mg üks kord ööpäevas 1 nädala jooksul; kui see on hästi talutav, suurendada annust
- 2,5 mg-ni üks kord ööpäevas ühe nädala jooksul; kui see on hästi talutav, suurendada annust
- 3,75 mg-ni üks kord ööpäevas ühe nädala jooksul; kui see on hästi talutav, suurendada annust
- 5 mg-ni üks kord ööpäevas järgmise 4 nädala jooksul; kui see on hästi talutav, suurendada annust
- 7,5 mg-ni üks kord ööpäevas järgmise 4 nädala jooksul; kui see on hästi talutav, suurendada annust
- 10 mg-ni üks kord ööpäevas, mida kasutatakse säilitusravina.

Maksimaalne soovitatav annus on 10 mg üks kord ööpäevas.

Tiitrimisfaasi jooksul on soovitatav hoolikalt jälgida elutähtsaid näitajaid (südame löögisagedus, vererõhk) ja südamepuudulikkuse süvenemise võimalikke sümptomeid. Sümptomid võivad tekkida juba esimesel päeval pärast ravi alustamist.

### *Ravi muutmine*

Kui maksimaalne soovitatav annus ei ole hästi talutav, võib kaaluda annuse järk-järgulist vähendamist.

Südamepuudulikkuse ajutise süvenemise, hüpotensiooni või bradükardia tekkimisel on soovitatav üle vaadata samaaegselt kasutatavate ravimite annused. Samuti võib vajalikuks osutuda bisoprolooli annuse ajutine vähendamine või ravi katkestamine.

Kui patsiendi seisund muutub uuesti stabiilseks, tuleb alati kaaluda bisoprolooli ravi uuesti alustamist

ja/või selle annuse järk-järgulist suurendamist.

#### *Neeru- või maksapuudulikkus*

Puuduvad andmed bisoprolooli farmakokineetika kohta kroonilise südamepuudulikkuse ja maksa- või neerufunktsiooni häirega patsientidel. Seetõttu peab nende patsientide puhul olema annuse suurendamisel eriti ettevaatlik.

#### *Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### *Lapsed*

Vastava kogemuse puudumise tõttu ei saa soovitada bisoprolooli kasutamist lastel.

Ravi bisoprolooliga on tavaliselt pikaajaline. Ravi ei tohi lõpetada järsku, sest selle tagajärjel võib tekkida patsiendi seisundi äge halvenemine. Eeskätt südame isheemiatõvega patsientidel ei tohi ravi lõpetada järsku. Kui kaalutakse ravi lõpetamist, on soovitatav annust vähendada järk-järgult.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Sobycor'i tuleb manustada hommikul ja seda võib võtta koos toiduga. Tabletid tuleb neelata koos vedelikuga ja neid ei tohi närida.

### **4.3 Vastunäidustused**

Bisoprolool on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus bisoprolooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes,
- äge südamepuudulikkus või südamepuudulikkuse dekompensatsiooni episoodid, mille korral on vajalik intravenoosne inotropne ravi,
- kardiogeenne šokk,
- teise või kolmanda astme AV-blokaad (ilma südamestimulaatorita),
- siinussõlme nõrkuse sündroom,
- sinuatriaalne blokaad,
- sümptomaatiline bradükardia (südame löögisagedus alla 60 löögi/min enne ravi alustamist),
- sümptomaatiline hüpotensioon (süstoolne vererõhk < 100 mmHg),
- raske bronhiaalastma,
- perifeersete arterite oklusiivne haigus või Raynaud' sündroomi rasked vormid,
- ravimata feokromotsütoom (vt lõik 4.4),
- metaboolne atsidoos.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi bisoprolooliga tuleb alustada spetsiaalse tiitrimisfaasiga (vt lõik 4.2).

Eeskätt südame isheemiatõvega patsientidel ei tohi ravi bisoprolooliga lõpetada järsku, välja arvatud juhul, kui see on selgelt näidustatud, kuna selle tagajärjel võib tekkida südamehaiguse ajutine halvenemine (vt lõik 4.2).

Bisoprolooli ravi alustamisel ja lõpetamisel on vajalik regulaarne jälgimine.

Puudub bisoprolooli ravi kasutamise kogemus südamepuudulikkusega patsientidel, kellel esinevad järgmised haigused ja seisundid:

- insuliinsõltuv (I tüüpi) diabeet;
- raske neerufunktsiooni häire;

- raske maksafunktsiooni häire;
- restriktiivne kardiomiopaatia;
- kaasasündinud südamehaigus;
- hemodünaamiliselt oluline orgaaniline südameklapi haigus;
- müokardiinfarkt viimase 3 kuu jooksul.

Bisoprolooli peab ettevaatlikult kasutama järgmistel juhtudel:

- bronhospasm (bronhiaalastma, hingamisteede obstruktiivsed haigused);
- diabeet, millega kaasneb vere glükoosisisalduse ulatuslik kõikumine; ravim võib varjata hüoglükeemia sümptomeid (nt tahhükardia, südamepekslemine või higistamine);
- range paastumine;
- käimasolev desensibiliseeriv ravi. Sarnaselt teiste beetablokaatoritega võib bisoprolool suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ja anafülaktiliste reaktsioonide raskust. Epinefriin ei avalda alati oodatud ravitoimet;
- esimese astme AV-blokaad;
- Prinzmetali stenokardia: Tähelestatud on pärgarterite vasospasmi juhte. Hoolimata kõrgest beeta 1-selektiivsusest ei saa bisoprolooli manustamisel Prinzmetali stenokardiaga patsientidele stenokardiahooge täielikult välistada.
- perifeersete arterite oklusiivne haigus (vaevused võivad tugevneda, eriti ravi alguses);
- üldanesteesia.

Patsientidel, kellele tehakse üldanesteesia, vähendab beetablokaad südame rütmihäirete ja müokardi isheemia esinemissagedust anesteesia induksiooni ja intubeerimise ajal ning operatsioonijärgsel perioodil. Praegu soovitatakse beetablokaadi säilitamist operatsiooni ajal jätkata. Anestesioloog peab olema beetablokaadist teadlik, sest esineb võimalus koostoimete tekkeks teiste ravimitega, mille tagajärjel võivad tekkida bradüarütmiaid, reflektorse tahhükardia nõrgenemine ja verekaotuse kompenseerimise reflektorse võime vähenemine. Kui enne operatsiooni peetakse vajalikuks loobuda beetablokaatorravist, tuleb seda teha järk-järgult ning ravi peab olema lõppenud ligikaudu 48 tundi enne anesteasiat.

Bisoprolooli kombineerimine verapamiili või diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanali blokaatorite, I klassi antiarütmikumide ja tsentraalse toimega antihüpertensiivsete ravimitega ei ole üldiselt soovitatav; üksikasjalik teave vt lõik 4.5.

Kuigi kardioselektiivsed (beta1) beetablokaatorid võivad kopsufunktsiooni mõjutada vähemal määral kui mitte-selektiivsed beetablokaatorid, tuleb neid vältida obstruktiivsete hingamisteede haigustega patsientidel, v.a juhul, kui nende kasutamine on kliiniliselt põhjendatud. Kui ravi on põhjendatud, võib bisoprolooli kasutada ettevaatusega. Obstruktiivsete hingamisteede haigustega patsientidel tuleb ravi bisoprolooliga alustada väikseima võimaliku annusega ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida uute sümptomite (nt hingeldus, füüsilise koormuse talumatus, köha) suhtes. Bronhiaalastma või teiste krooniliste obstruktiivsete kopsuhaiguste korral, mis võivad põhjustada sümptomeid, tuleb samaaegselt kasutada bronhodilataatoreid. Vahetevahel võib astmahaigetel tekkida hingamisteede takistuse suurenemine, mistõttu võib olla vajalik suurendada beeta<sub>2</sub>-agonistide annust.

Psoriaasi või psoriaasi anamneesiga patsientidel tohib beetablokaatoreid (nt bisoprolooli) kasutada ainult pärast riski ja kasu suhte hoolikat hindamist.

Feokromotsütoomiga patsientidele ei tohi bisoprolooli manustada enne, kui on manustatud alfaretseptorite blokaatoreid.

Ravi bisoprolooliga võib varjata türeotoksikoosi sümptomeid.

Sarnaselt teiste beetablokaatoritega võib bisoprolool suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ja anafülaktilise reaktsiooni sümptomite raskust.

Natrium

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Kombinatsioonid, mille kasutamine ei ole soovitatav

Verapamiili tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid ja vähemal määral diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid: negatiivne toime kontraktiilsusele ja atrioventrikulaarsele juhtivusele. Verapamiili intravenoosne manustamine beetablokaator-ravi saavale patsiendile võib viia väljendunud hüpotensiooni ja atrioventrikulaarse blokaadi tekkeni.

I klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid; lidokaiin, fenütoiin; flekainiid, propafenoon): toime atrioventrikulaarsele ülejuhteajale võib tugevneda ja negatiivne inotroopne toime suureneda.

Tsentraalse toimega antihüpertensiivsed ravimid, nagu klonidiin ja teised (nt metüüldopa, moksonodiin, rilmenidiin): tsentraalse toimega antihüpertensiivsete ravimite samaaegsel kasutamisel võib südamepuudulikkus süveneda tsentraalse sümpaatilise toonuse languse tõttu (südame löögisageduse ja minutimahu vähenemine, vasodilatatsioon). Ravi järsk lõpetamine, eriti kui see eelneb beetablokaatorravi lõpetamisele, võib suurendada tagasilöögifenomenina hüpertensiooni tekkeriski.

##### Kombinatsioonid, mille kasutamisel peab olema ettevaatlik

Dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorid, näiteks nifedipiin, felodipiin ja amlodipiin: samaaegsel kasutamisel võib suureneda hüpotensiooni tekkerisk, samuti ei saa välistada vatsakeste pumbafunktsiooni edasise halvenemise riski südamepuudulikkusega patsientidel.

III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon): tugevneda võib toime atrioventrikulaarsele ülejuhteajale.

Lokaalselt manustatavad beetablokaatorid (nt silmatilgad glaukoomi raviks) võivad tugevdada bisoprolooli süsteemset toimet.

Parasümpatomimeetilised ravimid: samaaegsel kasutamisel võib pikeneda atrioventrikulaarne ülejuhteag ja suureneda bradükardia tekkerisk.

Insuliin ja suukaudsed diabeediravimid: vere glükoositaset langetava toime tugevnemine. Beeta-adrenoretseptorite blokaad võib varjata hüpoglükeemia sümptomeid.

Anesteetikumid: reflektorse tahhükardia vähenemine ja hüpotensiooni tekkeriski suurenemine (lisateave üldanesteesia kohta vt ka lõik 4.4).

Südameglükosiidid: südame löögisageduse aeglustumine, atrioventrikulaarse ülejuhteaja pikenedamine.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d): MSPVA-d võivad vähendada bisoprolooli hüpotensiivset toimet.

Beeta-sümpatomimeetikumid (nt isoprenaliin, dobutamiin): kasutamisel koos bisoprolooliga võib väheneda mõlema ravimi toime.

Sümpatomimeetikumid, mis aktiveerivad nii beeta- kui alfa-adrenoretseptoreid (nt noradrenaliin, adrenaliin): bisoprolooliga koosmanustamine võib esile tuua nende ainete alfa-adrenoretseptorite poolt vahendatud vasokonstriktiivse toime, mis viib vererõhu tõusu ja vahelduva lonkamise süvenemiseni. Arvatakse, et sellised koostoimed tekivad suurema tõenäosusega mitteselektiivsete beetablokaatorite kasutamisel.

Kasutamine koos antihüpertensiivsete ravimite ning samuti teiste ravimitega, millel on vererõhku langetav toime (nt tritsükklilised antidepressandid, barbituraadid, fenotiasiinid) võib viia hüpotensiooni tekkeriski suurenemiseni.

#### Kombinatsioonid, mille kasutamist tuleb kaaluda

Meflokviin: bradükardia riski suurenemine.

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (välja arvatud MAO-B inhibiitorid): beetablokaatorite hüpotensiivse toime tugevnemine, kuid ka hüpertensiivse kriisi tekkerisk.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Bisoprolooli farmakoloogilised toimed võivad olla kahjulikud rasedusele ja/või lootele/vastsündinule. Üldiselt vähendavad beeta-adrenoretseptorite blokaatorid platsenta perfusiooni, millega on seostatud loote kasvupeetust, emakasisest surma, raseduse katkemist või enneaegset sünnitust. Lootel ja vastsündinul võib ravim avaldada soovimatut toimet (nt hüpoglükeemia ja bradükardia). Kui ravi beeta-adrenoretseptorite blokaatoritega on vajalik, on eelistatavad beeta1-selektiivsed adrenoretseptorite blokaatorid.

Bisoprolooli tohib raseduse ajal kasutada ainult tungiva vajaduse korral. Kui ravi bisoprolooliga peetakse vajalikuks, tuleb jälgida uteroplatsentaarset verevoolu ja loote kasvu. Kui ilmneb kahjulik toime rasedusele või lootele, tuleb kaaluda alternatiivset ravi. Hoolega tuleb jälgida ka vastsündinud imikut. Hüpoglükeemianähud ja bradükardia ilmnevad üldjuhul esimese 3 päeva jooksul.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole bisoprolooli manustamise ajal rinnaga toitmine soovitatav.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Südame isheemiatõvega patsientide uuringus ei mõjutanud bisoprolool autojuhtimise võimet. Ent kuna ravimile reageerimine on individuaalselt erinev, võib ravim mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Sellega tuleb arvestada eeskätt ravi alguses ja ravi muutmisel, samuti koostoimes alkoholiga.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- Teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			unehäired, depressioon	hirmuunenäod, hallutsinatsioonid	
<i>Närvisüsteemi häired</i>		pearinglus, peavalu		minestus	
<i>Silma kahjustused</i>				vähenenud pisaraeritus (sellega tuleb	konjunktiviit

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
				arvestada kontaktläätsede kandjate puhul)	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>				kuulmishäired	
<i>Südame häired</i>	bradükardia	südame- puudulikkuse süvenemine	AV ülejuhte- häired		
<i>Vaskulaarsed häired</i>		jäsemete külmatunne või tuimus, hüpotensioon	ortostaatiline hüpotensioon		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			bronhospasm bronhiaal- astma või hingamis- teede obstruktiivse haiguse anamneesiga patsientidel	allergiline nohu	
<i>Seedetrakti häired</i>		seedetrakti vaevused, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus			
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				hepatiit	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>				ülitundlikkus- reaktsioonid (sügelus, õhetus, lööve)	alopeesia, beeta- blokaatorid võivad põhjustada psoriaasi vallandumist või halvenemist või esile kutsuda psoriaasi- taolise lööbe
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			lihasnõrkus ja -krambid		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				erektiioonihäired	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		asteenia, väsimus			

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Uuringud</i>				triglütseriidide taseme tõus, maksaensüümide (ALAT, ASAT) aktiivsuse suurenemine	

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Üleannustamisel (nt 15 mg ööpäevane annus 7,5 mg asemel) on kirjeldatud kolmanda astme AV-blokaadi, bradükardiat ja pearinglust. Üldiselt on beetablokaatori üleannustamise korral kõige sagedasemad oodatavad nähud bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, äge südamepuudulikkus ja hüpoglükeemia. Tänapäevani on kirjeldatud väheseid bisoprolooli üleannustamise (maksimaalselt 2000 mg) juhtusid hüpertensiooni ja/või südame isheemiatõvega patsientidel, kellel tekkis bradükardia ja/või hüpotensioon; kõik patsiendid paranesid. Tundlikkus bisoprolooli ühekordse suure annuse suhtes on indiviiditi väga erinev ja südamepuudulikkusega patsiendid on arvatavasti väga tundlikud. Seetõttu on kohustuslik alustada nende patsientide ravi annust järk-järgult suurendades vastavalt lõigus 4.2 toodud skeemile.

### Ravi

Üleannustamise korral tuleb ravi bisoprolooliga lõpetada ning rakendada toetavat ja sümptomaatilist ravi. Piiratud hulgal saadud andmed näitavad, et bisoprolool on halvasti dialüüsitav. Oodatava farmakoloogilise toime ja teiste beetablokaatorite puhul antud soovitude põhjal tuleb kliinilise vajaduse korral kaaluda järgmisi üldisi meetmeid.

**Bradükardia:** manustada intravenoosselt atropiini. Kui ravivastus ei ole piisav, võib ettevaatlikult manustada isoprenaliini või mõnda teist positiivse kronotroopse toimega ravimit. Teatud olukordades võib vajalikuks osutuda südamestimulaatori transvenoosne paigaldamine.

**Hüpotensioon:** manustada intravenoosselt vedelikke ja vasopressoreid. Kasu võib olla glükagooni intravenoossest manustamisest.

**AV-blokaad (teise või kolmanda astme blokaad):** patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning manustada infusiooni teel isoprenaliini või paigaldada transvenoosselt südamestimulaator.

**Südamepuudulikkuse äge süvenemine:** manustada intravenoosselt diureetikume, inotroopse toimega ravimeid, vasodilataatoreid.

**Bronhospasm:** manustada bronhodilataatoreid, näiteks isoprenaliini, beeta2-sümpatomimeetikume ja/või aminofüllüüni.

**Hüpoglükeemia:** manustada intravenoosselt glükoosi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed beetablokaatorid, ATC-kood: C07AB07.



### Toimemehhanism

Bisoprolool on väga selektiivne beeta1-adrenoretseptorite blokaator, millel puudub sisemine sümpatomimeetiline aktiivsus ja oluline membraane stabiliseeriv toime. Ravimil on madal afiinsus bronhide ja veresoonte silelihaste ning metaboolse regulatsiooniga seotud beeta2-retseptorite suhtes. Seetõttu ei tohiks bisoprolool üldjuhul mõjutada hingamisteede resistentsust ning beeta2-vahendatud metaboolseid toimeid. Ravimi beeta1-selektiivsus laieneb väljapoole terapeutilist annusevahemikku.

### Farmakodünaamilised toimed

Sarnaselt teiste beeta1-blokaatoritega ei ole toimemehhanism hüpertensiooni korral selge, kuid on teada, et bisoprolool vähendab märkimisväärselt plasma reniini aktiivsust.

Stenokardiaga patsientidel aeglustab beeta1-retseptorite blokaad südamegevust ja vähendab seeläbi hapnikuvajadust. Seega on bisoprolool efektiivne sümptomite kõrvaldamisel või vähendamisel.

Lühiajalisel manustamisel ilma kroonilise südamepuudulikkuseta südame isheemiatõvega patsientidele aeglustab bisoprolool südame löögisagedust ja vähendab löögimahtu ning seeläbi südame minutimahtu ja müokardi hapnikutarbimist. Pikaajalise manustamise korral väheneb algselt suurenenud perifeerne resistentsus.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuringusse CIBIS II kaasati kokku 2647 patsienti. 83% (n = 2202) olid NYHA III klass ja 17% (n = 445) NYHA IV klass. Neil oli stabiilne sümptomaatiline süstoolne südamepuudulikkus (väljutusfraktsioon  $\leq 35\%$  ehk hokardiograafia põhjal). Üldsuremus vähenes 17,3%-lt 11,8%-ni (suhteline vähenemine 34%). Täheledatai äkksurmade vähenemist (3,6% vs 6,3%, suhteline vähenemine 44%) ja hospitaliseerimist vajanud südamepuudulikkuse episoodide väiksemat arvu (12% vs 17,6%, suhteline vähenemine 36%). Demonstreeriti ka funktsionaalse seisundi olulist paranemist NYHA klassifikatsiooni alusel. Bisoprolooli ravi alustamise ja annuse tiitrimise ajal täheledatai hospitaliseerimisi bradükardia (0,53%), hüpotensiooni (0,23%) ja ägeda dekompensatsiooni (4,97%) tõttu, kuid mitte sagedamini kui platseebogrupis (0%, 0,3% ja 6,74%). Surmaga lõppenud ja töövõimetust põhjustavate insuldijuhude arv kogu uuringuperioodi kestel oli bisoprolooli grupis 20 ja platseebogrupis 15.

Uuringus CIBIS III osales 1010 patsienti vanuses  $\geq 65$  aastat, kellel oli kerge kuni mõõdukas krooniline südamepuudulikkus (NYHA II või III klass) ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioon  $\leq 35\%$  ning kes ei olnud eelnevalt saanud ravi AKE inhibiitorite, beetablokaatorite või angiotensiini retseptorite blokaatoritega. Patsiendid said kombineeritud ravi bisoprolooli ja enalapriiliga 6 kuni 24 kuu vältel pärast esialgset 6-kuulist ravi ainult bisoprolooli või enalapriiliga.

Esialgse 6-kuulise bisoprolooli ravi jooksul täheledatai kroonilise südamepuudulikkuse süvenemise suurema esinemissageduse tendentsi. Protokollijärgses analüüsis ei leidnud tõestust esmase bisoprolooli ja enalapriili ravi samaväärsus, kuigi kahe kroonilise südamepuudulikkuse ravi alustamise strateegia puhul oli sarnane esmase kombineeritud tulemusnäitaja (surm ja hospitaliseerimine uuringu lõpus) esinemissagedus (32,4% esmase bisoprolooli ravi grupis ja 33,1% esmase enalapriili ravi grupis, protokollijärgne populatsioon). Uuring näitab, et bisoprolooli võib kasutada ka eakatel kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kelle haigus on kerge või keskmise raskusega.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist bisoprolool imendub ja selle biosaadavus on ligikaudu 90%.

### Jaotumine

Jaotusruumala on 3,5 l/kg. Bisoprolooli seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 30%.

### Biotransformatsioon ja eritumine

Bisoprolool eritub organismist kahel viisil. 50% metaboliseerub maksas inaktiivseteks metaboliitideks, mis seejärel erituvad neerude kaudu. Ülejäänud 50% eritub neerude kaudu muutumatul juhul. Kogukliirens on ligikaudu 15 l/h. Poolväärtusaeg plasmas on 10...12 tundi, mis tagab 24 tundi kestva toime pärast ravimi manustamist üks kord ööpäevas.

#### Lineaarsus

Bisoprolooli kineetika on lineaarne ja ei sõltu vanusest.

#### Patsientide erirühmad

Kuna ravim eritub ühesugusel määral neerude ja maksa kaudu, ei ole maksafunktsiooni häire või neerupuudulikkusega patsientidel vaja annust kohandada. Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ja maksa- või neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole ravimi farmakokineetikat uuritud. Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA III klass) on bisoprolooli plasmakontsentratsioon suurem ja poolväärtusaeg pikem kui tervetel vabatahtlikel. 10 mg ööpäevase annuse kasutamisel on maksimaalne plasmakontsentratsiooni tasakaaluseisundis  $64 \pm 21$  ng/ml ja poolväärtusaeg  $17 \pm 5$  tundi.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse või kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Sarnaselt teiste beetablokaatoritega põhjustas bisoprolool suurtes annustes toksilisi toimeid emasloomal (vähenenud toidu tarbimine ja kehakaalu langus) ning embrüol/lootel (resorptsiooni suurenenud sagedus, järglaste väiksem sünnikaal, füüsilise arengu peetus), kuid ei olnud teratogeenne.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumtärklisglükolaat tüüp A  
Povidoon K30  
Veevaba kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat (E470b)

#### Tableti kate

Hüpromelloos 2910  
Makrogool 400  
Titaandioksiid (E171)  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172) – *ainult 5 mg ja 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid*  
Punane raudoksiid (E172) – *ainult 5 mg ja 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blistrid (Alu/Alu foolium): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ja 100 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

2,5 mg: 832613  
5 mg: 833413  
10 mg: 832513

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2013  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.12.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Mai 2021