

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tabletter
Bisoprolol Vitabalans 10 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tablett: Varje tablett innehåller 5 mg bisoprololhemifumarat, vilket motsvarar
4,2 mg bisoprolol.

Bisoprolol Vitabalans 10 mg tablett: Varje tablett innehåller 10 mg bisoprololhemifumarat, vilket motsvarar
8,5 mg bisoprolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tablett: Vita, runda, konvexa tabletter med brytskåra. Diametern är 8 mm.

Bisoprolol Vitabalans 10 mg tablett: Beigefärgade, prickiga, runda, konvexa tabletter med brytskåra. Diametern är 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hypertoni.
- Kronisk, stabil *angina pectoris*.

4.2 Dosering och administreringssätt

Bisoprolol Vitabalans tabletter är för oral användning. Tabletten ska tas på morgonen och sväljas med tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten). Tabletten kan tas med mat.

Doseringen bör anpassas individuellt. Det rekommenderas att man startar med lägsta möjliga dos. Hos en del patienter kan 5 mg per dag vara tillräckligt. Den vanliga dosen är 10 mg en gång per dag, och den maximala rekommenderade dosen är 20 mg per dag.

För behandling av lindrig hypertension kan 2,5 mg bisoprolol vara tillräckligt. Den maximala dosen på 20 mg bör endast ges i undantagsfall.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min, 0,33 ml/s) bör dagsdosen inte överstiga 10 mg bisoprololhemifumarat. Denna dos kan vid behov delas upp på två doseringstillfällen.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs, men en noggrann uppföljning rekommenderas. För patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion bör den dagliga bisoprololhemifumaratdosen inte överstiga 10 mg.

Äldre patienter:

Normalt krävs ingen dosjustering. Det rekommenderas att behandlingen inleds med lägsta möjliga dosering.

Barn under 12 år och ungdomar:

Bisoprolol Vitabalans rekommenderas inte till barn beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

Avslutande av behandling:

Behandlingen bör inte upphöra abrupt (se avsnitt 4.4). Dosen bör minskas gradvis genom en veckovis halvering av dosen.

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation som kräver intravenös inotrop terapi
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block (utan pacemaker)
- sick-sinus-syndrom
- sinoatriellt block
- symtomatisk bradykardi med under 45-50 slag/min under behandling eller under 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 och svår Raynauds syndrom
- metabolisk acidosis
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- kombination med floctafenin och sultoprid (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling av kronisk hjärtsvikt används andra formuleringar som innehåller bisoprolol. Användning av betablockerare vid denna indikation kräver stor försiktighet och bör inledas med en mycket strikt titreringsfas. Under denna fas krävs gradvisa doshöjningar, vilket inte är möjligt med detta läkemedel. Detta läkemedel ska därför ej användas vid behandling av kronisk hjärtsvikt.

Kombination av bisoprolol med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, centralt verkande antihypertensiva medel samt med Klass I antiarytmika rekommenderas i allmänhet inte (se avsnitt 4.5).

Bisoprolol bör användas med försiktighet vid:

- samtidig behandling med amiodaron: risk för kontraktill automatism och överledningsstörningar (hämning av kompensatoriska sympatiska reaktioner, se avsnitt 4.5).
- bronkospasm (bronkialastma, obstruktiv luftvägssjukdom): vid bronkialastma eller andra kroniska obstruktiva luftvägssjukdomar som kan ge symtom bör bronkodilaterande terapi ges samtidigt. Ibland kan en ökning i luftvägarnas motstånd uppkomma hos patienter med astma. Därför kan doseringen av beta₂-stimulerare behöva ökas. Lungfunktionstest rekommenderas innan behandlingen inleds.
- samtidig behandling med kolinesterashämmare (inklusive takrin): atrioventrikulär överledningstid kan bli förlängd och/eller bradykardi förvärras (se avsnitt 4.5).

- samtidig behandling med inhalationsanestetika: försvagning av reflextakykardi och en ökad risk för hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.5). Fortsatt betablockering minskar risken för rytmstörningar under induktion och intubation. Anestesiologen bör informeras ifall patienten använder bisoprolol.
- joderade kontrastmedel: betablockerare kan dämpa kompensatoriska kardiovaskulära reaktioner i samband med hypotoni eller chock som orsakats av joderade kontrastmedel.
- diabetes mellitus med stora variationer i blodglukosvärden: symtom på hypoglykemi kan döljas. Blodglukosvärden bör övervakas under behandling med bisoprolol.
- tyreotoxikos: symtom och kliniska tecken på tyreotoxikos kan döljas under behandling med bisoprolol.
- strikt fasta.
- pågående desensibiliseringsterapi: som med andra betablockare kan bisoprolol öka både känsligheten mot allergener och svårighetsgraden för anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt. Högre doser av adrenalin kan vara nödvändiga.
- AV-block av första graden.
- Prinzmetals angina: hos patienter med Prinzmetals angina kan betablockerare öka antalet anginaattacker och öka deras duration.
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom/perifera cirkulationsrubbnings, såsom Raynauds syndrom och claudicatio intermittens: Symtomen kan intensifieras speciellt i början av behandlingen.
- patienter med feokromocytom: bisoprolol får inte ges förrän efter alfa-receptorblockad (se avsnitt 4.3).
- befintlig eller tidigare förekommande psoriasis: betablockerare (t ex bisoprolol) bör endast ges efter noggrann risk/nytta-bedömning.
- om patienten använder kontaktlinser: betablockerare kan ge minskat tårflöde och ökad benägenhet till torra ögon.

Påbörjande av bisoprololbehandling kräver regelbunden övervakning, i synnerhet vid behandling av äldre patienter. Särskilt till patienter med ischemisk hjärtsjukdom får bisoprololbehandling inte avbrytas plötsligt förutom när det är klart indikerat, eftersom det kan leda till övergående försämring av hjärttillståndet. Det finns risk för hjärtinfarkt och plötslig död ifall behandlingen avbryts plötsligt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som genomgår allmän narkos måste anestesologen vara medveten om betablockad. Om det anses nödvändigt att sätta ut beta-blockadsterapi före operation, ska detta göras gradvis och avslutas helt ca 48 timmar före narkos.

Detta läkemedel innehåller en aktiv substans som ger positivt utslag vid dopingkontroll.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer:

- floktafenin: Betablockerare kan dämpa kompensatoriska kardiovaskulära reaktioner i samband med hypotension eller chock som kan induceras av floktafenin.
- sultoprid: Bisoprolol får inte administreras samtidigt med sultoprid eftersom det finns en ökad risk för ventrikulär arytmi.

Kombinationer som inte rekommenderas:

- kalciumantagonister av verapamil-typ och i mindre utsträckning av diltiazem-typ (verapamil, diltiazem, bepridil): negativ inverkan på kontraktilitet, atrioventrikulär överledning och blodtryck (se avsnitt 4.4). Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som behandlas med betablockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.
- klonidin och andra centralt verkande antihypertensiva medel, d.v.s. metyldopa, guanfacin, moxonidin, rilmenidin: Samtidig användning av centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan leda till nedsatt hjärtfrekvens, nedsatt minutvolym, inklusive förvärrad hjärtsvikt och till

vasodilatation. Abrupt utsättning kan öka risken för "rebound hypertoni".

- monoaminooxidashämmare (med undantag för 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 atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och negativ inotrop effekt kan öka. Noggrann klinisk övervakning och EKG-monitorering krävs (se avsnitt 4.4).
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron): Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas (se avsnitt 4.4).
- kalciumantagonister av dihydropyridin-typ: Samtidig användning kan öka risk för hypotension, och en ökad risk för ytterligare försämrad kammarpumpsfunktion hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas. Hos patienter med latent hjärtsvikt kan samtidig behandling med betablockerare leda till hjärtsvikt.
- Parasympatomimetika/kolinesterashämmare (inklusive takrin): Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och/eller risken för bradykardi (se avsnitt 4.4).
- Topikala betablockerare, inklusive ögondroppar för behandling av glaukom: Kan bidra till de systemiska effekterna av bisoprolol.
- insulin och orala läkemedel mot diabetes: Intensifiering av blodsockersänkande effekt. Blockering av beta-adrenoreceptorer kan dölja symtom på hypoglykemi.
- digitalisglykosider: Minskad hjärtfrekvens, ökning av atrioventrikulär överledningstid.
- anestetika: Försämring av reflextakykardi och en ökad risk för hypotension (se avsnitt 4.4).
- Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID): Minskad antihypertensiv effekt av bisoprolol (hämning av vasodilaterande prostaglandin av NSAID samt vatten- och natriumretention med pyrazolon-NSAID).
- ergotaminderivat: Förvärrade perifera cirkulationsstörningar.
- betasympatomimetika (t.ex. isoprenalin, dobutamin): kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda substanserna.
- sympatomimetika som aktiverar både alfa- och beta-adrenoceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): Kombination med bisoprolol kan avslöja alfa-adrenoceptor-förmedlade vasokonstriktoreffekter av dessa läkemedel och leda till höjning av blodtryck och förvärrande av claudicatio intermittens. Dessa interaktioner anses vara mera sannolika med icke-selektiva betablockerare.
- tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner samt andra antihypertensiva läkemedel och organiska nitrater: Ökad blodtryckssänkande effekt.
- baklofen: Ökad blodtryckssänkande effekt.
- amifostin: Ökad blodtryckssänkande effekt.
- samtidig användning med antihypertensiva läkemedel liksom med andra läkemedel som kan sänka blodtrycket kan öka risken för hypotoni.

Kombinationer som kräver särskilt övervägande:

- meflokin: Ökad risk för bradykardi.
- kortikosteroider: Nedsatt antihypertensiv effekt på grund av vatten- och natriumretention.

4.6 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 placenta, vilket har förknippats med hämmad tillväxt, intrauterin fosterdöd och missfall eller för tidig födsel. Biverkningar (t.ex. hypoglykemi och bradykardi) kan förekomma hos fostret och det nyfödda barnet. Om behandling med betareceptorblockerare är nödvändig, är beta₁-selektiva adrenoreceptorblockerare att föredra.

Bisoprolol bör användas under graviditet endast då behandlingen är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig, skall placentablodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Alternativ behandling bör övervägas ifall graviditeten eller fostret påverkas negativt. Det nyfödda barnet ska övervakas noga. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer i allmänhet inom de första 3 dagarna.

Amning:

Det är inte känt om bisoprolol går över i modersmjölk. Amning rekommenderas därför inte under behandling med bisoprolol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I en studie på patienter med kranskärslsjukdom påverkade bisoprolol inte körförmågan. På grund av individuella variationer i reaktioner på läkemedlet kan dock förmågan att framföra fordon eller använda maskiner försämrast. Detta bör beaktas i synnerhet då behandlingen inleds, i samband med förändringar i medicinering samt vid alkoholintag.

4.8 Biverkningar

Biverkningar har klassificerats enligt följande frekvenser:

- 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)

Immunsystemet:

- Sällsynta: allergisk rinit, uppkomst av antinukleära antikroppar med exceptionella kliniska symtom, såsom lupussyndrom, som försvinner då behandlingen avslutas

Metabolism och nutrition:

- Sällsynta: förhöjda triglyceridvärden, hypoglykemi

Psykiska störningar:

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

Centrala och perifera nervsystemet:

- Vanliga: trötthet, utmattning, yrsel, huvudvärk (i synnerhet då behandlingen inleds; biverkningarna är i allmänhet lindriga och försvinner ofta inom 1-2 veckor)
- Sällsynta: synkope

Ögon:

- Sällsynta: minskat tårflöde (bör tas i beaktande om patienten använder kontaktlinser)
- Mycket sällsynta: konjunktivit

Öron och balansorgan:

- Sällsynta: nedsatt hörsel

Hjärtat:

- Mindre vanliga: bradykardi, AV-överledningsstörningar (långsam AV-överledning eller ökning av existerande AV-block), försämring av existerande hjärtsvikt

Blodkärl:

- Vanliga: köldkänsla eller domning av extremiteterna, Raynauds syndrom, förvärrande av

- existerande claudicatio intermittens
- Mindre vanliga: ortostatisk hypotension

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

- Mindre vanliga: bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller som tidigare har haft obstruktiv luftvägssjukdom
- Sällsynta: allergisk rinit

Magtarmkanalen:

- Vanliga: mag-tarmbesvär som illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och förstoppning

Lever och gallvägar:

- Sällsynta: hepatit

Hud och subkutan vävnad:

- Sällsynta: överkänslighetsreaktioner (klåda, rodnad, utslag)
- Mycket sällsynta: betablockerare kan provocera eller försämra psoriasis eller inducera psoriasisliknande utslag, alopeci

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

- Mindre vanliga: muskelsvaghet och kramper, artralgi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

- Sällsynta: potensstörningar

Allmänna symtom:

- Vanliga: trötthet (uppträder framförallt i början av behandlingen, symtomen är vanligen milda och försvinner oftast inom 1 till 2 veckor).
- Mindre vanliga: asteni

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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom:

De vanligaste symtomen att vänta vid överdosering av betablockerare är bradykardi, hypotension, bronkospasm, akut hjärtsvikt och hypoglykemi. Det finns en stor interindividuell variation i känsligheten för en hög dos av bisoprolol och patienter med hjärtinsufficiens är troligtvis mycket känsliga.

Behandling:

Vid överdosering skall bisoprololbehandlingen avbrytas och stödjande och symptomatisk behandling inledas. Absorption av bisoprolol i magtarmkanalen bör reduceras; magpumpning eller administration

av adsorbenter (t ex aktivt kol) och laxerande preparat (t ex natriumsulfat) kan användas. Begränsade data tyder på att bisoprolol knappast är dialyserbar.

Andning skall övervakas och respiratorbehandling inledas vid behov.

Bronkospasm ska behandlas med bronkodilaterare, såsom isoprenalin eller beta₂-sympatomimetika.

Kardiovaskulära komplikationer bör behandlas symtomatiskt. AV-block (andra eller tredje graden) kräver noggrann övervakning och bör behandlas med isoprenalininfusion eller insättning av transvenös pacemaker.

Vid bradykardi kan atropin (eller M-metylatropin) ges intravenöst. Blodtrycksfall eller chock bör behandlas med plasmasubstitution och vasopressorer. Hypoglykemi kan behandlas med intravenöst glukos.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva beta-receptorblockerare

ATC-kod: C07AB07

Bisoprolol är en potent, i hög grad beta₁-sektiv adrenoceptorblockerare utan egen sympatomimetisk effekt. I likhet med andra betablockerare är verkningsmekanismen vid hypertension oklar. Det är dock känt att bisoprolol sänker plasmareninaktiviteten märkbart.

Hos patienter med angina pectoris leder beta-receptorblockad till minskad hjärtaktivitet och därmed nedsatt behov av syre.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bisoprolol absorberas nästan fullständigt från magtarmkanalen. Tillsammans med en mycket liten första passage-effekt i levern leder detta till hög biotillgänglighet på cirka 90 %.

Plasmaproteinbindning av bisoprolol är ungefär 30 %. Distributionsvolymen är 3,5 l/kg. Total clearance är cirka 15 l/timme.

Halveringstiden (10-12 timmar) resulterar i en effekt som varar 24 timmar efter en daglig dos.

Bisoprolol utsöndras ur kroppen via två vägar: 50 % metaboliseras av levern till inaktiva metaboliter, som sedan utsöndras via njurarna. Resterande 50 % utsöndras via njurarna i ometaboliserad form.

Eftersom elimineringen sker både i njurarna och i levern, krävs ingen dosjustering för patienter med försämrad leverfunktion eller njursvikt. Kinetiken för bisoprolol är linjär och oberoende av ålder.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III) är plasmanivåerna av bisoprolol högre och halveringstiden längre 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.

Det finns begränsat med data gällande barn, och en lämplig doseringsregim har inte fastställts.

Användning av bisoprolol hos barn kan således inte rekommenderas.

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

Kalciumvätefosfatdihydrat

magnesiumstearat,

mikrokristallin cellulosa

Bisoprolol Vitabalans 10 mg:
gul järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 mg: 4 år
10 mg: 5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tabletter (PVC/Al- eller PVC/PVdC/Al-blister).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitabalans Oy, Varastokatu 8, 13500 Hämeenlinna, Finland

Tel: +358 (3) 615 600

Fax: +358 (3) 618 3130

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bisoprolol Vitabalans 5 mg: 24420

Bisoprolol Vitabalans 10 mg: 24421

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-10-17/2011-05-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-15