

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol Sandoz 1,25 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Sandoz 2,5 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Sandoz 5 mg filmdragerade tabletter
Bisoprolol Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bisoprolol Sandoz 1,25 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 1,25 mg bisoprololfumarat
Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 1,2 mg laktos (som monohydrat).

Bisoprolol Sandoz 2,5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg bisoprololfumarat
Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 1,2 mg laktos (som monohydrat).

Bisoprolol Sandoz 5 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat
Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 1,2 mg laktos (som monohydrat).

Bisoprolol Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat
Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 2,4 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

1,25 mg filmdragerade tabletter:

Vitfärgad, rund filmdragerade tabletter märkt "BIS 1,25" på en sida.

2,5 mg filmdragerade tabletter:

Vitfärgad, rund filmdragerade tabletter med delningsskåra och märkt "BIS 2,5" på en sida.

Tabletten kan delas i lika stora doser.

5 mg filmdragerade tabletter:

Gulfärgad, rund tablett med krysskåra och märkt "BIS 5" på en sida.

Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.

10 mg filmdragerade tabletter:

Aprikosfärgad, rund tablett med krysskåra och märkt "BIS 10" på en sida.

Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bisoprolol Sandoz 1,25 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter

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

Bisoprolol Sandoz 5 mg/10 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni

Angina pectoris

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Bisoprolol Sandoz 5/10 mg filmdragerade tabletter

Hypertoni/angina pectoris

Vuxna

Dosen bör anpassas individuellt, särskilt i enlighet med pulsfrekvens och terapeutisk framgång. Rekommendationen är att börja med 5 mg dagligen. Vanlig dos är 10 mg dagligen. Den högsta rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen.

Äldre

Rekommendationen är att börja med lägsta möjliga dos.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosjustering behövs normalt inte hos patienter med lindrig eller medelsvår störning av lever- eller njurfunktionen. Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) och hos patienter med svår störning av leverfunktionen rekommenderas en daglig dos på högst 10 mg.

Det finns begränsad erfarenhet av behandling med bisoprolol hos patienter som genomgår dialys. Det finns dock inga belägg för att doseringsregimen behöver ändras.

Avbrytande av behandling

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

Bisoprolol Sandoz 1,25 mg/2,5 mg/5 mg/10 mg filmdragerade tabletter

Dosering

Stabil kronisk hjärtsvikt

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

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

Titreringsfas

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol kräver en titreringsfas.

Behandling med bisoprolol bör ske med gradvis upptitrering enligt följande steg:

- 1,25 mg en gång dagligen under 1 vecka, om detta tolereras väl, öka till
- 2,5 mg en gång dagligen under ytterligare en vecka, om detta tolereras väl, öka till

- 3,75 mg en gång dagligen under ytterligare en vecka, om detta tolereras väl, öka till
- 5 mg en gång dagligen under påföljande 4 veckor, om detta tolereras väl, öka till
- 7,5 mg en gång dagligen under påföljande 4 veckor, om detta tolereras väl, öka till
- 10 mg en gång dagligen som underhållsbehandling.

Den högsta rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen.

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

Noggrann monitorering av vitala tecken (puls, blodtryck) och symtom på förvärrad hjärtsvikt rekommenderas under titreringsfasen. Symtom kan redan inträffa under den första dagen efter insättning av behandlingen.

Förändring av behandlingen

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

Vid övergående försämrad hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi rekommenderas nytt ställningstagande till dosen av annan samtidig medicinering. Det kan även vara nödvändigt att tillfälligt sänka dosen av bisoprolol eller att överväga utsättning.

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

Behandlingslängd

Behandling av stabil, kronisk hjärtsvikt med bisoprolol är i allmänhet en långtidsbehandling.

Behandlingen med bisoprolol får inte avbrytas plötsligt, då detta kan leda till övergående försämring av patientens tillstånd. Detta gäller särskilt patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Gradvis minskning av den dagliga dosen rekommenderas.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns ingen information angående farmakokinetiken av bisoprolol hos patienter med kronisk hjärtsvikt och med nedsatt lever- eller njurfunktion. Upptitrering av dosen hos dessa patientgrupper bör därför göras med extra försiktighet.

Alla indikationer

Äldre

Ingen dosanpassning behövs.

Pediatrik population

Erfarenhet av användning av bisoprolol hos barn och ungdomar saknas. Därför kan användning av bisoprolol inte rekommenderas hos barn.

Administreringssätt

För oral administration

Bisoprololtablettorna bör tas på morgonen och kan tas tillsammans med mat. De bör sväljas hela med vätska och får inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol Sandoz är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Akut hjärtsvikt eller under episoder av dekomensation av hjärtsvikt som kräver intravenös inotrop behandling
- Kardiogen chock
- AV-block II eller III
- Sjuka sinus-syndrom

- Sinoatrialt block
- Symtomatisk bradykardi
- Symtomatisk hypotoni
- Svår bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Svår perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller svår form av Raynauds syndrom
- Obehandlad feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- Metabolisk acidosis.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Endast kronisk hjärtsvikt

Behandlingen av stabil, kronisk hjärtsvikt med bisoprolol måste inledas med en särskild titreringsfas (se avsnitt 4.2).

Alla indikationer

Särskilt då det gäller patienter med ischemisk hjärtsjukdom får behandlingen med bisoprolol inte avslutas plötsligt, såvida detta inte är entydigt indicerat, då plötsligt avbrytande av behandlingen kan leda till en övergående försämring av patientens hjärtsjukdom (se avsnitt 4.2).

Försiktighet

Endast hypertoni eller angina pectoris

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

Endast kronisk hjärtsvikt

Insättning och avbrytande av behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol kräver regelbunden monitorering. Angående dosering och administreringssätt, se avsnitt 4.2.

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet av bisoprololbehandling vid hjärtsvikt hos patienter med följande sjukdomar och tillstånd:

- Insulinberoende diabetes mellitus (typ 1)
- Gravyt nedsatt njurfunktion
- Gravyt nedsatt leverfunktion
- Restriktiv kardiomyopati
- Medfödd hjärtsjukdom
- Hemodynamiskt signifikant organisk klaffsjukdom
- Hjärtinfarkt inom 3 månader

Alla indikationer

Det finns risk för hjärtinfarkt och plötslig död om behandlingen hastigt sätts ut hos patienter med kranskärslssjukdom (se avsnitt 4.2).

Bisoprolol Sandoz ska användas med försiktighet vid:

- Bronkospasm (bronkialastma, kronisk obstruktiv lungsjukdom (COPD)). Även om kardioselektiva (beta1) betablockerare har mindre påverkan på lungfunktionen än icke-selektiva betablockerare, ska användning av dessa, såsom alla betablockerare, undvikas hos patienter med obstruktiv lungsjukdom om det inte föreligger viktiga kliniska skäl att använda dem. Om det föreligger sådana skäl ska detta läkemedel användas med försiktighet. Hos patienter med obstruktiv lungsjukdom ska behandling med bisoprolol påbörjas med lägsta möjliga dos och patienterna bör kontrolleras noggrant med avseende på nya symtom (t.ex. dyspné, träningsintolerans, hosta). Vid bronkialastma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, vilka kan ge symtom, bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. I enstaka fall kan

en ökad luftvägsobstruktion inträffa hos astmapatienter, varför dosen av beta₂-stimulerare kan behöva höjas.

- Diabetes mellitus med stora svängningar i blodsockervärden: symtom på hypoglykemi (t.ex. takykardi, palpitationer eller svettning) kan maskeras
- Strikt fastande
- Pågående hyposensibiliseringsbehandling. Som för andra betablockerare, kan också bisoprolol öka såväl känsligheten för allergener som svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Adrenalin ger kanske inte alltid den förväntade terapeutiska effekten.
- AV-block I
- 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. Symtom kan förvärras, särskilt vid terapistart.
- Allmän anestesi
Hos patienter som genomgår allmän anestesi minskar betablockadincidensen av arytmier och myokardial ischemi under induktion, intubering samt under den postoperativa perioden. För närvarande rekommenderas att underhållsbehandling med betablockerare fortsätter perioperativt. Anestesiologen måste vara medveten om betablockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel vilket kan ge bradyarytmier, förstärkning av reflextakykardi och minskad reflexförmåga att kompensera för blodförlust. Om det anses nödvändigt att sätta ut behandling med betablockerare före kirurgiskt ingrepp bör detta ske gradvis och vara genomfört cirka 48 timmar före anestesi.

Patienter med psoriasis eller med psoriasis i anamnesen bör endast ges betablockerare (t.ex. bisoprolol) efter att man noggrant har vägt fördelarna mot riskerna.

Hos patienter med feokromocytom får bisoprolol inte ges förrän efter alfareceptorblockad.

Under behandling med bisoprolol kan symtom på tyreotoxikos maskeras.

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.

Bisoprolol Sandoz innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) pr. Tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ej rekommenderade kombinationer

Endast kronisk hjärtsvikt

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

Alla indikationer

- Kalciumantagonister av verapamiltyp och i mindre grad av diltiazemtyp: Negativ påverkan av kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som står på betablockerare kan leda till svår hypotoni och AV-block.
- Centralt verkande antihypertensiva läkemedel såsom klonidin, och andra (t.ex. metyldopa, moxonodin, rilmenidin) Samtidig behandling av centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan försämra hjärtsvikt genom minskning i central sympatomimetisk tonus (lägre hjärtfrekvens och hjärtoutput, vasodilatation). Ett hastigt utsättande, särskilt innan betablockerare sätts ut, kan öka risken för ”rebound hypertoni”.

Kombinationer som bör användas med försiktighet

Endast hypertoni/kärlkramp (endast 5 mg och 10 mg)

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

Alla indikationer

- Kalciumantagonister av dihydropyridintyp som felodipin och amlodipin: Samtidig användning kan öka risken för hypotoni och en riskökning för ytterligare försämrad ventrikulär pumpfunktion hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.
- Klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron): Effekt på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.
- Topiska betablockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom) kan addera de systemiska effekterna av bisoprolol.
- Parasympatomimetiska läkemedel: Samtidig användning kan öka atrioventrikulär överledningstid och risken för bradykardi.
- Insulin och orala antidiabetisläkemedel: Ökning av blocksockersänkande effekt. Blockad av betaadrenoreceptorer kan dölja symtom på hypoglykemi.
- Narkosmedel: Förstärkning av reflexbradykardi och ökad risk för hypotoni (för ytterligare information om allmän anestesi, se även avsnitt 4.4).
- Digitalisglykosider: Lägre puls, ökad atrioventrikulär överledningstid.
- Icke-steroida anti-inflammatoriska medel (NSAID): NSAID kan minska den hypertensiva effekten av bisoprolol.
- Betasympatomimetiska medel (t.ex. isoprenalin, dobutamin): Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda substanserna.
- Sympatomimetika som aktiverar både α - och β -adrenoreceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels α -adrenoceptor-medierade vasokonstriktionseffekter och leda till blodtrycksökning och förvärrad claudicatio intermittens. Sådana interaktioner anses mer sannolika med icke-selektiva betablockerare.
- Samtidig användning med antihypertensiva medel liksom med andra läkemedel med blodtryckssänkande potential (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan öka risken för hypotoni.

Kombinationer att ta i beaktande

- Meflokin: ökad risk för bradykardi
- Monoaminoxidashämmare (förutom MAO-B-hämmare): Förstärkt hypertensiv effekt av betablockeraren men även risk för hypertensiv kris.
- Rifampicin: Svag minskning av halveringstiden för bisoprolol är möjligt på grund av induktion av leverenzymen som metaboliserar läkemedel. Normalt är dosjustering inte nödvändig.
- Ergotaminderivat: försämrad perifer cirkulation

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter, vilka kan orsaka skada under graviditet och/eller på fostret/det nyfödda barnet. I allmänhet så minskar betareceptorblockerare perfusionen genom placentan, vilket kan leda till tillväxthämning, intrauterin fosterdöd och abort eller för tidig förlossning. Biverkningar (särskilt hypoglykemi och bradykardi) kan uppträda hos fostret och det nyfödda barnet. Om behandling med betareceptorblockerare är nödvändig, bör β_1 -selektiva adrenoreceptorblockerare användas.

Användning av bisoprolol rekommenderas inte under graviditet om inte behandling är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig, rekommenderas det att det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditet eller foster uppstår rekommenderas att alternativ behandling övervägs. Det nyfödda barnet skall noga övervakas. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer vanligtvis inom de första 3 dagarna.

Amning

Det är inte känt om detta preparat utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning under behandling med bisoprolol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I en studie på patienter med kranskärlssjukdom försämrade inte bisoprolol förmågan att köra bil. Beroende på varje enskild patients reaktion på läkemedlet kan förmågan att köra bil eller använda maskiner försämrast. Detta måste tas i beaktande speciellt vid behandlingens start, vid förändring av medicinering eller i samband med intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Följande definitioner gäller för de frekvensangivelser som anges nedan:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
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 (endast 1,25 mg/2,5 mg)

Vanliga: yrsel, huvudvärk
Sällsynta: synkope

Centrala och perifera nervsystemet (endast 5 mg/10 mg)

Vanliga: yrsel*, huvudvärk*
Sällsynta: synkope

Ögon

Sällsynta: minskat tårflöde (att ta i beaktande om patienten använder linser)
Mycket sällsynta: konjunktivit

Öron och balansorgan

Sällsynta: hörselrubbingar

Hjärtat (endast 1,25 mg/2,5 mg)

Mycket vanliga: bradykardi hos patienter med kronisk hjärtsvikt
Vanliga: försämrade hjärtsvikt hos patienter med kronisk hjärtsvikt
Mindre vanliga: störningar i AV-överledning.

Hjärtat (endast 5 mg/10 mg)

Mycket vanliga: bradykardi hos patienter med kronisk hjärtsvikt
Vanliga: försämrade hjärtsvikt hos patienter med kronisk hjärtsvikt
Mindre vanliga: störningar i AV-överledning. Försämring av existerande hjärtsvikt (hos patienter med hypertoni eller angina pectoris), bradykardi (hos patienter med hypertoni eller angina pectoris)

Blodkär

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller obstruktiv luftvägssjukdom

Sällsynta: allergisk rinit

Magtarmkanalen

Vanliga: magtarmbesvär som illamående, kräkningar, diarré, förstoppning

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner såsom klåda, rodnad, utslag och angioödem

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelsvaghet, muskelkramper

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: erektil dysfunktion

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället (endast 1,25 mg/2,5 mg)

Vanliga: asteni, trötthet

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället (endast 5 mg/10 mg)

Vanliga: trötthet*, asteni (patienter med kronisk hjärtsvikt)

Mindre vanliga: asteni (hos patienter med hypertoni eller angina pectoris)

Undersökningar

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

* 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Vid överdosering (t.ex. en daglig dos på 15 mg istället för 7,5 mg) har AV-block III, bradykardi och yrsel rapporterats. De vanligaste tecknen som kan förväntas vid överdosering av betablockerare är i allmänhet bradykardi, hypotoni, bronkospasm, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Hittills finns ett fåtal fall av överdosering (högst 2000 mg) med bisoprolol rapporterade hos patienter med hypertoni och/eller kranskärslsjukdom, vilka visade bradykardi och/eller hypotoni; alla patienter återhämtade sig. Det råder bred interindividuell variation i känslighet för en hög enkeldos av bisoprolol och patienter med hjärtsvikt är antagligen mycket känsliga. Därför är det obligatoriskt att påbörja behandling hos dessa patienter med gradvis upptitrering enligt det schema som ges i avsnitt 4.2.

Behandling

Om överdosering inträffar ska behandlingen i allmänhet avbrytas och stödjande och symtomatisk behandling ges. Begränsade data antyder att bisoprolol knappast är dialyserbart. Baserat på förväntad farmakologisk verkan och rekommendationer för andra betablockerare, bör följande åtgärder övervägas om kliniskt befogat.

Bradykardi: Administrera adrenalin intravenöst. Om svaret är otillräckligt kan isoprenalin eller annan substans med positiva kronotropa egenskaper ges med försiktighet. Under vissa omständigheter kan införande av transvenös pacemaker vara nödvändigt.

Hypotoni: Vätska intravenöst samt vasopressorer bör ges. Glukagon intravenöst kan hjälpa.

AV-block (II eller III): Patienterna ska följas noga och behandlas genom infusion av isoprenalin eller få transvenös hjärtpacemaker insatt. Akut försämring av hjärtsvikt: Administrera diuretika, inotropa medel, vasodilaterande medel i.v.

Bronkospasm: Administrera bronkdilaterande behandling som isoprenalin, beta₂-sympatomimetiska läkemedel och/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Administrera glukos i.v.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva betablockerande medel, ATC-kod C07AB07

Verkningsmekanism

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

Bisoprolol används för behandling av hypertoni, angina pectoris och hjärtsvikt. Liksom med andra beta₁-blockerare är verkningsmekanismen okänd. Men det är känt att bisoprolol minskar plasmareninaktivitet markant.

Antiangial mekanism: Genom att hämma betareceptorer i hjärtat hämmar bisoprolol den respons som ges sympatisk aktivering. Det ger lägre puls och kontraktilitet och på sätt minskas syrebehovet i hjärtmuskeln.

Indikationen hjärtsvikt undersöktes i CIBIS II-studien. Totalt omfattade studien 2647 patienter varav 83 % (N = 2202) var i NYHA klass III och 17 % (N = 445) var i klass IV. De hade stabil symtomatisk systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion ≤ 35 %, baserat på EKG). Total mortalitet minskade från 17,3 % till 11,8 % (relativ minskning 34 %). En minskning av plötslig död (3,6 % vs 6,3 %, relativ minskning 44 %) och ett minskat antal episoder av svikt som krävde inläggning på sjukhus (12 % vs 17,6 %, relativ minskning 36 %) observerades. Slutligen har en signifikant förbättring av funktionell status enligt NYHA-klassificering visats. Under insättning och titrering av bisoprolol observerades sjukhusinläggning på grund av bradykardi (0,53 %), hypotoni (0,23 %) och akut dekomensation (4,97 %) men dessa var inte mer frekventa än i placebogruppen (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antalet dödliga och invalidiserande fall av stroke under den totala studieperioden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogruppen.

CIBIS III-studien undersökte 1010 patienter mellan ≥ 65 år med lindrig till måttlig kronisk hjärtsvikt (CHF; NYHA klass II eller III) och vänsterkammarejektionsfraktion ≤ 35 %, vilka tidigare inte hade blivit behandlade med ACE-hämmare, betablockerare eller angiotensinreceptorblockerare. Patienterna

behandlades med en kombination av bisoprolol och enalapril under 6 till 24 månader efter en inledande 6-månaders behandling 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 även kan användas av äldre patienter med lindrig till måttlig hjärtsvikt.

Vid akut tillförsel till patienter med kranskärslssjukdom utan kronisk hjärtsvikt sänker bisoprolol hjärtfrekvensen och slagvolym och därmed alltså hjärtats output och syrekonsumtion. Vid kronisk tillförsel minskar det initialt förhöjda perifera motståndet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bisoprolol absorberas och har biologisk tillgänglighet på cirka 90 % efter peroral tillförsel.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av bisoprolol är cirka 30 %. Distributionsvolymen är 3,5 l/kg.

Metabolism och eliminering

Total clearance är cirka 15 l/kg. Halveringstiden i plasma på 10–12 timmar ger en 24-timmarseffekt efter dosering en gång dagligen.

Bisoprolol utsöndras från kroppen på två sätt. 50 % metaboliseras i levern till inaktiva metaboliter som sedan utsöndras genom njurarna. De återstående 50 % utsöndras via njurarna i oförändrad form.

Linjäritet/icke-linjäritet

Kinetiken av bisoprolol är linjär och oberoende av ålder.

Särskilda patientgrupper

Eftersom eliminering sker via njurarna och levern i samma utsträckning, krävs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion eller njurinsufficiens. Farmakokinetiken hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt och med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats. Hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III) är plasmanivåerna av bisoprolol högre och halveringstiden förlängd jämfört med hos friska frivilliga. Maximal plasmakoncentration vid steady-state är 64 ± 21 ng/ml vid en daglig dos på 10 mg och halveringstiden är 17 ± 5 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I likhet med andra betareceptorblockerare orsakar bisoprolol toxicitet hos moderdjuret (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) samt hos embryo/foster (ökad antal resorptioner, sänkt födelsevikt hos avkomman och tillväxthämning) vid höga doser, men var inte teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1,25 mg och 2,5 mg filmdragerade tabletter:

Tablettkärna:

Kalciumhydrogenfosfat, vattenfri

Mikrokristallin cellulosa

Majsstärkelse, pregelatiniserad
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablett beläggning:

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Makrogol 4000
Titandioxid (E171)

5 mg och 10 mg filmdragerade tabletter:

Tablettkärna:

Kalciumhydrogenfosfat, vattenfri
Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse, pregelatiniserad
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablett beläggning:

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Makrogol 4000
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, röd (E172) (endast 10 mg)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning: 5 år
HDPE-burk: 3 år.

Efter första öppnandet:
HDPE-burk: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

HDPE-burk:

1,25 mg filmdragerade tabletter:
Förvaras vid högst 30 °C

Efter första öppnandet:
Förvaras vid högst 25 °C

2,5 mg/5 mg /10 mg filmdragerade tabletter:

Detta läkemedel kräver inte några särskilda förvaringsanvisningar.

Efter första öppnandet:

Förvaras vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är endera förpackade i en OPA/Al/PVC/Al blisterförpackning och placerat i en kartong eller förpackade i en HDPE-tablettburk med PE lock.

Förpackningsstorlekar:

Blister:

1,25 mg filmdragerade tabletter:

7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x20, 10x30 filmdragerade tabletter.

2,5 mg filmdragerade tabletter:

7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30 filmdragerade tabletter.

5 mg filmdragerade tabletter:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30, 500 filmdragerade tabletter.

10 mg filmdragerade tabletter:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30, 500 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk:

10, 20, 30, 50, 60, 100, 250, 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

2,5 mg/5 mg /10 mg filmdragerade tabletter:

Tabletten kan delas genom att placeras på en hård yta med skåran uppåt. Den filmdragerade tabletten delas genom att man trycker lätt på den med tummen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1,25 mg: 26810

2,5 mg: 26811

5 mg: 26813

10 mg: 26815

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-01-23/2011-05-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-03-31