

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol Zentiva 1,25 mg tabletter
Bisoprolol Zentiva 2,5 mg tabletter
Bisoprolol Zentiva 5 mg tabletter
Bisoprolol Zentiva 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bisoprolol Zentiva 1,25 mg tabletter: Varje tablett innehåller 1,25 mg bisoprololfumarat.
Bisoprolol Zentiva 2,5 mg tabletter: Varje tablett innehåller 2,5 mg bisoprololfumarat.
Bisoprolol Zentiva 5 mg tabletter: Varje tablett innehåller 5 mg bisoprololfumarat.
Bisoprolol Zentiva 10 mg tabletter: Varje tablett innehåller 10 mg bisoprololfumarat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Bisoprolol Zentiva 1,25 mg tabletter:
Vita runda tabletter med prägling 1,25 och diameter 6 mm $\pm$ 0,3 mm.
Bisoprolol Zentiva 2,5 mg tabletter:
Vita runda tabletter med prägling 2,5, brytskåra och diameter 6 mm $\pm$ 0,3 mm. Brytskåran är inte avsedd för att dela tabletten.
Bisoprolol Zentiva 5 mg tabletter:
Gulaktiga till ljusgula runda tabletter med prägling 5, brytskåra och med färgade prickar som är slumpmässigt fördelade och diameter 6 mm $\pm$ 0,3 mm. Brytskåran är inte avsedd för att dela tabletten.
Bisoprolol Zentiva 10 mg tabletter:
Okrafärgade runda tabletter med prägling 10, brytskåra och med färgade prickar som är slumpmässigt fördelade och diameter 6 mm $\pm$ 0,3 mm. Brytskåran är inte avsedd för att dela tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bisoprolol Zentiva är indicerat för 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).

Dessutom är Bisoprolol Zentiva 5 mg och 10 mg indicerade för behandling av hypertoni och ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling av stabil 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 behandling med bisoprolol sätts in.

Rekommendationen är att behandlande läkare är van att behandla kronisk hjärtsvikt.

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

Dosering

Titreringsfas

Behandlingen med bisoprololfumarat vid stabil kronisk hjärtsvikt kräver en titreringsfas.

Behandlingen med bisoprololfumarat ska startas med en gradvis upptitrering enligt följande steg:

- 1,25 mg en gång per dag under en 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 de följande 4 veckorna. Om dosen tolereras väl, öka till
- 7,5 mg en gång per dag under de följande 4 veckorna. Om dosen tolereras väl, öka till
- 10 mg en gång per dag som underhållsbehandling.

Högsta rekommenderade dygnsdosen är 10 mg.

Om Bisoprolol Zentiva 1,25 mg, 3,75 mg eller 7,5 mg inte marknadsförs i ditt land kan doseringarna uppnås med andra tillgängliga bisoprololprodukter.

Andra läkemedel innehållande bisoprolol kan finnas tillgängliga i andra styrkor som kan vara mer lämpliga för vissa doseringar.

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 högsta rekommenderade dosen inte tolereras väl kan en gradvis dosminskning övervägas.

Vid övergående försämring av hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi, rekommenderas omprövning av doseringen av samtidig medicinering. 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.

Njur- eller leverinsufficiens

Det saknas information om bisoprolols farmakokinetik hos patienter med kronisk hjärtsvikt och med nedsatt lever- eller njurfunktion. Upptitrering hos dessa patienter bör därför utföras med extra försiktighet.

Behandling av hypertoni och behandling av ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris)

I allmänhet bör behandlingen börja med små doser och ökas gradvis. Dosering bör anpassas individuellt, i första hand med hänsyn till hjärtfrekvensen och behandlingens framgång.

Dosering

Behandling av hypertoni

Den rekommenderade dosen är 5 mg bisoprololfumarat en gång dagligen.

I mindre svåra fall av hypertoni (diastoliskt blodtryck på upp till 105 mmHg) kan behandling med 2,5 mg en gång dagligen vara tillräcklig med andra läkemedel med lämplig styrka.

Vid behov kan dosen ökas till 10 mg en gång dagligen. Ytterligare dosökningar är motiverade endast i

undantagsfall.

Den högsta rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen.

Behandling av ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris)

Den rekommenderade dosen är 5 mg bisoprololfumarat en gång dagligen.

Vid behov kan dosen ökas till 10 mg en gång dagligen. Ytterligare dosökningar är motiverade endast i undantagsfall.

Den högsta rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen.

Behandlingslängd

Det finns ingen gräns för behandlingens längd. Det beror på typen och svårighetsgraden av symtomen. Behandling med Bisoprolol Zentiva bör ej avslutas plötsligt, särskilt hos patienter med kranskärslssjukdom, eftersom detta kan leda till en akut förvärring av patientens tillstånd. Om det är nödvändigt att avbryta behandlingen, bör dosen minskas gradvis (t.ex. genom att halvera dosen varje vecka).

Njur- eller leverinsufficiens

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt lever- eller njurfunktion krävs normalt ingen dosjustering. Hos patienter med svår njurinsufficiens (kreatinin clearance < 20 ml/min) och hos patienter med svår leverinsufficiens bör dosen ej överstiga 10 mg en gång dagligen. Erfarenheten av användning av bisoprolol hos patienter under dialys är begränsad, det finns dock inga belägg för att doseringsregimen behöver ändras.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet av behandling med bisoprolol hos barn och ungdomar. Användning hos denna patientgrupp kan därför inte rekommenderas.

Administreringssätt

Tabletterna bör tas på morgonen och kan intas med eller utan föda. De ska sväljas med vätska och får inte tuggas. Brytskåran på 2,5 mg 5 mg och 10 mg tabletterna är inte avsedd för delning av tabletten.

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol är kontraindicerat hos 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 i.v. inotrop terapi är nödvändig
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block
- sick-sinus-syndrom
- sinoatriellt block
- symptomatisk bradykardi
- symptomatisk hypotoni
- svår bronkialastma
- allvarliga former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom och Raynauds syndrom
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- metabol acidosis

4.4 Varningar och försiktighet

Gäller alla indikationer

Bisoprolol måste användas med försiktighet hos patienter med hypertoni eller angina pectoris i samband med hjärtsvikt.

Insättning och utsättning av behandling med bisoprolol kräver regelbunden monitorering.

Bisoprololbehandlingen bör inte avbrytas plötsligt om det inte är klart indicerat. Detta gäller särskilt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eftersom det kan leda till en övergående försämring av hjärtsjukdomen.

Bisoprolol måste användas med försiktighet vid:

- diabetes mellitus med stora svängningar i blodglukosvärden då symtom på hypoglykemi kan maskeras.
- strikt fasta
- pågående desensibiliseringsterapi, bisoprolol kan liksom andra beta-blockerare öka både känsligheten för allergener och svårhetsgraden av 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 anestesi

Hos patienter som genomgår allmän narkos minskar beta-blockad förekomsten av arytmier och myokardischemier under induktion och intubation samt postoperativt. För närvarande rekommenderas att beta-blockad behålls perioperativt. Anestesiologen måste vara medveten om beta-blockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel, vilket kan leda till bradyarytmier, försvagning av reflextakykardin 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 (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 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 andra kroniskt obstruktiva lungsjukdomar, vilka kan ge symtom, bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. I enstaka fall kan en ökad luftvägsobstruktion inträffa hos patienter med astma, därför kan dosen av β_2 -stimulerare behöva höjas.

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

Hos patienter med feokromocytom får bisoprolol administreras först efter alfareceptor-blockad.

Behandling med bisoprolol kan dölja symtom på tyreotoxikos.

Kombination av bisoprololfumarat med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, klass I-antiarytmika eller centralverkande antihypertensiva läkemedel rekommenderas generellt inte, för ytterligare information se avsnitt 4.5.

Ytterligare varningar gäller för stabil kronisk hjärtsvikt

Behandlingen av stabil, kronisk hjärtsvikt med bisoprolol måste inledas med en särskild titreringsfas. Det saknas erfarenhet av behandling av hjärtsvikt med bisoprolol hos patienter med följande sjukdomar och tillstånd:

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Gäller alla indikationer

Ej rekommenderad kombination

- 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 beta-blockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.
- centralverkande antihypertensiva läkemedel (t.ex. klonidin, 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 beta-blockerare, kan öka risken för ”rebound hypertoni”.

Försiktighet ska iakttas vid följande kombinationer

- 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 betablockerare (t.ex. timolol, ögondroppar för behandling av glaukom) kan bidra till de systemiska effekterna av bisoprolol.
- Parasympatikomimetiska läkemedel, såsom takrin eller karbakol: Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.
- Insulin och perorala antidiabetesmedel: Ökning av den blodsockersänkande effekten. Blockering av beta-adrenoreceptorer kan dölja symtom av hypoglykemi.
- Narkosmedel: Dämpning av refleks takykardi 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.
- Beta-sympatomimetiska medel (t.ex. isoprenalin, dobutamin, orciprenalin): Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda medlen. Behandlingen av allergiska reaktioner kan kräva ökade adrenalindoser.
- Sympatomimetiska medel som aktiverar både beta- och alfa-adrenoceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels alfa-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 som kan sänka blodtrycket (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan öka risken för hypotoni.

Beakta följande kombinationer

- Meflokin: ökad risk för bradykardi.
- Monoaminoxidashämmare (förutom MAO-B hämmare): förstärkt hypotensiv effekt av beta-blockerare men även risk för hypertensiv kris.

Gäller endast stabil kronisk hjärtsvikt

Ej rekommenderad kombination

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

Gäller endast hypertoni och angina pectoris

Försiktighet ska iakttas vid följande kombinationer

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter vilka kan orsaka skada under graviditeten och/eller på fostret/det nyfödda barnet. I allmänhet minskar beta-receptorblockerare perfusionen genom placentan, vilket kan leda till tillväxthämning, intrauterin fosterdöd och abort eller för tidig förlossning. Biverkningar (t.ex. hypoglykemi och bradykardi) kan uppträda hos fostret och det nyfödda barnet. Om behandling med beta-receptorblockerare är nödvändig, bör beta₁-selektiva adrenoreceptorblockerare användas.

Bisoprolol bör användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig ska det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditeten eller på fostret uppstår ska alternativ behandling övervägas. Det nyfödda barnet ska övervakas noggrant. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer vanligtvis inom de 3 första dagarna.

Amning

Det är inte känt om bisoprolol utsöndras i bröstmjolk hos människa. 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 vad gäller reaktioner på läkemedlet förekomma och förmågan att framföra fordon och använda maskiner möjligen försämrats. Detta ska beaktas särskilt vid behandlingens start och vid förändring av medicineringsliknande i samband med alkoholintag.

4.8 Biverkningar

Tabellerad lista över biverkningar

Följande definitioner gäller för de frekvensangivelser som anges nedan: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

MedDRA organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
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	Hörselnedsättning
Hjärtat	Mycket vanliga	Bradykardi (hos patienter med kronisk hjärtsvikt)
	Vanliga	Förvärrad hjärtsvikt (hos patienter med kronisk hjärtsvikt)
	Mindre vanliga	AV-överledningsstörningar, förvärrad hjärtsvikt (hos patienter med hypertoni eller angina pectoris), bradykardi (hos patienter med hypertoni eller angina pectoris)
Blodkärll	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, beta-blockerare kan provocera eller förvärra psoriasis eller inducera psoriasis-liknande utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelsvaghet och kramper
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Erekttil dysfunktion
Allmänna symtom	Vanliga	Asteni (hos patienter med kronisk hjärtsvikt), trötthet*
	Mindre vanliga	Asteni (hos patienter med hypertoni eller angina pectoris)
Undersökningar	Sällsynta	Förhöjda triglycerider, förhöjda leverenzymmer (ALAT, ASAT)

Gäller endast för hypertoni och angina pectoris

* dessa symtom uppträder framförallt i början av behandlingen, symtomen är vanligen milda och försvinner oftast inom 1 till 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 via (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Vid överdosering (t.ex. en daglig dos på 15 mg istället för 7,5 mg) har tredje gradens AV-block, bradykardi och yrsel rapporterats. Generellt är de mest förväntade tecknen vid överdosering av en betablockerare bradykardi, hypotoni, bronkospasm, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Hittills har ett fåtal fall av överdosering med bisoprolol (maximum 2 000 mg) rapporterats med bradykardi och/eller hypotoni hos patienter med hypertoni och/eller kranskärslsjukdom. Alla patienter tillfrisknade.

Det finns en stor interindividuell variation i känslighet för en enda hög dos av bisoprolol och patienter med hjärtsvikt 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 inträffar ska behandlingen med bisoprolol 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 befogade:

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

Hypotoni: Intravenösa vätskor och kärlsammandragande medel skall ges. Glukagon intravenöst kan övervägas.

AV-block (andra eller tredje graden): Patienterna ska övervakas noggrant och behandlas med isoprenalininfusion eller temporär pacemaker.

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

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

Hypoglykemi: Administrera glukos intravenöst.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva beta-receptorblockerare. 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 dosintervallen.

Bisoprolol har ingen signifikant negativ inotrop effekt.

Bisoprolol når maximal effekt 3-4 timmar efter oral administrering. Den maximala antihypertensiva effekten uppnås i regel efter 2 veckor.

Vid akut administrering till patienter med kranskärslssjukdom utan kronisk hjärtsvikt, minskar bisoprolol hjärtfrekvensen och slagvolymen och därmed hjärtminutvolymen och hjärtats syrekonsumtion. Vid kronisk administrering minskar den initialt höjda perifera resistensen. Bland annat diskuteras undertryckandet av plasmareninaktivitet som en mekanism för den antihypertensiva effekten av betablockerare.

Genom blockad av hjärtats beta₁-receptorer undertrycker bisoprolol sympatoadrenerg aktivitet, detta orsakar sänkning av hjärtfrekvens och slagvolym och minskar därmed hjärtminutvolymen. Som följd minskar den myokardiella syrekonsumtionen vilket är en önskvärd effekt vid angina pectoris med kranskärslssjukdom.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt

Totalt inkluderades 2647 patienter i CIBIS II studien. 83 % (n = 2202) 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 NYHAKlassificering 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 placebogrupper (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antal fatala och invalidiserande strokes under den totala studietiden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogrupper.

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bisoprolol absorberas med en biotillgänglighet på cirka 90 % efter peroral tillförsel.

Absorptionshastigheten är oberoende av födointaget.

First pass-effekten är ≤ 10 %. Detta resulterar i en absolut biotillgänglighet på ca. 90% efter oralt intag.

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

Kinetiken för 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 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

Prekliniska data avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktion

I studier om reproduktionstoxicitet visade sig bisoprolol inte påverka fertiliteten eller reproduktionsbeteendet.

I likhet med andra betablockerare orsakade bisoprolol i höga doser toxiska effekter på modern (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) och hos embryo/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt och tillväxthämning) men var inte teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (PH 102)

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Krospovidon (typ A)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Bisoprolol Zentiva 5 mg tabletter, Bisoprolol Zentiva 10 mg tabletter: gul järnoxid (E172)

Bisoprolol Zentiva 10 mg tabletter: brun järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För produkter förpackade i OPA/Al/PVC100//Al eller OPA/Al/PVC60//Al blister:

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

För produkter förpackade i vit PVC/PVdC//Al-blister:

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Al/PVC100//Al (gäller för alla styrkor) eller OPA/Al/PVC60//Al (gäller endast 1,25 mg) eller PVC/PVdC//Al (gäller alla styrkor förutom 1,25 mg) blister, i pappkartong.

Förpackningsstorlekar:

1,25 mg: 20, 28, 30, 60, 90 eller 100 tabletter

2,5 mg: 15, 28, 30, 60, 90 eller 100 tabletter

5 mg; 10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 90 eller 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy,

102 37 Prag 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1,25 mg: 63960

2,5 mg: 63961

5 mg: 63962

10 mg: 63963

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-05-16/2026-02-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-25