

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol STADA 5 mg, filmdragerade tabletter
Bisoprolol STADA 10 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg respektive 10 mg bisoprololhemifumarat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Bisoprolol Stada 5 mg: Ljusrosa, runda, bikonvexa tabletter med skåra på båda sidor och präglade med texten "BSL5" på ena sidan.

Bisoprolol Stada 10 mg: Guloranga, runda, bikonvexa tabletter med skåra på båda sidor och präglade med texten "BSL10" på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni. Kronisk, stabil angina pectoris.

4.2 Dosering och administreringsätt

Bisoprolol Stada filmdragerade tabletter är avsedda för oralt bruk.
Behandling med bisoprolol är vanligtvis en långtidsbehandling.

Dosen bör anpassas individuellt. Behandlingen bör inledas med lägsta möjliga dos. För vissa patienter kan 5 mg per dag vara tillräckligt. Normal dos är 10 mg en gång dagligen och den maximala rekommenderade dosen är 20 mg per dag.

Tabletterna bör tas på morgonen. De ska sväljas tillsammans med vätska och ska inte tuggas.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, (kreatininclearance < 20 ml/min) ska dosen inte överstiga 10 mg en gång dagligen. Dosen kan eventuellt delas upp på två doseringstillfällen.

Eftersom begränsade data tyder på att bisoprolol inte avlägsnas genom dialys, är dialyspatienter inte i behov av någon tilläggsdos efter utförd dialys.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svår leversvikt ska dosen inte överskrida 10 mg en gång per dag.

Äldre patienter

Normalt krävs ingen dosanpassning. Det rekommenderas dock att inleda behandlingen med lägsta möjliga dos.

Barn under 12 år samt tonåringar

Erfarenhet saknas och därför rekommenderas inte bisoprolol för behandling av barn.

Utsättande av behandlingen

Behandlingen ska inte avbrytas abrupt, i synnerhet inte om patienten lider av ischemisk hjärtsjukdom (se även avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet"). Dosen ska minskas gradvis med en veckovis halvering av dosen.

4.3 Kontraindikationer

- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation som kräver intravenös inotrop behandling.
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block (utan pacemaker).
- sick-sinus-syndrom.
- sinoatriellt block.
- symtomatisk bradykardi (mindre än 50 slag/min före behandlingsstart).
- symtomatisk hypotoni (systoliskt blodtryck under 100 mm Hg).
- svår bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- svår perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller svår form av Raynauds syndrom.
- metabolisk acidosis.
- överkänslighet mot bisoprolol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- obehandlad feokromocytom (se även avsnitt 4.4).
- kombinationer med floktafenin och sultoprid (se även avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Andra formuleringar av bisoprolol används vid behandling av kronisk hjärtsvikt. Användning av betablockerande medel vid denna indikation kräver stor försiktighet och bör inledas enligt ett mycket strikt titreringsförfarande. Under denna fas är det nödvändigt med små doshöjningar, vilket inte är möjligt med detta läkemedel. Detta läkemedel ska därför inte användas vid behandling av kronisk hjärtsvikt.

Kombination med amiodaron rekommenderas inte på grund av risken för kontraktill automatism och överledningsstörningar (hämning av kompenserande sympatikuspåslag).

Bisoprolol bör användas med försiktighet vid:

- bronkospasm (bronkialastma, obstruktiv luftvägssjukdom): Vid bronkialastma eller andra kroniska obstruktiva luftvägssjukdomar som kan ge symtom bör bronkdilaterande läkemedel ges samtidigt. Ibland kan en ökning av luftvägsmotståndet uppkomma hos

astmapatienter, varför dosen av beta₂-stimulerare kan behöva höjas. Det rekommenderas att ett lungfunktionstest genomförs innan behandlingen påbörjas.

- hos patienter som genomgår allmän anestesi måste anestesiologen vara medveten om betablokad. 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.
- diabetes mellitus med stora variationer i blodglukosvärden, eftersom symtom på hypoglykemi kan maskeras. Blodglukosnivån skall övervakas under behandling med bisoprolol.
- tyreotoxikos, adrenerga symtom kan maskeras.
- patienter med leversjukdom.
- strikt fasta.
- pågående desensibiliseringsterapi.
- I likhet med andra betablockerare kan bisoprolol öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden vid anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.
- AV-block av första graden.
- Prinzmetals angina; betablockerare kan öka antalet och durationen av anginaattacker hos patienter med Prinzmetals angina.
- perifera cirkulationsrubbnings, såsom Raynauds syndrom och claudicatio intermittens: intensifiering av besvären kan uppstå, speciellt i början av behandlingen.
- bisoprolol ska användas med försiktighet till patienter som har bradykardi med 50 till 60 slag/minut före behandlingsstart.
- till patienter med feokromocytom (se även avsnitt 4.3), får bisoprolol inte administreras förrän efter alfareceptorblockad.
- befintlig eller tidigare förekommande psoriasis. Bisoprolol ska endast ges efter en noggrann nytta/risk-utvärdering.

Påbörjande av bisoprololbehandling kräver regelbunden övervakning, i synnerhet vid behandling av äldre patienter. Behandling med bisoprolol bör inte avbrytas abrupt om det inte är klart indicerat. Det finns risk för hjärtinfarkt och plötslig död om behandlingen avbryts abrupt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. För mer information, se avsnitt 4.2 "Dosering och administreringssätt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som är kontraindicerade:

- Floktafenin: betablockerare kan hämma kompensatoriska hemodynamiska reaktioner i samband med hypotoni eller chock och som kan induceras av floktafenin.
- Sultoprid: bisoprolol ska inte ges tillsammans med sultoprid eftersom det finns en ökad risk för kammararytmi.

Kombinationer som inte rekommenderas:

- Kalciumantagonister (verapamil, diltiazem, bepridil): negativ inverkan på kontraktilitet, atrioventrikulär överledning och blodtryck. Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som står på betablockerare kan leda till allvarlig hypotoni och AV-block.
- Centralt verkande antihypertensiva läkemedel (såsom klonidin). Samtidig behandling av centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan leda till minskning av hjärtfrekvens och

hjärtoutput och vasodilatation. Ett hastigt utsättande kan öka risken för ”rebound hypertoni”.

- Monoaminoxidashämmare (bortsett från MAO-B-hämmare): förstärkt hypotensiv effekt av betablockerare men även risk för hypertensiv kris.

Kombinationer som bör användas med försiktighet:

- Klass I antiarytmika (t.ex. disopyramid, kinidin): effekten på förmakens överledningstid kan förstärkas och negativa inotropa effekter kan öka. (Strikt klinisk övervakning samt EKG-övervakning krävs).
- Klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron): effekten på förmakens överledningstid kan förstärkas.
- Kalciumantagonister av dihydropyridintyp (t.ex. nifedipin): Samtidig användning kan öka risken för hypotoni och en riskökning för ytterligare försämrad ventrikulär pumpfunktion hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.
- Parasympatomimetika (inklusive takrin och galantamin): den atrioventrikulära överledningstiden kan förlängas och risken för bradykardi kan öka.
- Topiska betablockerande läkemedel, inklusive ögondroppar för behandling av glaukom, har additiva effekter.
- Insulin och orala antidiabetika: förstärkning av den blodsockersänkande effekten. Blockad av betaadrenoreceptorer kan maskera symtom på hypoglykemi.
- Anestetika: dämpning av reflextakykardi och ökad risk för hypotoni. Fortsatt betablockering minskar risken för arytmier i samband med induktion och intubation. Anestesiologen måste informeras om att patienten behandlas med bisoprolol.
- Digitalisglykosider: minskad hjärtfrekvens, ökning av atrioventrikulära överledningstiden.
- Ergotaminderivat: försämrad perifer cirkulation.
- Betasympatomimetiska medel: Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda substanserna.
- Sympatomimetika som aktiverar både α - och β -adrenoreceptorer: Kombination med bisoprolol kan leda till blodtrycksökning.
- Samtidig användning med antihypertensiva medel liksom med andra läkemedel med blodtryckssänkande potential kan öka risken för hypotoni.
- Högre doser av adrenalin kan bli nödvändiga för behandling av allergiska reaktioner.
- Tricykliska antidepressiva, barbiturater, fenotiaziner samt andra blodtryckssänkande läkemedel: förstärkt blodtryckssänkande effekt.
- Baklofen: ökad blodtryckssänkande effekt.
- Joderade kontrastmedel: betablockerare kan dämpa kompensatoriska kardiovaskulära reaktioner i samband med hypotoni eller chock som induceras av jodkontrastmedel.
- NSAID: minskad blodtryckssänkande effekt (hämmning av vasodilaterande prostaglandin av NSAID samt vatten- och natriumretention med pyrazolon-NSAID).
-

Kombinationer som kräver särskilt övervägande:

- Meflokin: ökad risk för bradykardi.
- Kortikosteroider: minskad blodtryckssänkande effekt på grund av vatten- och natriumretention.
- Rifampicin: Halveringstiden för bisoprolol kan förkortas, möjligen till följd av induktion av läkemedelsmetaboliserande enzymer i levern. Normalt krävs ingen dosjustering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter som kan orsaka skada under graviditet och/eller på fostret/spädbarnet. I allmänhet minskar betaadrenoreceptorblockerare perfusionen genom placenta, vilket kan leda till tillväxthämning, intrauterin fosterdöd, missfall eller för tidig födsel. Biverkningar (t.ex. hypoglykemi, bradykardi) kan förekomma hos fostret och det nyfödda barnet. Om behandling med betablockerare är nödvändig, är beta₁-blockerande preparat att föredra.

Bisoprolol bör endast användas under graviditet då behandling är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol bedöms nödvändig, bör regelbundna kontroller av placentablodflödet och fostertillväxten göras. Om graviditeten eller fostret påverkas negativt, ska alternativa behandlingar övervägas. Det nyfödda barnet ska noga övervakas. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer i allmänhet inom de första tre dygnen.

Amning

Det är inte känt om bisoprolol utsöndras i bröstmjölken hos människa. Därför rekommenderas inte amning under samtidig behandling med bisoprolol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av individuella variationer i reaktioner på läkemedlet, kan förmågan att framföra ett fordon eller att använda maskiner försämrast. Detta ska tas i beaktande i synnerhet vid behandlingsstart, vid förändringar i medicineringen samt vid alkoholintag.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som rapporterats är i allmänhet förorsakade av betablockerarnas farmakologiska egenskaper.

I detta avsnitt är frekvensen av biverkningar definierat enligt följande:

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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Psykiska störningar

Mindre vanliga: sömnrubbingar, depression

Sällsynta: mardrömmar, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel*, huvudvärk*, trötthet, vertigo

Sällsynta: synkope

Ögon

Sällsynta: minskat tårflöde

Mycket sällsynta: konjunktivit

Öron och balansorgan

Sällsynta: hörselrubbingar

Hjärtat

Mindre vanliga: störningar i AV-överledning (saktade AV-överledning eller ökning av existerande AV-block), bradykardi, försämrad hjärtsvikt

Blodkärl

Vanliga: känsla av kyla eller bortdomning i ben och armar, Raynauds sjukdom, ökning av existerande claudicatio intermittens, hypotoni

Mindre vanlig: ortostatisk hypotoni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller obstruktiv luftvägssjukdom

Sällsynta: allergisk rinit

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkningar, diarré, buksmärter och förstoppning

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner (klåda, rodnad, utslag)

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelsvaghet och kramper, artropati

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: potensstörningar

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet*

Mindre vanliga: asteni

Undersökningar

Sällsynta: ökade leverenzymvärden (ALAT, ASAT), ökade triglycerider, hypoglykemi, uppkomst av antinukleära antikroppar med ovanliga kliniska symtom såsom lupus syndrom, som försvinner när behandlingen avbryts.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

De vanligaste symptomen vid överdosering av bisoprolol är bradykardi, hypotoni, bronkospasm, akut hjärtsvikt, överledningsrubbningar och hypoglykemi. Det råder bred interindividuell variation i känslighet för en hög enkeldos av bisoprolol och patienter med hjärtsvikt är antagligen mycket känsliga.

Behandling

Vid överdosering ska behandlingen med bisoprolol avbrytas och stödjande och symptomatisk behandling ges. Resorption av bisoprolol i magtarmkanalen måste undvikas; magsköljning eller administrering av adsorbenter (t.ex. aktivt kol) och laxermedel (t.ex. natriumsulfat) kan användas. Andningen måste övervakas och om så krävs ska respiratorbehandling inledas. Bronkospasm ska behandlas med bronkdilaterare såsom isoprenalin eller beta₂-sympatomimetika. Kardiovaskulära komplikationer ska behandlas symptomatiskt: AV-block (andra eller tredje graden) kräver noggrann övervakning och behandlas med isoprenalininfusion eller insättning av temporär pacemaker. Bradykardi behandlas med intravenöst atropin (eller M-metylatropin). Blodtrycksfall eller chock behandlas med plasmasubstitution och vasopressorer. Hypoglykemi kan behandlas med intravenöst glukos. Begränsade data antyder att bisoprolol knappast är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva beta₁-blockerare, ATC-kod: C07AB07

Verkningsmekanism

Bisoprolol är ett potent och i hög grad beta₁-selektivt adrenoreceptorblockerande preparat utan sympatomimetisk effekt. I likhet med andra betablockerare är verkningsmekanismen vid hypertoni oklar. Det är emellertid känt att bisoprolol påtagligt sänker plasma-renin-aktiviteten.

Blockad av betareceptorerna leder till minskad hjärtaktivitet och därmed minskat syrebehov hos patienter med angina.

Bisoprolol har lokalanestetiska egenskaper som liknar de hos propranolol.

Bisoprolol har endast låg affinitet till beta₂-receptorer i glattmuskulatur i bronker och blodkärl samt till beta₂-receptorer involverade i metabolisk reglering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bisoprolol absorberas nästan fullständigt från magtarmkanalen. Tillsammans med en mycket liten första passage effekt i levern, resulterar detta i en hög biotillgänglighet på ungefär 90 %.

Plasmaproteinbindningen av bisoprolol är ca 30 %. Distributionsvolymen är 3,5 l/kg. Totalt clearance är ca 15 l/timme.

Halveringstiden i plasma (10-12 timmar) ger 24 timmars effekt vid dosering en gång dagligen.

Bisoprolol utsöndras ur kroppen på två sätt. 50 % metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern och utsöndras sedan via njurarna. Återstående 50 % utsöndras oförändrat genom njurarna. Eftersom elimineringen sker till lika stor del via njurarna som via levern, behövs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Bisoprolol har linjär kinetik som är oberoende av ålder.

Patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III) har högre plasmanivåer av bisoprolol och förlängd halveringstid jämfört med friska försökspersoner. 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 allmäntoxicitet, genotoxicitet eller karcinogenicitet visar inte på några särskilda risker för människa.

Liksom andra betablockerare är bisoprolol modertoxiskt (minskad aptit och viktförlust) och embryo-/fostertoxiskt (ökad frekvens resorptioner, minskad födelsevikt hos avkomman, försenad fysisk utveckling) vid höga doser, men har inte visat sig vara teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin

Kalciumvätefosfat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Krospovidon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år i PVC/PE/PVDC/Al-blisters (i eller utan aluminiumpåse).

1 år i HDPE-burk.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

HDPE-burk:

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

Tillslut förpackningen väl.

PVC/PE/PVDC/AL-blister och PVC/PE/PVDC/AL-blister i aluminiumpåsar:

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC/Al-blister:

14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 eller 120 tabletter.

50 tabletter (50x1) tabletter i perforerade endosblister.

PVC/PE/PVDC/Al-blister i aluminiumpåse:

14, 20, 28, 30, 50, 56, 100 eller 120 tabletter.

HDPE-burk

30 eller 50 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 19889

10 mg:19890

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2004-03-26 / 2008-08-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-04-15