

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol Medical Valley 1,25 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Medical Valley 2,5 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Medical Valley 3,75 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Medical Valley 5 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Medical Valley 7,5 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Medical Valley 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bisoprolol Medical Valley 1,25 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 1,25 mg bisoprololfumarat

Bisoprolol Medical Valley 2,5 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg bisoprololfumarat

Bisoprolol Medical Valley 3,75 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 3,75 mg bisoprololfumarat

Bisoprolol Medical Valley 5 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat

Bisoprolol Medical Valley 7,5 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg bisoprololfumarat

Bisoprolol Medical Valley 10 mg tabletter: Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Bisoprolol Medical Valley 1,25 mg tabletter: Vita eller naturvita, ca 5,00 mm stora, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter präglade med "C" på den ena sidan och "42" på den andra sidan

Bisoprolol Medical Valley 2,5 mg* tabletter: Vita eller naturvita, ca 7,00 mm stora, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med prägling "C" och en djup skåra på den ena sidan och prägling "41" på den andra sidan

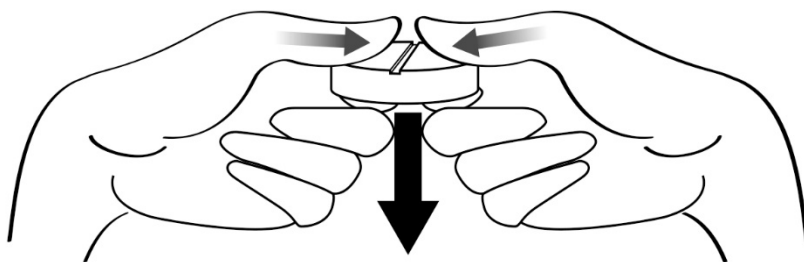
Bisoprolol Medical Valley 3,75 mg* tabletter: Naturvita, ca 8,00 mm stora, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med prägling "C" och en djup skåra på den ena sidan och prägling "40" på den andra sidan

Bisoprolol Medical Valley 5 mg* tabletter: Gulvita, ca 8,00 mm stora, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med prägling "C" och en djup skåra på den ena sidan och prägling "39" på den andra sidan

Bisoprolol Medical Valley 7,5 mg* tabletter: Ljuskula, ca 8,00 mm stora, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med prägling "C" och en djup skåra på den ena sidan och prägling "38" på den andra sidan

Bisoprolol Medical Valley 10 mg* tabletter: Ljusorangea, ca 8,00 mm stora, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med prägling "C" och en djup skåra på den ena sidan och prägling "37" på den andra sidan

*Tabletten kan delas i två lika stora doser. För att dela tabletten i lika halvor: Håll tabletten med skåran uppåt med båda händerna, med tummarna ovanför och resten av fingrarna under, samtidigt som du stödjer armbågarna på ett fast underlag. Applicera lika stor kraft från båda tummarna nedåt, på mitten av tabletten.



4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bisoprolol Medical Valley 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg och 7,5 mg filmdragerade tabletter

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

Bisoprolol Medical Valley 5 mg / 10 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni
Angina pectoris

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Bisoprolol Medical Valley 5 mg / 10 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni/Angina pectoris

Vuxna

Dosen bör anpassas individuellt. Som inledningsdos rekommenderas 5 mg dagligen. Normaldosen är 10 mg en gång per dag och rekommenderad maxdos är 20 mg per dag.

Patienter med njur- eller leverinsufficiens

Normalt behövs ingen dosjustering för patienter med lätt till moderat försämrad njur- eller

leverfunktion. Vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) eller gravt nedsatt leverfunktion bör dosen inte överstiga 10 mg bisoprolol en gång per dag. Det finns begränsad erfarenhet av behandling med bisoprolol hos patienter som genomgår dialys. Det finns dock inget som tyder på att dosjustering krävs.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.Utsättning av behandling

Behandlingen får inte avslutas plötsligt (se avsnitt 4.4). Särskilt för patienter med ischemisk hjärtsjukdom är det viktigt att behandlingen inte avslutas abrupt. I stället rekommenderas gradvis dosminskning under loppet av 1–2 veckor.

Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet från behandling av pediatrika patienter med bisoprolol. Användning hos pediatrika patienter kan därför inte rekommenderas.

Bisoprolol Medical Valley 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg och 7,5 mg filmdragerade tabletter

Kronisk hjärtsvikt

Standardbehandling av kronisk hjärtsvikt består av en ACE-hämmare (eller en angiotensinreceptorblockerare vid intolerans mot ACE-hämmare), en betablockerare, diuretika och, om det är lämpligt, hjärtglykosider. Patienten ska vara stabil (utan akut svikt) när bisoprololbehandling inleds.

Det rekommenderas att den behandlande läkaren är van att behandla kronisk hjärtsvikt.

Övergående förvärrad hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi kan förekomma under titreringsperioden och därefter.

Titreringsfas

Behandlingen med bisoprolol vid stabil kronisk hjärtsvikt kräver en titreringsfas.

Behandlingen med bisoprolol startas med en gradvis upptitrering enligt följande steg:

- 1,25 mg en gång per dag under 1 vecka. Om dosen tolereras väl, öka till
- 2,5 mg en gång per dag under nästkommande vecka. Om dosen tolereras väl, öka till
- 3,75 mg en gång per dag under ytterligare en vecka. Om dosen tolereras väl, öka till
- 5 mg en gång per dag under följande 4 veckor. Om dosen tolereras väl, öka till
- 7,5 mg en gång per dag under nästkommande 4 veckor. Om dosen tolereras väl, öka till
- 10 mg en gång per dag som underhållsterapi.

Den maximala rekommenderade dosen är 10 mg en gång per dag.

Noggrann kontroll av vitala tecken (hjärtfrekvens, blodtryck) och symtom på förvärrad hjärtsvikt rekommenderas under titreringsfasen. Symtom kan uppträda redan under den första behandlingsdagen.

Modifiering av behandlingen

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

Vid övergående förvärring av hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi, rekommenderas omprövning av

doseringen av samtidiga läkemedel. Det kan också vara nödvändigt att tillfälligt minska dosen bisoprolol eller att överväga att sätta ut läkemedlet.

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

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

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol är vanligtvis en långtidsbehandling. Patienter med lever- eller njurinsufficiens

Det saknas information om bisoprolols farmakokinetik hos patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt njur- eller leverfunktion. Upptitrering av dosen bör göras med extra försiktighet.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.

Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet från behandling av pediatrika patienter med bisoprolol. Användning hos pediatrika patienter kan därför inte rekommenderas.

Administreringssätt

Bisoprololtabletter bör tas på morgonen och kan intas med föda. De ska sväljas med vätska.

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol är kontraindicerat vid:

- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation där i.v. inotrop terapi är nödvändig
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block
- sick-sinus-syndrom
- sinoatriellt block
- symtomatisk bradykardi
- symtomatisk hypotoni
- svår bronkialastma
- allvarliga former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller allvarliga former av Raynauds syndrom
- obehandlat 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

Alla indikationer

Bisoprololbehandling bör inte upphöra abrupt om inte det är klart indicerat. Detta gäller särskilt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eftersom det kan leda till övergående förvärrad hjärtsjukdom (se avsnitt 4.2).

Bisoprolol ska användas med försiktighet vid hypertoni och angina pectoris i samband med hjärtsvikt.

Endast vid kronisk hjärtsvikt

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol ska initieras med en särskild titreringsfas (se avsnitt 4.2).

Initiering och utsättning av behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol kräver regelbunden övervakning.

Det saknas erfarenhet av behandling av hjärtsvikt med bisoprolol hos patienter med följandesjukdomar och tillstånd:

- insulinbehandlad diabetes mellitus (typ I)
- gravt nedsatt njurfunktion
- gravt nedsatt leverfunktion
- restriktiv kardiomyopati
- medfödd hjärtsjukdom
- hemodynamiskt signifikant organisk klaffsjukdom
- hjärtinfarkt inom 3 månader

Alla indikationer

Bisoprolol ska användas med försiktighet vid:

- bronkialspasm (bronkialastma, obstruktiva luftvägssjukdomar)
- diabetes mellitus med stora svängningar i blodglukosvärden då symtom på hypoglykemi kan maskeras
- strikt fasta
- pågående desensibiliseringsterapi. Liksom andra betablockerare kan bisoprolol öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden vid 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 anginaattacker inte helt uteslutas när bisoprolol ges till patienter med Prinzmetals angina.
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom (försämring av symtom kan förekomma speciellt i början av terapin)
- allmän narkos

Hos patienter som genomgår allmän narkos minskar beta-blockad förekomsten av arytmier och myokardischemier såväl under induktion och intubation som postoperativt. För närvarande rekommenderas att beta-blockad bibehålls perioperativt. Anestesiologen ska vara medveten om beta-blockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel, vilket kan leda till bradyarytmier, försvagning av reflextakykardi samt minskad reflexförmåga att kompensera för blodförlust. Om det anses nödvändigt att sätta ut beta-blockadsterapi före operation, ska detta göras gradvis och avslutas omkring 48 timmar före narkos.

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 (β_1) betablockerare har mindre påverkan på lungfunktionen än icke-selektiva betablockerare, ska användning av dessa, såsom alla betablockerare, undvikas hos patienter med obstruktiv lungsjukdom om det inte föreligger viktiga kliniska skäl att använda dem. Om det föreligger sådana skäl ska Bisoprolol Medical Valley 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 bronkial astma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, vilka kan ge symtom, bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. I enstaka fall kan ökad luftvägsobstruktion inträffa hos astmapatienter, varför dosen av β_2 -stimulerare kan behöva höjas.

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

Till patienter med feokromocytom får bisoprolol administreras först efter alfareceptorblockad. Behandling med bisoprolol kan maskera symtom på tyreotoxikos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ej rekommenderade kombinationer

Kalciumantagonister av verapamil-typ och i mindre utsträckning av diltiazem-typ: Negativ inverkan på kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som behandlas med β -blockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.

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

Centralverkande antihypertensiva läkemedel såsom klonidin och andra (t.ex. metyldopa, moxonodin, rilmenidin): Samtidig användning av centralverkande antihypertensiva läkemedel kan förvärra hjärtsvikt genom en sänkning av den centrala sympatiska tonusen (sänkning av hjärtfrekvens och hjärtminutvolym, vasodilatation). Abrupt utsättning, i synnerhet om det sker före utsättning av β -blockerare, kan öka risken för "rebound hypertoni".

Försiktighet vid användning

Kalciumantagonister av dihydropyridin-typ såsom felodipin och amlodipin: Samtidig användning kan öka risken för hypotoni, och en ökad risk för ytterligare försämrad kammarpumpsfunktion hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.

Klass III antiarytmiska läkemedel (t ex amiodaron): Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.

Topikala β -blockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom) kan bidra till de systemiska effekterna av bisoprolol.

Parasympatikomimetiska läkemedel: Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.

Insulin och perorala antidiabetesmedel: Ökning av den blodsockersänkande effekten. Blockering av β -adrenoreceptorer kan dölja symtom av hypoglykemi.

Narkosmedel: Dämpning av reflex takyardi och ökning av risken för hypotoni (för ytterligare information om allmän narkos se även avsnitt 4.4).

Digitalisglykosider: Minskning av hjärtfrekvensen, ökning av atrioventrikulär överledningstid.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID): NSAID-preparat kan minska den hypotona effekten av bisoprolol.

β -sympatomimetiska medel (t.ex. isoprenalin, dobutamin): Kombination med bisoprolol kan minska

effekten av båda medlen.

Sympatomimetiska medel som aktiverar både β - och α -adrenoceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels α -adrenoceptor-medierade vasokonstriktionseffekter och leda till blodtrycksökning och förvärrad claudicatio intermittens. Sådana interaktioner anses mer sannolika med icke-selektiva β -blockerare.

Samtidig användning med antihypertonimedel liksom med andra läkemedel som kan sänka blodtrycket (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan öka risken för hypotoni.

Beakta följande kombinationer

Meflokin: Ökad risk för bradykardi.

Monoaminoxidas-hämmare (utom MAO-B-hämmare): Förstärkt hypotensiv effekt av β -blockerare, men också risk för hypertensiv kris.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter som 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 missfall 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 endast användas under graviditet då behandling är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig, ska det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditet eller foster uppstår ska alternativ behandling övervägas. Det nyfödda barnet ska 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 samtidigt behandling med bisoprolol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I en studie på patienter med kranskärslsjukdom försämrade inte bisoprolol förmågan att köra bil. Emellertid kan individuella variationer när det gäller reaktion på läkemedlet förekomma, och förmågan att köra bil eller använda maskiner möjligen försämrats. Detta ska tas i beaktande speciellt vid behandlingens start och vid förändring av medicinerings, liksom i samband med intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Följande definitioner gäller för de frekvensangivelser som anges nedan:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynt ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: sömnstörningar, depression.
Sällsynta: mardrömmar, hallucinationer.

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: yrsel, huvudvärk.

Sällsynta: synkope.

Ögon:

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

Öron och balansorgan:

Sällsynta: Hörselstörning.

Hjärtat:

Mycket vanliga: bradykardi.

Vanliga: förvärrad hjärtsvikt.

Mindre vanliga: AV-överledningsstörningar.

Blodkärl:

Vanliga: känsla av kyla eller domning i ben och armar, hypotoni.

Mindre vanliga: ortostatisk hypotoni.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Mindre vanliga: bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller anamnes med obstruktiv sjukdom i andningsvägarna.

Sällsynta: allergisk rinit.

Magtarmkanalen:

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

Lever och gallvägar:

Sällsynta: hepatit.

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner (klåda, rodnad, utslag och angioödem).

Mycket sällsynta: alopecia. β -blockerare kan provocera eller förvärra psoriasis eller inducera psoriasisliknande utslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mindre vanliga: muskelsvaghet och kramper.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Sällsynta: erektil dysfunktion.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: asteni, trötthet.

Undersökningar:

Sällsynta: förhöjda triglycerider, förhöjda leverenzymmer (ALAT, ASAT).

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 vanligaste 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 2 000 mg) rapporterats med påvisad bradykardi och/eller hypotoni hos patienter med hypertoni och/eller kranskärslsjukdom. Alla patienter har tillfrisknat. Det finns en stor interindividuell variation i känsligheten för en hög engångsdos 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 ska bisoprololbehandlingen avbrytas och stödjande och symtomatisk behandling ges. Begränsade data tyder på att bisoprolol knappast är dialyserbar. Grundat på förväntad farmakologisk verkan och rekommendationer för andra betablockerare, bör följande allmänna åtgärder övervägas då de är kliniskt motiverade.

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

Hypotoni: Intravenösa vätskor och kärlsammandragande medel ska ges. Intravenös glukagonadministration kan övervägas.

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

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

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

Hypoglykemi: Administrera i.v. glukos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerare, selektiva ATC-kod: C07AB07

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Såsom för andra β_1 -blockerare, är verkningsmekanismen vid hypertension inte klarlagd, men man vet att bisoprolol suppresserar kraftigt aktiviteten av renin i plasmat.

Hos patienter med angina pectoris reducerar blockaden av β_1 -receptorer hjärtaktiviteten, vilket minskar syrebehovet. Därför är bisoprolol ett effektivt läkemedel då det gäller att eliminera eller reducera symtomen.

Bisoprolol sänker pulsen och slagvolymen och därigenom hjärtminutvolymen och syrekonsumtionen, då det administreras akut till patienter med kranskärslssjukdom utan hjärtsvikt. Under kronisk administration minskar det perifera motståndet som ursprungligen varit förhöjt.

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt inkluderades 2 647 patienter i CIBIS II-studien. 83 % (n = 2 202) var NYHA-klass III och 17 % (n = 445) var NYHA-klass IV. De hade stabil symtomatisk systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion ≤ 35 % baserat på ekokardiografi). Totalmortaliteten reducerades från 17,3 % till 11,8 % (relativ reduktion 34 %). En minskning av plötslig död (3,6 % mot 6,3 %, relativ reduktion 44 %) och ett minskat antal episoder av hjärtsvikt som erfordrade intagning på sjukhus (12 % mot 17,6 %, relativ minskning 36 %) observerades. Även en signifikant förbättring av funktionsstatus enligt NYHA-klassificering påvisades. Vid insättning och under titreringsfasen av bisoprolol noterades sjukhusinläggningar orsakade av bradykardi (0,53 %), hypotension (0,23 %) och akut dekomensation (4,97 %), men dessa var ej vanligare än i placebogruppen (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antal fatala och invalidiserande strokes under den totala studietiden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogruppen.

I CIBIS III-studien undersöktes 1 010 patienter i åldern ≥ 65 år med mild till måttlig kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass II eller III) och vänsterkammarejektionsfraktion ≤ 35 %, som inte tidigare hade behandlats med ACE-hämmare, betablockerare eller angiotensinreceptorblockerare. Patienterna behandlades med en kombination av bisoprolol och enalapril under 6 till 24 månader efter en inledande 6-månadersbehandling med antingen bisoprolol eller enalapril.

När bisoprolol användes under den inledande 6-månadersbehandlingen sågs en trend mot ökad förekomst av försämring av den kroniska hjärtsvikten. I per-protokoll analysen kunde man inte visa att bisoprolol som inledande behandling var likvärdig med enalapril som inledande behandling trots att frekvensen för den primära kombinerade effektvariabeln dödsfall och sjukhusvård vid studieslut var likartad för de två strategierna för behandlingsstart vid kronisk hjärtsvikt (32,4 % i den grupp som fick bisoprolol först jämfört med 33,1 % i den grupp som fick enalapril först, per protokoll population). Studien visar att bisoprolol också kan användas hos äldre hjärtsviktpatienter med mild till måttlig

sjukdom.

Bisoprolol används också för behandling av hypertension och angina. Vid akut administrering till patienter med kranskärslssjukdom utan kronisk hjärtsvikt, minskar bisoprolol hjärtfrekvensen och slagvolymen och därmed hjärtminutvolymen och hjärtats syrekonsumention. Vid kronisk administrering minskar den initialt höjda perifera resistensen.

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 ca 30 %.

Metabolism och eliminering

Bisoprolol utsöndras från kroppen på två sätt. 50 % metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern och utsöndras sedan via njurarna. Återstående 50 % utsöndras oförändrade genom njurarna. Totala clearance är ca 15 l/timme. Halveringstiden i plasma på 10–12 timmar ger 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 längre än i friska personer. Maximal plasmakoncentration vid steady state är 64 ± 21 ng/ml vid daglig dos av 10 mg, och halveringstiden är 17 ± 5 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I likhet med andra betareceptorblockerare, orsakar bisoprolol i höga doser hos djur toxiska effekter på moderdjuret (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) och hos embryo/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt och tillväxthämning) men har ingen teratogen effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bisoprolol Medical Valley 1,25 mg tabletter

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Kalciumvätefosfat (vattenfri)

Pregelatiniserad stärkelse

Krospovidon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellos
Titandioxid
Makrogol

Bisoprolol Medical Valley 2,5 mg tabletter

Tablettkärna:
Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat (vattenfri)
Pregelatiniserad stärkelse
Krospovidon
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellos
Titandioxid
Makrogol

Bisoprolol Medical Valley 3,75 mg tabletter

Tablettkärna:
Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat (vattenfri)
Pregelatiniserad stärkelse
Krospovidon
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellos
Titandioxid
Gul järnoxid
Makrogol

Bisoprolol Medical Valley 5 mg tabletter

Tablettkärna:
Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat (vattenfri)
Pregelatiniserad stärkelse
Krospovidon
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellos
Titandioxid
Gul järnoxid
Makrogol

Bisoprolol Medical Valley 7,5 mg tabletter

Tablettkärna:
Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat (vattenfri)
Pregelatiniserad stärkelse

Krospovidon
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellos
Titandioxid
Gul järnoxid
Makrogol
Röd järnoxid

Bisoprolol Medical Valley 10 mg tabletter

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat (vattenfri)
Pregelatiniserad stärkelse
Krospovidon
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellos
Titandioxid
Gul järnoxid
Makrogol
Röd järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,25 mg filmdragerade tabletter

10, 20 och 100 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar (Alu-Alu).

21, 30, 100, 105, 300 och 1 000 filmdragerade tabletter i HDPE-burk med PP-skruvlock och induktionsförsegling.

2,5 mg filmdragerade tabletter

10, 30 och 100 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar (Alu-Alu).

30, 32, 100, 105, 300 och 1 000 filmdragerade tabletter i HDPE-burk med PP-skruvlock och induktionsförsegling.

3,75 mg filmdragerade tabletter

10 och 100 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar (Alu-Alu).

30, 100 och 1 000 filmdragerade tabletter i HDPE-burk med PP-skruvlock och induktionsförsegling.

5 mg filmdragerade tabletter

10 och 100 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar (Alu-Alu).
30, 32, 100, 105, 112, 300 och 1 000 filmdragerade tabletter i HDPE-burk med PP-skruvlock och and
induktionsförsegling.

7,5 mg filmdragerade tabletter

10 och 100 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar (Alu-Alu).
30, 100 och 1 000 filmdragerade tabletter i HDPE-burk med PP-skruvlock och induktionsförsegling.

10 mg filmdragerade tabletter

10 och 100 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar (Alu-Alu).
30, 32, 100, 105, 300 och 1 000 filmdragerade tabletter i HDPE-burk med PP-skruvlock och
induktionsförsegling.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1,25 mg: 57426
2,5 mg: 57427
3,75 mg: 57428
5 mg: 57429
7,5 mg: 57430
10 mg: 57431

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-01-23
Datum för förnyat godkännande: 2023-12-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-24