

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol Teva 5 mg tabletter
Bisoprolol Teva 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bisoprolol Teva 5 mg tabletter
Varje tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat.

Bisoprolol Teva 10 mg tabletter
Varje tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Bisoprolol Teva 5 mg tabletter
Tabletterna är ljusgula, spräckliga, runda, konvexa med följande identifieringsmärkning: Brytskåra på ena sidan med "5" präglad till höger.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Bisoprolol Teva 10 mg tabletter
Tabletterna är spräckligt beige, runda, konvexa med följande identifieringsmärkning: Brytskåra på ena sidan med "1" präglad till vänster och "0" till höger.
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

Dosering

Dosen bör anpassas individuellt. Man bör starta med lägsta möjliga dos. Hos en del patienter räcker 5 mg per dag. Den vanliga dosen är 10 mg per dag och den maximala rekommenderade dosen är 20 mg per dag.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatinin-clearance < 20 ml/min) och patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion bör den dagliga dosen inte överstiga 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.

Äldre

Ingen dosjustering krävs i normala fall. Det rekommenderas att behandlingen inleds med lägsta möjliga dos.

Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet av detta läkemedel hos barn och ungdomar. Sådan användning kan därför ej rekommenderas.

Avslutandet av behandling

Behandlingen bör ej avslutas plötsligt (se avsnitt 4.4). Dosen bör minskas långsamt genom en veckovis halvering av dosen.

Administreringssätt

Bisoprolol Teva tabletter är avsedda för oral användning.

Tabletterna ska sväljas med ett glas vatten och ska inte tuggas eller krossas. Tabletterna ska tas vid samma tid varje dag, helst på morgonen, före, med eller efter frukost.

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol är kontraindicerat för patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation där intravenös inotrop behandling är nödvändig
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block (utan pacemaker)
- sick-sinus-syndrom
- sinoatriellt block
- symtomatisk bradykardi
- symtomatisk hypotoni
- svår bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- svåra former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller svår form av Raynauds syndrom
- metabolisk acidosis
- obehandlad feokromocytom (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Andra formuleringar av bisoprolol används vid behandling av kronisk hjärtsvikt. Användning av beta-blockerare vid denna indikation kräver stor försiktighet och bör inledas enligt ett strikt titreringsförfarande. Under denna fas krävs små doshöjningar vilket inte är möjligt med detta läkemedel. Detta läkemedel skall därför ej användas vid behandling av kronisk hjärtsvikt.

Insättning av behandling med bisoprolol kräver regelbunden övervakning, speciellt vid behandling av äldre.

För patienter med ischemisk hjärtsjukdom är det särskilt viktigt att undvika att behandlingen avbryts plötsligt, såvida det inte finns starka skäl för det, eftersom det kan leda till en övergående försämring av patientens hjärtsjukdom. Det finns risk för hjärtinfarkt och plötslig död om behandlingen plötsligt avbryts hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom. För ytterligare information, se avsnitt 4.2.

Kombination med amiodaron rekommenderas ej på grund av risken för kontraktil automatism och överledningsstörningar (hämning av kompensatoriskt sympatikuspåslag).

Kombination med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazem-typ och med centralt verkande antihypertensiva medel rekommenderas i allmänhet inte (se även avsnitt 4.5).

Bisoprolol måste användas med försiktighet vid:

- diabetes mellitus där stora svängningar i blodglukosvärden förekommer. Symtom på hypoglykemi (t.ex. takykardi, hjärklappning eller svettning) kan döljas vid behandling med bisoprolol och blodglukosvärden bör därför övervakas.
- strikt fasta
- pågående desensibiliseringsterapi.
Liksom andra beta-blockerare kan bisoprolol öka både känsligheten för allergener och graden av anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.
- AV-block I
- Prinzmetals angina. Fall av koronar vasospasm har observerats. Trots sin höga β_1 -selektivitet kan anginaattacker inte helt uteslutas när bisoprolol ges till patienter med Prinzmetals angina.
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom. Besvären kan förvärras, särskilt vid behandlingsstart.

Patienter med psoriasis eller som tidigare haft psoriasis bör endast få beta-blockerare efter en grundlig utredning av risker kontra fördelar.

Behandling med bisoprolol kan maskera symtom på tyreotoxikos.

Till patienter med feokromcytom får bisoprolol ges först efter alfareceptorblockad.

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 måste vara medveten om beta-blockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel, vilket kan leda till bradyarytmier, försvagning av refleks takykardi 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.

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 bisoprolol användas med försiktighet.

Vid bronkial astma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom som kan ge symtom rekommenderas samtidig behandling med bronkdilaterande terapi. I enstaka fall kan en ökad luftvägsobstruktion inträffa hos astmapatienter, och dosen av beta₂-stimulerare kan behöva höjas.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kombinationer som ej rekommenderas

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

Centralt verkande antihypertensiva läkemedel (t.ex. klonidin, metyldopa, moxonodin, rilmenidin, reserpin): Samtidig behandling med centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan leda till nedgång i hjärtfrekvens och hjärtminutvolym och till vasodilation. Ett snabbt utsättande kan öka risken för återkommande hypotoni.

Monoaminoxidashämmare (förutom MAO-B hämmare): Förstärkt hypoton effekt av beta-blockerare men även risk för hyperton kris.

Kombinationer som bör användas med försiktighet

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

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

Kalciumantagonister av dihydropyridin-typ (t.ex. nifedipin): Samtidig behandling med beta-blockerare medför en ökad risk för hypotoni och en ökad risk för ytterligare försämrad kammarpumpsfunktion hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.

Parasympatikomimetiska läkemedel (t.ex. takrin): Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.

Andra beta-blockerare inklusive topikala beta-blockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom) kan bidra till en ökad systemisk effekt av bisoprolol.

Insulin och perorala antidiabetesläkemedel: Ökning av blodsockersänkande effekt. En blockering av beta-adrenoreceptorer kan maskera symtomen på hypoglykemi.

Digitalisglykosider: En ökad atrioventrikulär överledningstid, minskad hjärtfrekvens.

Anestetika: Dämpning av reflex takyardi och en ökad risk för hypotoni (för ytterligare information om anestesi, se även avsnitt 4.4).

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

Ergotaminderivat: Försämrad perifer cirkulation.

Beta-sympatomimetika (t.ex. isoprenalin, dobutamin): Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda substanserna.

Sympatomimetiska läkemedel som aktiverar både beta- och alfa-adrenoreceptorer (t.ex. adrenalin, noradrenalin): Kombination med bisoprolol kan leda till blodtrycksökning och förvärrad claudicatio intermittens. Sådana interaktioner anses mer sannolika med icke-selektiva β -blockerare.

Samtidig behandling med antihypertoniläkemedel liksom med andra läkemedel med blodtryckssänkande potential kan medföra en ökad risk för hypotoni.

Tricykliska antidepressiva läkemedel, barbiturater, fentiaziner liksom andra antihypertensiva läkemedel kan ge en förstärkt blodtryckssänkande effekt.

Baklofen: Förstärkt blodtryckssänkande effekt.

Amifostin: Förstärkt blodtryckssänkande effekt.

Kombinationer som bör övervägas

Meflokin: Ökad risk för bradykardi.

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 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 beta₁-selektiva adrenoreceptorblockerare användas.

Bisoprolol rekommenderas inte under graviditet såvida inte behandling är absolut nödvändig. Om behandling anses nödvändig rekommenderas att det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditeten eller på fostret uppstår rekommenderas att en alternativ behandling övervägs. Det nyfödda barnet måste övervakas noga. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer vanligen inom de första 3 dagarna.

Amning:

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I en studie på patienter med kranskärslssjukdom 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 försämras. Detta ska tas i beaktande speciellt vid behandlingens start och vid förändring av medicinering, liksom i samband med intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna delas in i grupper enligt nedanstående:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$),

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

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$),

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Sällsynta: Uppkomsten av antinukleära antikroppar och i exceptionella fall SLE-syndrom, som försvinner då behandlingen avslutas.

Metabolism och nutrition

Sällsynta: Hypoglykemi

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Sömnstörningar, depression

Sällsynta: Mardrömmar, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Trötthet, utmattning, yrsel*, huvudvärk*

Sällsynta: Synkope

Ögon

Sällsynta: Försämrat tårflöde (bör beaktas om patienten bär kontaktlinser)

Mycket sällsynta: Konjunktivit

Öron och balansorgan

Sällsynta: Hörselrubbningar

Hjärtat

Mindre vanliga: Bradykardi, AV-överledningsstörningar försämring av redan etablerad hjärtsvikt

Blodkär

Vanliga: Känsla av kyla eller domning i ben och armar, Raynauds syndrom, förvärrande av existerande claudicatio intermittens, hypotoni (framförallt hos patienter med hjärtsvikt)

Mindre vanliga: Ortostatisk hypotoni

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Bronkospasm hos patienter med bronkial astma eller tidigare obstruktiv luftvägssjukdom.

Sällsynta: Allergisk rinit

Magtarmkanalen

Vanliga: Mag-tarmbesvär såsom illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, buksmärtor

Lever och gallvägar

Sällsynta: Hepatit

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner såsom klåda, rodnad, hudutslag och angioödem

Mycket sällsynta: Beta-blockerare kan framkalla eller försämra psoriasis eller inducera psoriasislikande utslag, alopeci

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelsvaghet, muskeltkramp, artropati

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Erektill dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Fatigue*

Mindre vanlig: Kraftlöshet

Undersökningar

Sällsynta: Förhöjda nivåer av triglycerider, förhöjda nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT)

*Dessa symtom uppträder framförallt vid behandlingsstart. De är vanligtvis milda och försvinner normalt 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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

De vanligaste symtomen på överdosering av bisoprolol är bradykardi, hypotoni, bronkospasm, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Hittills har få fall av överdosering (maximalt: 2 000 mg) med bisoprolol rapporterats. Bradykardi och/eller hypotension noterades. Alla patienter återhämtade sig. Det finns en stor individuell variation för känsligheten av en enstaka hög dos av bisoprolol och patienter med hjärtsvikt är troligtvis mycket känsliga.

Behandling

Om överdosering sker rekommenderas att behandling med bisoprolol avbryts och stödjande och symtomatisk behandling sätts in. Resorption av bisoprolol i magtarmkanalen skall förhindras; magpumpning eller administration av absorbenter (t.ex. aktivt kol) och laxerande preparat (t.ex. natriumsulfat) kan användas. Andningen skall övervakas och vid behov bör respiratorbehandling inledas.

Grundat på förväntad farmakologisk verkan och rekommendationer för andra betablockerare, bör följande allmänna åtgärder övervägas då de är kliniskt motiverade.

- Bronkospasm bör behandlas med bronkodilaterare såsom isoprenalin, beta₂-sympatikomimetiska läkemedel och/eller aminofyllin.
- AV-block (andra eller tredje graden) kräver noggrann övervakning och bör behandlas med infusion av isoprenalin eller insättning av temporär pacemaker.
- Akut försämring av hjärtsvikt ska behandlas med i.v. diuretika, inotropa substanser, vasodilaterande substanser.
- Bradykardi bör behandlas med intravenös atropin (eller M-metylatropin). Om effekten är otillräcklig kan isoprenalin eller annat medel med positiva kronotropa egenskaper ges med försiktighet. Behandling med temporär pacemaker kan vara nödvändigt.
- Blodtrycksfall eller chock bör behandlas med plasmasubstitution och vasopressorer. Glukagon givet intravenöst kan övervägas.
- Hypoglykemi kan behandlas med i.v. glukos.

Begränsade data tyder på att bisoprolol knappast är dialyserbar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Bisoprolol är en potent, selektiv beta₁-adrenoreceptorblockerare utan sympatomimetisk aktivitet. Liksom andra beta₁-blockerare är verkningsmekanismen vid hypertoni oklar. Det är emellertid känt att bisoprolol sänker plasmareninaktiviteten.

Hos patienter med angina pectoris resulterar beta-receptorblockaden i sänkt hjärtfrekvens och syrebehov.

Bisoprolol har lokalanestetiska effekter liknande propranolol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bisoprolol absorberas nästan fullständigt. Tillsammans med en mycket liten första passage effekt i levern, resulterar det i en hög biotillgänglighet på cirka 90 %. Plasmaproteinbindningen är ungefär 30 %. Distributionsvolymen är 3,5 l/kg. Totalt clearance är cirka 15 l/timme.

Halveringstiden är 10-12 timmar och effektdurationen 24 timmar vilket gör det möjligt att dosera en gång dagligen. Bisoprolol utsöndras ur kroppen via två vägar. 50 % metaboliseras av levern till inaktiva metaboliter vilka sedan utsöndras via njurarna. Resterande 50 % utsöndras via njurarna oförändrad. Eftersom elimineringen sker i samma utsträckning i njurarna och levern, krävs ingen

dosjustering för patienter med försämrad leverfunktion eller njurinsufficiens. Kinetiken hos bisoprolol är lineär och oberoende av ålder.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA grad III) är plasmakoncentrationerna av bisoprolol högre och halveringstiden förlängd 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 säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Som för andra beta-blockerare är bisoprolol modertoxiskt (försämrat födointag och minskad kroppsvikt) samt embryo- och fostertoxiskt (ökad frekvens av resorptioner, minskad födelsevikt, försenad fysisk utveckling) men var inte teratogent vid höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bisoprolol Teva 5 mg tabletter
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Krospovidon
Gul PB 22812 (laktosmonohydrat, gul järnoxid (E172))

Bisoprolol Teva 10 mg tabletter
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Krospovidon
Beige PB 27215 (laktosmonohydrat, röd och gul järnoxid (E172))

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bisoprolol Teva 5 mg:
Blisterförpackning av kraftig aluminiumfolie och PVC/PVDC, värmeförseglad med lack och förpackat i kartong. Varje kartong innehåller antingen; 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 eller 100x1 (endos) tabletter.

Bisoprolol Teva 10 mg:

Blisterförpackning av kraftig aluminiumfolie och PVC/PVDC, värmeförseglad med lack och förpackat i kartong. Varje kartong innehåller antingen; 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 100x1 (endos) 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

Teva Sweden AB, Box 1070, 251 10 Helsingborg, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bisoprolol Teva 5 mg: 16368

Bisoprolol Teva 10 mg: 16369

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1 december 2000

Datum för den senaste förnyelsen: 3 april 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-21