

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Emconcor 5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg bisoprololfumarat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Gulhvit, hjerteformet filmdrasjert tablett med delestrek

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon. Angina pectoris.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne: For begge indikasjonene er anbefalt dose 1 tablett (5 mg) én gang daglig. Hvis det er nødvendig, kan dosen økes til 2 tabletter (10 mg) én gang daglig. Maksimal anbefalt dose er 20 mg én gang daglig. Dosen bør tilpasses individuelt, spesielt i henhold til pulsfrekvens og terapeutiske utfall.

Varighet av behandlingen

Bisoprololbehandling er vanligvis langvarig.

Bisoprololbehandling må ikke avbrytes brått, da det kan føre til en forbigående forverring av tilstanden. Det er spesielt viktig for pasienter med iskemisk hjertesykdom at behandlingen ikke avbrytes brått, ettersom angina-problemet ellers kan forverres med risiko for hjerteinfarkt. Dosen bør reduseres gradvis i løpet av 1-2 uker.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Normalt kreves ingen dosejustering for pasienter med lett til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nyresvikt (kreatininclearance < 20 ml/min) og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør dagsdosen ikke overskride 10 mg bisoprolol. Erfaring med bruk av bisoprolol hos pasienter som gjennomgår dialyse er begrenset. Dosejustering anbefales likevel ikke.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen erfaring fra behandling med bisoprolol hos barn, og behandling kan derfor ikke anbefales til pediatriske pasienter.

Administrasjonsmåte

Bisoprolol bør tas om morgenen og kan tas sammen med mat. Tablettene bør svelges sammen med væske og bør ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

Bisoprolol er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- akutt hjertesvikt eller i perioder med kompensert hjertesvikt der i.v. inotrop behandling er nødvendig
- kardiogent sjokk
- andre- eller tredjegrads AV-blokk (uten pacemaker)
- "sick-sinus"-syndrom
- sinoatriell blokk
- symptomatisk bradykardi
- symptomatisk hypotensjon
- alvorlig bronkial astma
- alvorlige former av perifer okklusiv arteriell sykdom og alvorlige former av Raynauds syndrom
- ubehandlet feokromocytom (se pkt. 4.4.)
- metabolsk acidose

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er spesielt viktig at seponering av bisoprololbehandling ikke brått avsluttes hos pasienter med iskemiske hjertesykdom, unntatt når det er klart indisert, da dette kan føre til forverring av hjerte tilstanden (se pkt. 4.2).

Bisoprolol må brukes med forsiktighet hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris og ledsagende hjertefeil.

Bisoprolol må brukes med forsiktighet ved:

- diabetes mellitus med store svingninger i blodsukkernivået. Symptomer på hypoglykemi (eks. takykardi, palpitasjoner eller svetting) kan maskeres
- streng faste
- pågående desensibiliseringsterapi. Som for andre betablokkere, kan bisoprolol øke både følsomheten overfor allergener og alvorlighetsgraden av anafylaktiske reaksjoner. Adrenalin behandling gir ikke alltid forventet terapeutisk effekt
- førstegrad AV-blokk
- Prinzmetals angina: Tilfeller av koronar vasospasme har blitt observert. Til tross for høy beta₁-selektivitet kan ikke angina-anfall fullstendig ekskluderes når bisoprolol brukes av pasienter med Prinzmetals angina.
- perifer okklusiv arteriesykdom. Intensivering av symptomer kan oppstå, spesielt i begynnelsen av behandlingen

Pasienter med psoriasis eller tidligere historie med psoriasis skal kun gis betablokkere (f.eks. bisoprolol) etter nøye nytte/risiko vurdering.

Symptomer på tyrotoksikose kan maskeres ved behandling med bisoprolol.

Til pasienter med feokromocytom må bisoprolol først gis etter alfa-reseptorblokkade.

Hos pasienter som gjennomgår generell anestesi reduserer betablokkere forekomsten av arytmier og myokardiskemi både under induksjon og intubasjon, samt postoperativt. På det nåværende tidspunkt anbefales det at beta-blokkaden opprettholdes peri-operativt. Anestesilegen må være oppmerksom på beta-blokkaden på grunn av risiko for interaksjoner med andre legemidler, som kan føre til bradarytmier, svekket reflekstakykardi og redusert refleksevne for å kompensere blodtap. Dersom det er nødvendig å seponere behandlingen med betablokkere før operasjon, bør dette gjøres gradvis og avsluttes ca. 48 timer før anestesi.

Selv om kardioselektive (beta1) betablokkere kan ha mindre effekt på lungefunksjonen enn ikke-selektive betablokkere, som for alle betablokkere, bør de ikke brukes hos pasienter med obstruktive luftveissykdommer med mindre tungtveiende kliniske grunner tilsier det. I slike tilfeller må bisoprolol brukes med forsiktighet. Hos pasienter med obstruktiv lungesykdom skal behandling med bisoprolol påbegynnes ved lavest mulig dose og pasienter bør kontrolleres nøye for nye symptomer (dyspne, treningsintoleranse, hoste).

Ved bronkial astma eller annen kronisk obstruktiv lungesykdom som kan gi symptomer, bør bronkodilerende behandling gis samtidig. I enkelte tilfeller kan økt motstand i luftveiene hos astmapasienter kunne kreve økning av beta₂-stimulantdosen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke anbefalte kombinasjoner

Kalsiumantagonister som verapamil og i mindre grad diltiazem:

Negativ innflytelse på kontraktilitet og atrioventrikulær overledning. Intravenøs administrasjon av verapamil hos pasienter på betablokkbehandling kan føre til inngående hypotensjon og atrioventrikulær blokk.

Antihypertensiva, sentralt virkende (f.eks. klonidin metyldopa, moksonodin, rilmenidin):

Samtidig bruk av sentralt virkende antihypertensiva kan redusere den sentrale tonus ytterligere og kan føre til reduksjon i hjerterefrekvens og hjerte minuttvolum og vasodilatasjon. Brå seponering, spesielt før opphør av betablokkade, kan øke risikoen for "rebound hypertensjon".

Kombinasjoner som bør brukes med forsiktighet

Antiarytmika, klasse I (f.eks. kinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flakainid, propafenon):

Effekt på atrioventrikulær overledningstid kan forsterkes og den negative inotrope effekten kan øke.

Kalsiumantagonister av dihydropyridintypen (f.eks. felodipin og amlodipin):

Samtidig bruk kan øke risikoen for hypotensjon, og økt risiko for en ytterligere forverring av ventrikkelpumpefunksjonen hos pasienter med hjertesvikt kan ikke utelukkes.

Antiarytmika, klasse III (f.eks. amiodaron):

Effekt på atrioventrikulær overledningstid kan forsterkes.

Parasympatikomimetika:

Samtidig bruk kan øke den atrioventrikulære overledningstiden og risikoen for bradykardi.

Topikale betablokkere (f.eks. øyedråper til glaukombehandling) kan bidra til de systemiske effektene av bisoprolol.

Insulin og orale antidiabetika:

Økt blodsukkersenkende effekt. Blokkade av beta-adrenoreseptorer kan maskere symptomer på hypoglykemi.

Anestetika:

Svekkelse av reflekstakykardi og økt risiko for hypotensjon (for ytterligere informasjon om generell anestesi, se pkt. 4.4).

Digitalisglykosider:

Redusert hjerterefrekvens, økt atrioventrikulær overledningstid.

Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs):

NSAIDs kan redusere den hypotensive effekten av bisoprolol.

Beta-sympatomimetika (f.eks. isoprenalin, dobutamin):

Kombinasjon med bisoprolol kan redusere effekten av begge legemidlene.

Sympatomimetika som aktiverer både beta- og alfa-adrenoreseptorer (f.eks. noradrenalin, adrenalin):

Kombinasjon med bisoprolol kan avdekke disse midlenes alfa-adenoreseptor-medierte vasokonstriksjonseffekter og føre til en blodtrykksøkning og forverret claudicatio intermittens. Slike interaksjoner synes å være mer sannsynlig med ikke-selektive betablokkere.

Samtidig bruk av antihypertensiva i tillegg til andre legemidler som har blodtryksreduserende potensiale (f.eks. trisykliske antidepressiva, barbiturater, fenotiaziner) kan øke risikoen for hypotensjon.

Kombinasjoner som må overveies

Meflokin:

Økt risiko for bradykardi.

Monoaminooksidase-hemmere (unntatt MAO-B-hemmere):

Forsterket hypotensiv effekt av betablokkere, men også risiko for hypertensiv krise.

Rifampicin:

Svak reduksjon av halveringstiden til bisoprolol, mulig på grunn av induksjon av hepatiske legemiddelmetaboliserende enzymer. Normalt er det ikke nødvendig å justere dosen.

Ergotimin derivater:

Eksaserbasjon av perifere sirkulasjonsforstyrrelser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiske effekter som kan forårsake skadelige effekter under graviditet og/eller på foster/nyfødt barn. Generelt gir betablokkade redusert placentaperfusjon, hvilket kan gi vekstretardasjon, fosterdød, abort eller for tidlig fødsel. Bivirkninger (f.eks. hypoglykemi og bradykardi) kan opptre hos foster og nyfødt barn. Dersom behandling med beta-adrenoreseptorblokkere er nødvendig, er beta-1-selektive adrenoreseptorblokkere å foretrekke. Bisoprolol er ikke anbefalt under graviditet med mindre behandling er absolutt nødvendig. Hvis behandling med bisoprolol anses nødvendig, må placentafunksjon og fosterets vekst overvåkes. Hvis uønskede effekter på graviditet eller foster oppstår skal alternativ behandling vurderes. Det nyfødte barnet må overvåkes nøye. Symptomer på hypoglykemi og bradykardi opptrer vanligvis i løpet av de første 3 dagene.

Amming

Det foreligger ingen data på hvor mye av bisoprolol som går over i morsmelk eller sikkerheten av bisoprololeksponering hos barn. Bisoprolol er derfor ikke anbefalt under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I en studie på pasienter med koronar hjertesykdom påvirket ikke bisoprolol evnen til å kjøre bil. Imidlertid er det individuelle variasjoner i reaksjonen på legemidlet, og evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner kan muligens påvirkes. Dette skal tas i betraktning spesielt ved behandlingsstart, ved eventuell endring av behandlingen eller i forbindelse med inntak av alkohol.

4.8 Bivirkninger

Følgende definisjoner brukes for frekvensteminologi:

Vanlige($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Undersøkelser

Sjeldne: Økning av triglyserider, økning av leverenzymer (ALAT, ASAT)

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: AV-overledningsforstyrrelser, forverring av tidligere eksisterende hjertesvikt, bradykardi

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet*, hodepine*

Sjeldne: Besvimelse

Øyesykdommer

Sjeldne: Redusert tåreproduksjon (må vurderes ved bruk av kontaktlinser)

Svært sjeldne: Konjunktivitt

Sykdommer i øre-og labyrint

Sjeldne: Nedsatt hørsel

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Bronkospasme hos pasienter med bronkial astma eller tidligere obstruktiv luftveislidelse

Sjeldne: Allergisk rhinitt

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Gastrointestinale plager som kvalme, brekninger, diaré, konstipasjon

Hud -og underhudssykdommer

Sjeldne: Overfølsomhetsreaksjoner (kløe, rødme, utslett og angioødem)

Svært sjeldne: Betablokkere kan provosere eller forverre psoriasis eller indusere psoriasisliknende utslett. Alopeci

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Muskelsvakhet, muskelkramper

Karsykdommer

Vanlige: Følelse av kulde eller nummenhet i ekstremitetene, hypotensjon spesielt hos pasienter med hjertesvikt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Asteni (pasienter med kronisk hjertesvikt), tretthet*

Mindre vanlige: Asteni (hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris)

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: Hepatitt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne: Erektile dysfunksjoner

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: Depresjon, søvnforstyrrelse

Sjeldne: Mareritt, halusinasjoner

*Disse symptomene opptrer spesielt i begynnelsen av behandlingen. De er vanligvis milde og forsvinner som regel i løpet av 1-2 uker.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

De vanligste symptomer som kan forventes ved overdosering av betablokkere er bradykardi, hypotensjon, bronkospasme, akutt hjerteinsuffisiens og hypoglykemi. Det er begrenset erfaring med overdosering, bare et fåtall tilfeller av overdosering med bisoprolol rapportert. Bradykardi og/eller hypotensjon er notert. Alle pasientene er restituert. Det er en stor interindividuell variasjon i følsomheten for en høy enkeltdose bisoprolol og pasienter med hjertefeil er sannsynligvis svært sensitive.

Behandling

Dersom overdosering forekommer skal bisoprololbehandlingen avbrytes og støttende og symptomatisk behandling gis.

Basert på forventet farmakologisk virkning og anbefalinger for andre betablokkere, bør følgende generelle tiltak vurderes hvis de er klinisk begrunnet.

Bradykardi: Gi atropin intravenøst. Ved utilstrekkelig svar kan isoprenalin eller et annet middel med positive kronotrope egenskaper gis med forsiktighet. Behandling med temporær pacemaker kan være nødvendig.

Hypotensjon: Administrering av intravenøs væsketilførsel og vasokonstringerende middel. Intravenøs tilførsel av glukagon kan være nyttig.

AV-blokk (andre.- eller tredjegrad): Pasienten bør overvåkes nøye og behandles med isoprenalininfusjon eller med midlertidig innsetting av pacemaker.

Akutt forverring av hjertesvikt: Intravenøs administrasjon av diuretika, inotrope midler, vasodilatoriske midler.

Bronkospasmer: Gi bronkodilatorerende terapi som isoprenalin, beta₂-sympatikomimetiske legemidler og/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Administrering av intravenøs glukose.

Begrensede data tyder på at bisoprolol neppe er dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betablokkere, selektive, ATC-kode: C07AB07

Virkningsmekanisme

Bisoprolol er i høy grad en β_1 -selektiv adrenoreseptorblokker, uten egenstimulerende og relevant membranstabiliserende effekt. Den viser kun svak affinitet til β_2 -reseptorer i glatt muskulatur i bronkier og blodårer, samt β_2 -reseptorer involvert i metabolsk regulering. Derfor forventes bisoprolol i liten grad å påvirke luftveismotstand og β_2 -medierte metabolske effekter. β_1 -selektiviteten hos bisoprolol strekker seg utover det terapeutiske doseringsintervallet.

Betareseptorblokkere har negativ inotrop og kronotrop effekt.

Bisoprolol oppnår maksimal effekt 3-4 timer etter oral administrasjon.

Den maksimale antihypertensive effekten oppnås som regel etter 2 uker.

Ved akutt administrasjon hos pasienter med koronar hjertesykdom uten kronisk hjertesvikt, reduserer bisoprolol hjerterefrekvens og slagvolum, og dermed hjerterminuttvolum og oksygenforbruk. Ved kronisk administrasjon reduseres den initialt forhøyede perifere resistansen.

Bisoprolol senker responsen til den sympatoadrenerge aktiviteten gjennom blokkade av betareseptorer i hjertet. Dette medfører en reduksjon i hjerterefrekvens og kontraktilitet, og dermed redusert myokardialt oksygenforbruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bisoprolol absorberes nesten fullstendig med en biotilgjengelighet på ca. 90 % etter peroral tilførsel.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er 3,5 l/kg. Plasmaproteinbindingsgraden for bisoprolol er ca. 30 %.

Biotransformasjon og eliminasjon

Bisoprolol utskilles fra kroppen på to like effektive clearance måter: 50 % metaboliseres i lever til inaktive metabolitter og utskilles deretter via nyrene. De resterende 50 % utskilles uforandret gjennom nyrene. Siden eliminasjonen finner sted via lever og nyrer i samme grad, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild eller moderat nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Total clearance er ca. 15 l/time. Halveringstid i plasma er 10-12 timer, og gir 24 timers effekt ved dosering en gang daglig.

Linearitet

Bisoprololkinetikken er lineær og uavhengig av alder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Som for andre betablokkere, viste bisoprolol toksiske effekter på mordyret ved høye doser (reduert matinntak og reduert kroppsvekt) og hos embryo/foster (økt antall resorpsjoner, reduert fødselsvekt og veksthemming, fysisk utviklingshemming), men har ikke vist teratogen effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Silika kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Krysspovidon

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Maisstivelse

Kalsiumhydrogenfosfat vannfri

Filmdrasjering:

Gul jernoksid (E172)

Dimetikon

Makrogol 400

Titandioksid (E171)

Hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av polyvinylkloridfilm (PVC) og aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser: 30 eller 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck AB

Postboks 3033

169 03 Solna

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

02-1326

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. august 2002

Dato for siste fornyelse: 8. august 2007

10. OPPDATERINGSDATO

02.12.2020