

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Bisoprolol Zentiva 1,25 mg tabletter: Hver tablett inneholder 1,25 mg bisoprololfumarat.
Bisoprolol Zentiva 2,5 mg tabletter: Hver tablett inneholder 2,5 mg bisoprololfumarat.
Bisoprolol Zentiva 5 mg tabletter: Hver tablett inneholder 5 mg bisoprololfumarat.
Bisoprolol Zentiva 10 mg tabletter: Hver tablett inneholder 10 mg bisoprololfumarat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Bisoprolol Zentiva 1,25 mg tabletter: Hvite runde tabletter med pregning 1,25 og diameter på 6 mm ± 0,3 mm.

Bisoprolol Zentiva 2,5 mg tabletter: Hvite runde tabletter med pregning 2,5, delestrek og diameter på 6 mm ± 0,3 mm. Delestreken er ikke ment for å dele tablett.

Bisoprolol Zentiva 5 mg tabletter: Gult til lyst gule runde tabletter med pregning 5, delestrek og med tilfeldig fordelte flekker av fargestoffer og diameter på 6 mm ± 0,3 mm. Delestreken er ikke ment for å dele tablett.

Bisoprolol Zentiva 10 mg tabletter: Okker-runde tabletter med pregning 10, delestrek og med tilfeldig fordelt fargestoff og diameter på 6 mm ± 0,3 mm. Delestreken er ikke ment for å dele tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bisoprolol Zentiva er indisert for behandling av stabil, kronisk hjertesvikt med nedsatt systolisk funksjon i venstre ventrikel som tillegg til ACE-hemmere og diuretika, samt eventuelt hjerteglykosider (se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon).

I tillegg er Bisoprolol Zentiva 5 mg og 10 mg indikert for behandling av hypertensjon og iskemisk hjertesykdom (angina pectoris).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling av stabil, kronisk hjertesvikt

Standard behandling av stabil, kronisk hjertesvikt består av en ACE-hemmer (eller en angiotensinreseptorblokker i tilfeller med intoleranse overfor ACE-hemmere), en betablokker, diuretika samt eventuelt hjerteglykosider. Pasienten må være stabil (uten akutt hjertesvikt) før behandling med bisoprolol igangsettes.

Det anbefales at behandlende lege har erfaring fra behandling av kronisk hjertesvikt.

Forbigående forverring av hjertesvikt, hypotensjon eller bradykardi kan oppstå i løpet av og etter titreringsperioden.

Dosering

Titreringsfase:

Behandling av stabil, kronisk hjertesvikt med bisoprolol må startes med en titreringsfase.

Behandling med bisoprolol skal startes med en gradvis opptitrering i følgende trinn:

- 1,25 mg én gang daglig i 1 uke, som hvis godt tolerert, kan økes til
- 2,5 mg én gang daglig i ytterligere 1 uke, som hvis godt tolerert, kan økes til
- 3,75 mg én gang daglig i ytterligere 1 uke, som hvis godt tolerert, kan økes til
- 5 mg én gang daglig i de 4 påfølgende ukene, som hvis godt tolerert, kan økes til
- 7,5 mg én gang daglig i de 4 påfølgende ukene, som hvis godt tolerert, kan økes til
- 10 mg én gang daglig som vedlikeholdsbehandling.

Maksimal anbefalt dose er 10 mg én gang daglig.

Hvis Bisoprolol Zentiva 1,25 mg, 3,75 mg eller 7,5 mg ikke er markedsført i ditt land, kan dosene oppnås med andre tilgjengelige bisoprololprodukter.

Det anbefales tett overvåking av vitale funksjoner (hjerterefrekvens, blodtrykk) og symptomer på forverring av hjertesvikten i løpet av titreringsfasen. Symptomer kan allerede oppstå i løpet av den første dagen etter initiering av behandling.

Modifisering av behandlingen

Hvis maksimal anbefalt dose ikke tolereres godt, bør en gradvis dosereduksjon vurderes.

I tilfeller med forbigående forverring av hjertesvikt, hypotensjon eller bradykardi anbefales det å revurdere dosen av legemidlet som administreres samtidig. Det kan også være nødvendig å redusere dosen av bisoprolol eller stanse behandlingen midlertidig.

Gjenopptak og/eller opptitrering av bisoprolol bør alltid vurderes når pasienten er stabil igjen.

Hvis seponering vurderes, anbefales en gradvis dosereduksjon, siden brå seponering kan føre til akutt forverring av pasientens tilstand.

Behandling av stabil kronisk hjertesvikt med bisoprolol er generelt en langtidsbehandling.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det finnes ingen informasjon om farmakokinetikken til bisoprolol hos pasienter med kronisk hjertesvikt og med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Opptitrering av dosen i disse gruppene bør derfor skje med ekstra forsiktighet.

Behandling av hypertensjon og behandling av iskemisk hjertesykdom (angina pectoris)

Generelt bør behandlingen starte med små doser og økes gradvis. Dosering bør bestemmes individuelt, hovedsakelig med tanke på hjerterefrekvensen og behandlingens suksess.

Dosering

Behandling av hypertensjon

Den anbefalte dosen er 5 mg bisoprololfumarat én gang daglig. I mindre alvorlige tilfeller av hypertensjon (diastolisk blodtrykk opptil 105 mmHg) kan behandling med 2,5 mg én gang daglig være tilstrekkelig, ved bruk av andre legemidler med passende styrke.

Om nødvendig kan dosen økes til 10 mg én gang daglig. Ytterligere doseøkninger er kun berettiget i unntakstilfeller.

Maksimalt anbefalt dose er 20 mg én gang daglig.

Behandling av iskemisk hjertesykdom (angina pectoris)

Den anbefalte dosen er 5 mg bisoprololfumarat én gang daglig. Om nødvendig kan dosen økes til 10 mg én gang daglig. Ytterligere doseøkninger er kun berettiget i unntakstilfeller.

Maksimalt anbefalt dose er 20 mg én gang daglig.

Administrasjonens varighet

Det finnes ingen begrensning på varigheten av administreringen. Det avhenger av typen og alvorlighetsgraden av symptomene.

Behandlingen med Bisoprolol Zentiva må ikke seponeres brått siden dette kan føre til en akutt forverring av tilstanden. Dette gjelder spesielt for pasienter med iskemisk hjertesykdom. Hvis det er nødvendig å avbryte behandlingen, bør dosen reduseres gradvis (f.eks. ved å halvere dosen hver uke).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon av mild til moderat alvorlighetsgrad, er dosejustering normalt ikke nødvendig. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 20 ml/min) og hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales det at en daglig dose på 10 mg ikke overskrides..

Erfaring med bruk av bisoprolol ved dialysepasienter er begrenset. Men det er ingen bevis for at doseringsregimet må endres.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Det foreligger ingen erfaring med bisoprolol hos barn og ungdom, og legemidlet kan derfor ikke anbefales for denne pasientgruppen.

Administrasjonsmåte

Bisoprolol Zentiva tabletter bør tas om morgenen og kan tas sammen med eller uten mat. De bør svelges med væske og skal ikke tygges. Delestreken er ikke ment for å dele tablett.

4.3 Kontraindikasjoner

Bisoprolol er kontraindisert ved:

- overfølsomhet overfor bisoprololfumarat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- akutt hjertesvikt eller under episoder av dekompensert hjertesvikt som krever intravenøs inotrop behandling
- kardiogent sjokk
- AV-blokk av annen eller tredje grad
- syk-sinus-syndrom
- sinoatrialt blokk
- symptomatisk bradykardi
- symptomatisk hypotensjon
- alvorlig bronkial astma
- alvorlige former for perifer arteriell okklusiv sykdom eller alvorlige former for Raynauds syndrom
- ubehandlet feokromocytom (se pkt. 4.4)
- metabolsk acidose

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gjelder alle indikasjoner

Bisoprolol må brukes med forsiktighet hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris og medfølgende hjertesvikt.

Initiering og seponering av behandling med bisoprolol nødvendiggjør regelmessig overvåking.

Hos pasienter med iskemisk hjertesykdom er det spesielt viktig at behandlingen med bisoprolol ikke seponeres brått med mindre det er gitt klar beskjed om dette. Grunnen er at dette kan føre til kortvarig forverring av hjertelidelsen.

Bisoprolol Zentiva må brukes med forsiktighet ved

- diabetes mellitus med store fluktuasjoner i blodsukkerverdier. Symptomer på hypoglykemi kan maskeres.
- streng faste.
- pågående desensitiseringsbehandling. I likhet med andre betablokkere kan bisoprolol øke både

følsomheten overfor allergener og alvorlighetsgraden for anafylaktiske reaksjoner.

Adrenalinbehandling vil ikke nødvendigvis alltid gi forventet terapeutisk effekt.

- førstegrad AV-blokk
- prinzmets 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 arteriell okklusiv sykdom. Forverring av symptomer kan forkomme, spesielt ved start av behandlingen.

Generell anestesi

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 bronkodilaterende behandling gis samtidig. I enkelte tilfeller kan økt motstand i luftveiene hos astmapasienter kunne kreve økning av beta₂-stimulanter.

Pasienter med psoriasis eller med psoriasis i anamnesen skal kun gis betablokkere (f.eks. bisoprolol) etter grundig vurdering av nytte/risiko.

Til pasienter med feokromocytom må bisoprolol først gis etter alfareseptorblokkade.

Under behandling med bisoprolol kan symptomer på tyreotoksikose maskeres.

Å kombinere bisoprolol med kalsiumantagonister av verapamil- eller diltiazemtypen, klasse I-antiarytmika eller sentraltvirkende antihypertensive legemidler anbefales generelt ikke (se pkt. 4.5).

Ytterligere advarsler som gjelder for stabil kronisk hjertesvikt

Behandlingen av stabil, kronisk hjertesvikt med bisoprolol må innledes med en spesiell titreringsfase. Det finnes ingen terapeutisk erfaring fra behandling med bisoprolol ved hjertesvikt hos pasienter med følgende sykdommer og tilstander:

- insulinavhengig diabetes mellitus (type I)
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- restriktiv kardiomyopati
- kongenital hjertesykdom
- hemodynamisk signifikant organisk klaffesykdom
- myokardinfarkt i løpet av de siste 3 måneder

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Gjelder alle indikasjoner

Kombinasjoner som ikke anbefales

- Kalsiumantagonister av verapamiltypen og i mindre grad diltiazemtypen: Negativ innflytelse på kontraktilitet og atrioventrikulær overledning. Intravenøs administrering av verapamil hos pasienter som behandles med betablokkere kan forårsake uttalt hypotensjon og atrioventrikulær blokk.
- Sentralt virkende antihypertensiva som klonidin og andre (f.eks. metyldopa, moksonidin,

rilmenidin): Samtidig bruk av sentralt virkende antihypertensiva kan forverre hjertesvikt på grunn av redusert sentral sympatisk tonus (redusert hjerterefrekvens og slagvolum, vasodilatasjon). Brå seponering, særlig før seponering av betablokkere, kan gi økt risiko for "rebound"-hypertensjon.

Kombinasjoner som bør brukes med forsiktighet

- Kalsiumantagonister av dihydropyridintypen, f.eks. felodipin og amlodipin: Samtidig bruk kan øke risikoen for hypotensjon, og økt risiko for ytterligere reduksjon i ventrikulær pumpefunksjon hos pasienter med hjertesvikt kan ikke utelukkes.
- Klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron): Effekten på atrioventrikulær overledningstid kan forsterkes.
- Topiske betablokkere (f.eks. timolol øyedråper for behandling av glaukom) kan forsterke de systemiske effektene av bisoprolol.
- Parasympatomimetiske midler (f.eks. takrin eller karbakol): Samtidig bruk kan øke den atrioventrikulære overledningstiden og risikoen for bradykardi.
- Insulin og perorale antidiabetika: Økt blodsukkersenkende effekt. Blokkade av beta-adrenoseptorer kan maskere symptomer på hypoglykemi.
- Anestesimidler: Svekket refleksstakykardi og økt risiko for hypotensjon (se også pkt. 4.4 for mer informasjon om generell anestesi).
- Digitalisglykosider: Nedsatt hjerterefrekvens, økt atrioventrikulær overledningstid.
- Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs): NSAIDs kan redusere den blodtrykkssenkende virkningen av bisoprolol.
- β -sympatomimetika (f.eks. isoprenalin, dobutamin, og orciprenalin): Kombinasjon med bisoprolol kan redusere effekten av begge legemidlene. Behandling av allergiske reaksjoner kan kreve økte doser adrenalin.
- Sympatomimetika som aktiverer både α - og β -adrenoseptorer (f.eks. noradrenalin, adrenalin): Kombinasjon med bisoprolol kan avmaskere de α -adrenoseptormedierede vasokonstriktoreffektene av disse midlene og medføre økt blodtrykk og forsterket intermitterende klaudikasjon. Disse interaksjonene antas å være mer sannsynlige med ikke-selektive betablokkere.
- Bruk sammen med blodtrykkssenkende midler samt andre legemidler med blodtrykkssenkende potensiale (f.eks. trisykliske antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan gi økt risiko for hypotensjon.

Kombinasjoner som må vurderes

- Meflokin: økt risiko for bradykardi
- Monoaminoksidasehemmere (unntatt MAO-B-hemmere): Økt blodtrykkssenkende effekt av betablokkerne, men også risiko for hypertensiv krise.

Gjelder stabil kronisk hjertesvikt

Kombinasjoner som ikke anbefales

- Klasse I-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon): Effekten på atrioventrikulær overledningstid kan bli forsterket og den negative inotrope effekten kan øke.

Gjelder hypertensjon og iskemisk hjertesykdom (angina pectoris)

Kombinasjoner som bør brukes med forsiktighet

- Klasse I-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon): Effekten på atrioventrikulær overledningstid kan bli forsterket og den negative inotrope effekten kan øke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiske effekter som kan forårsake skader under graviditet og/eller hos foster / nyfødt barn. Generelt gir betaadrenoseptorblokkere redusert placentaperfusjon, noe som har vært forbundet med veksthemming, fosterdødsfall, abort eller for tidlig fødsel. Bivirkninger (f.eks. hypoglykemi og bradykardi) kan opptre hos foster og nyfødte. Hvis behandling med

betaadrenoseptorblokkere er nødvendig, er beta₁-selektive adrenoseptorblokkerende midler å foretrekke.

Bisoprolol anbefales ikke ved graviditet med mindre dette helt klart er nødvendig. Hvis behandling med bisoprolol anses som nødvendig, anbefales overvåking av den uteroplacentale blodflyten og fosterets vekst. Hvis skadelige effekter på graviditeten eller fosteret oppstår, anbefales vurdering av alternativ behandling. Det nyfødte barnet må overvåkes nøye. Symptomer på hypoglykemi og bradykardi opptrer vanligvis i løpet av de første 3 dagene.

Amming

Det er ukjent om bisoprolol går over i morsmelk. Amming anbefales derfor ikke ved behandling med bisoprolol.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I en studie av pasienter med koronar hjertesykdom hadde bisoprolol ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil. Avhengig av den individuelle pasientens respons, kan evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner bli nedsatt. Dette må spesielt tas i betraktning i begynnelsen av behandlingen, ved endringer i medisineringsregime eller i forbindelse med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Tabellert liste over bivirkninger

Følgende definisjoner brukes for å angi bivirkningenes frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), 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).

MedDRA systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	søvnvansker, depresjon
	Sjeldne	mareritt, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	svimmelhet*, hodepine*
	Sjeldne	synkope
Øyesykdommer	Sjeldne	nedsatt tåreproduksjon (tas i betraktning hvis pasienten bruker kontaktlinser)
	Svært sjeldne	konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	Sjeldne	hørselslidelser
Hjertesykdommer	Svært vanlige	bradykardi (hos pasienter med kronisk hjertesvikt)
	Vanlige	forverring av hjertesvikt (hos pasienter med kronisk hjertesvikt)
	Mindre vanlige	AV-ledningsforstyrrelser, forverring av allerede eksisterende hjertesvikt (hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris), bradykardi (hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris).
Karsykdommer	Vanlige	følelse av kulde eller nummenhet i ekstremitetene, hypotensjon.
	Mindre vanlige	ortostatisk hypotensjon.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	bronkospasme hos pasienter med bronkial astma eller tidligere obstruktiv luftveissykdom
	Sjeldne	allergisk rhinitt

Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	gastrointestinale plager som kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse.
Sykdommer i lever og galleveier:	Sjeldne	hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	overfølsomhetsreaksjoner slik som kløe, rødme, utslett og angioødem
	Svært sjeldne	betablokkere kan fremprovosere eller forverre psoriasis eller fremkalle psoriasislignende utslett, alopesi.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	muskelsvakhet og kramper
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Sjeldne	erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser	Vanlige	asteni (hos pasienter med kronisk hjertesvikt), fatigue*
	Mindre vanlig	asteni (hos pasienter med hypertensjon eller angina pectoris)
Undersøkelser	Sjeldne	forhøyede triglyserider, forhøyede leverenzymmer (ALAT, ASAT)

Gjelder kun ved hypertensjon eller angina pectoris

* symptomer oppstår spesielt i begynnelsen av behandlingen. De er vanligvis milde og forsvinner vanligvis 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

Ved overdose (f.eks. daglig dose på 15 mg i stedet for 7,5 mg) har tredjegrads AV-blokk, bradykardi og svimmelhet blitt rapportert. De vanligste symptomene som forventes ved overdosering av betablokkere, er generelt bradykardi, hypotensjon, bronkospasme, akutt hjertesvikt og hypoglykemi. Til nå er det rapportert isolerte tilfeller av bradykardi og/eller hypotensjon etter overdosering (maks. 2000 mg) med bisoprolol hos pasienter med hypertensjon og/eller koronar hjertesykdom. Alle pasienter er rekonvalesert.

Det er stor interindividuell variasjon i følsomheten for en høy enkeltdose bisoprolol, og pasienter med hjertesvikt er sannsynligvis svært sensitive. Behandling av disse pasientene skal derfor alltid initieres med en gradvis opptitrering i henhold til skjemaet i pkt. 4.2.

Behandling

Ved overdose bør generelt behandlingen med bisoprolol stanses, og støttende og symptomatisk behandling gis. Begrensede data tyder på at bisoprolol ikke lar seg lett dialysere. Basert på de forventede farmakologiske virkninger og anbefalinger for andre betablokkere, bør følgende generelle tiltak vurderes når det er klinisk nødvendig.

Bradykardi: Gi intravenøs atropin. Ved inadekvat respons kan isoprenalin eller et annet middel med positive kronotrope egenskaper gis forsiktig. I noen tilfeller kan det være nødvendig å implantere transvenøs pacemaker.

Hypotensjon: Intravenøse væsker og vasopressorer bør administreres. Intravenøs glukagon kan være til hjelp.

AV-blokk (annen eller tredje grad): Pasientene bør overvåkes nøye og behandles med isoprenalininfusjon eller implantering av transvenøs pacemaker.

Akutt forverret hjertesvikt: Administrer i.v. diuretika, inotrope midler, vasodilaterende midler.

Bronkospasme: Gi bronkodilaterende behandling, f.eks. isoprenalin, beta₂-sympatomimetiske midler og/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Gi i.v. glukose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: betablokkere, selektive. ATC-kode: C07AB07

Virkningsmekanisme

Bisoprolol er et meget selektivt beta₁-adrenoseptorblokkerende middel uten egenstimulerende aktivitet og uten signifikant membranstabiliserende effekt. Det viser kun lav affinitet til beta₂-reseptorer i glatt muskulatur i bronkier og blodårer, samt til beta₂-reseptorer som er involvert i metabolsk regulering. Bisoprolol forventes derfor generelt ikke å påvirke luftveismotstand og beta₂-medierte metabolske effekter. Beta₁-selektiviteten hos bisoprolol strekker seg utover det terapeutiske doseringsintervallet.

Bisoprolol har ingen signifikant negativ inotrop effekt.

Bisoprolol oppnår maksimal effekt 3-4 timer etter oralt inntak. Maksimal antihypertensiv effekt av bisoprolol oppnås vanligvis etter 2 uker.

I pasienter med koronar hjertesykdom og uten kronisk hjertesvikt, reduserer akutt administrering av bisoprolol hjertefrekvensen og slagvolumet, og dermed hjerteutgangen og oksygenforbruket. Den initialt økte perifere motstanden avtar ved kronisk administrering. Blant annet diskuteres undertrykkelse av plasmareninaktivitet som en virkningsmekanisme for beta-blokkernes antihypertensive effekt. Bisoprolol undertrykker responsen på sympato-adrenerg aktivitet ved å blokkere kardiale beta₁-reseptorer. Dette fører til en reduksjon i hjertefrekvens og kontraktilitet, og reduserer dermed myokardisk oksygenforbruk, som er den ønskede effekten ved angina pectoris med koronar hjertesykdom.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av stabil kronisk hjertesvikt

Til sammen 2647 pasienter deltok i CIBIS II-studien som undersøkte indikasjonen hjertesvikt. 83 % (n = 2202) var i NYHA klasse III og 17 % (n = 445) i NYHA klasse IV. De hadde stabil symptomatisk systolisk hjertesvikt (ejeksjonsfraksjon ≤ 35 %, basert på ekkokardiografi). Den totale dødeligheten gikk ned fra 17,3 % til 11,8 % (relativ reduksjon 34 %). Det ble observert nedgang i brå død (3,6 % mot 6,3 %, relativ nedgang 44 %) og lavere antall hjertesviktepisoder som krevde sykehusinnleggelse (12 % mot 17,6 %, relativ nedgang 36 %). Til sist er det vist en signifikant bedring av funksjonsstatusen i henhold til NYHA-klassifisering. Under initiering og titrering av bisoprolol ble det observert sykehusinnleggelser på grunn av bradykardi (0,53 %), hypotensjon (0,23 %) og akutt dekompensasjon (4,97 %), men de forekom ikke hyppigere enn i placebogruppen (0 %, 0,3 % og 6,74 %). Antall fatale og invalidiserende slag i løpet av hele studieperioden var 20 i bisoprololgruppen og 15 i placebogruppen.

CIBIS III-studien undersøkte 1010 pasienter i alderen ≥ 65 år med mild til moderat kronisk hjertesvikt (NYHA-klasse II eller III) og venstre ventrikulær ejeksjonsfraksjon ≤ 35 % som ikke hadde fått behandling med ACE-hemmere, betablokkere eller angiotensinreseptorblokkere tidligere. Pasientene fikk en kombinasjon av bisoprolol og enalapril i 6 til 24 måneder etter en innledende behandlingsperiode på 6 måneder med enten bisoprolol eller enalapril.

Man så en tendens til høyere frekvens av forverring av kronisk hjertesvikt da bisoprolol ble brukt i den innledende behandlingen på 6 måneder. I per protokoll-analysen ble det ikke bevist at en innledende behandling med bisoprolol var minst like god som en innledende behandling med enalapril. De to

strategiene for initiering av behandlingen for kronisk hjertesvikt viste imidlertid en liknende verdi for det primære kombinerte endepunktet død og sykehusinnleggelse ved studiens slutt (32,4 % for gruppen som fikk innledende behandling med bisoprolol mot 33,1 % for gruppen som først fikk enalapril (per protokoll-populasjon)). Studien viser at bisoprolol også kan brukes hos eldre pasienter med mild til moderat kronisk hjertesvikt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bisoprolol absorberes og har en biotilgjengelighet på ca. 90 % etter oral administrering.

Absorpsjonshastigheten er uavhengig av matinntaket.

First pass-effekten er ≤ 10 %. Dette gir en absolutt biotilgjengelighet på ca. 90 % etter oralt inntak.

Distribusjon

Proteinbindingen i plasma for bisoprolol er ca. 30 %. Distribusjonsvolumet er 3,5 l/kg.

Biotransformasjon og eliminasjon

Bisoprolol utskilles fra kroppen gjennom to veier. 50 % metaboliseres av leveren til inaktive metabolitter, som deretter utskilles via nyrene. De resterende 50 % utskilles via nyrene i en ikke-metabolisert form.

Total clearance er ca. 15 l/t. Halveringstiden i plasma (10–12 timer) gir effekt i 24 timer etter dosering én gang daglig

Linearitet

Kinetikken til bisoprolol er lineær og uavhengig av alder.

Spesielle populasjoner

Siden eliminasjonen skjer via lever og nyrer i samme grad, er det ikke nødvendig med en dosejustering hos pasienter med redusert nyre- eller leverfunksjon. Farmakokinetikken hos pasienter med stabil kronisk hjertesvikt og redusert nyre- eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

Hos pasienter med kronisk hjertesvikt (NYHA klasse III) er plasmanivåene av bisoprolol høyere og halveringstiden forlenget sammenlignet med friske frivillige. Maksimal plasmakonsentrasjon ved steady state er 64 ± 21 ng/ml ved en døgndose på 10 mg, og halveringstiden er 17 ± 5 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Reproduksjon

I studier om reproduksjonstoksitet ble det ikke funnet noen påvirkning på fertilitet eller reproduksjonsatferd fra bisoprolol.

I likhet med andre betablokkere forårsaket bisoprolol toksisitet hos mor (redusert matinntak og redusert kroppsvekt) og embryo/foetus (økt forekomst av resorpsjon, lavere fødselsvekt hos avkom, forsinket fysisk utvikling) ved høye doser, men det var ikke teratogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (PH 102)

Stivelse, pregelatinisert (mais)

Krysspovidon (Type A)

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Bisoprolol Zentiva 5 mg tabletter, Bisoprolol Zentiva 10 mg tabletter: Jernoksid, gult (E172)

Bisoprolol Zentiva 10 mg tabletter: Jernoksid, brunt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

For produkter pakket i OPA/Alu/PVC100//Alu eller OPA/Alu/PVC60//Alu blisterpakninger:
Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

For produkter pakket i hvit PVC/PVdC//Alu-blister:
Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Alu/PVC100//Alu (gjelder for alle styrker) eller OPA/Alu/PVC60//Alu (gjelder kun for 1,25 mg) eller PVC/PVdC//Alu (gjelder for alle styrker bortsett fra 1,25 mg) blisterpakninger, i papir eske.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Praha 10

Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15045

2,5 mg: 22-15046

5 mg: 22-15047

10 mg: 22-15048

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07. juni 2023

10. OPPDATERINGSDATO

06.09.2023