

 14. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bisoprolol ”Krka”, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28624

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Bisoprolol ”Krka”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,5 mg bisoprololfumarat.

 Hver filmovertrukken tablet indeholder 5 mg bisoprololfumarat.

 Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg bisoprololfumarat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

 2,5 mg: hvide til næsten hvide, ovale, let bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side (længde: 8,3-8,7 mm, bredde: 5,5 mm, tykkelse: 2,8-3,6 mm). Tabletten kan deles i lige store doser.

 5 mg: lyse brunligt gule, oval, let bikonvekse filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side (længde: 8,3-8,7 mm, bredde: 5,5 mm, tykkelse: 2,8-3,6 mm). Tabletten kan deles i lige store doser.

 10 mg: lyse brunligt gule, runde, let bikonvekse filmovertrukne tabletter med skrå kanter og med delekærv på den ene side (længde: 10,0-10,3 mm, tykkelse: 2,8-3,6 mm). Tabletten kan deles i lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af hypertension.

 Behandling af iskæmisk hjertesygdom (angina pectoris).

 Behandling af stabil kronisk hjerteinsufficiens med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel som supplement til ACE-hæmmere, diuretika og eventuelt hjerteglykosider (yderligere oplysninger kan findes under pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

 Dosering

 ***Hypertension og angina pectoris***

 *Voksne*

 Dosis bør justeres individuelt. Den normale dosis er 10 mg én gang dagligt, og den anbefalede maksimaldosis er 20 mg én gang dagligt. Hos nogle patienter kan 5 mg dagligt være tilstrækkeligt.

*Nedsat lever- eller nyrefunktion*

Hos patienter med let til moderat nedsat lever- eller nyrefunktion er det normalt ikke nødvendigt at justere dosis.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion i slutstadiet (kreatininclearance på < 20 ml/min.) og hos patienter med svært nedsat leverfunktion, bør dosis ikke overstige 10 mg bisoprolol én gang dagligt. Der skal anvendes en lavere dosis. Der er begrænset erfaring med brug af bisoprolol hos patienter i dialyse. Der er dog ikke noget, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre doseringsregimet.

 *Ældre*

 Der er normalt ikke behov for regulering af dosis, men 5 mg dagligt kan være tilstrækkeligt hos nogle patienter. Som hos andre voksne kan det være nødvendigt at nedsætte dosis i tilfælde af svær nyre- eller leverdysfunktion.

 *Pædiatrisk population*

 Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge med bisoprolol, og derfor kan brug til børn ikke anbefales.

 ***Stabil kronisk hjerteinsufficiens***

 *Voksne*

 Standardbehandlingen af kronisk hjerteinsufficiens består af en ACE-hæmmer (eller en angiotensinreceptorblokker i tilfælde af intolerans over for ACE-hæmmere), en betablokker, diuretika og, når det er hensigtsmæssigt, hjerteglykosider. Patientens tilstand bør være stabil (uden akut svigt), når behandlingen med bisoprolol påbegyndes.

 Det anbefales, at den behandlende læge har erfaring med behandling af kronisk hjerteinsufficiens.

 En forbigående forværring af hjerteinsufficiens, hypotension eller bradykardi kan forekomme under og efter titreringsperioden.

 *Titreringsfase*

 Behandling af stabil kronisk hjerteinsufficiens med bisoprolol kræver en titreringsfase.

 Behandlingen med bisoprolol skal indledes med en gradvis optitrering i henhold til følgende trin:

* 1,25 mg én gang dagligt i 1 uge. Hvis dosis er veltolereret, øges den til
* 2,5 mg én gang dagligt i yderligere 1 uge. Hvis dosis er veltolereret, øges den til
* 3,75 mg én gang dagligt i yderligere 1 uge. Hvis dosis er veltolereret, øges den til
* 5 mg én gang dagligt i de efterfølgende 4 uger. Hvis dosis er veltolereret, øges den til
* 7,5 mg én gang dagligt i de efterfølgende 4 uger. Hvis dosis er veltolereret, øges den til
* 10 mg én gang dagligt som vedligeholdelsesbehandling.

 Den anbefalede maksimaldosis er 10 mg én gang dagligt.

 Det anbefales at foretage nøje monitorering af de vitale tegn (hjertefrekvens, blodtryk) og symptomer på forværret hjerteinsufficiens under titreringsfasen. Der kan forekomme symptomer allerede inden for den første dag efter behandlingsstart.

*Ændring af behandlingen*

Hvis den anbefalede maksimaldosis ikke er veltolereret, kan en gradvis dosisreduktion overvejes.

I tilfælde af forbigående forværring af hjerteinsufficiens, hypotension eller bradykardi anbefales det at revurdere doseringen af den samtidige medicinering. Det kan også være nødvendigt midlertidigt at reducere dosis af bisoprolol eller at overveje seponering.

 Det bør altid overvejes at genoptage og/eller optitrere behandlingen med bisoprolol, når patientens tilstand igen bliver stabil.

 *Nedsat nyre- eller leverfunktion*

 Der foreligger ingen oplysninger om bisoprolols farmakokinetik hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens og nedsat lever- eller nyrefunktion. Hos disse patienter skal der derfor udvises ekstra forsigtighed ved optitrering af dosis.

 *Ældre*

 Dosisjustering er ikke nødvendig.

 *Pædiatrisk population*

 Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge med bisoprolol, og derfor kan brug til børn ikke anbefales.

 Behandling med bisoprolol er normalt en langtidsbehandling. Behandlingen med bisoprolol må ikke seponeres pludseligt, da dette kan medføre alvorlig forværring af tilstanden. Det er især vigtigt, at behandlingen ikke seponeres pludseligt hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. Hvis behandlingen skal seponeres, anbefales det at reducere den daglige dosis gradvist.

Administration

Til oral administration.

Bisoprolol ”Krka” skal tages om morgenen. De kan tages sammen med et måltid. Tabletterne skal synkes hele med væske og må ikke tygges.

**4.3 Kontraindikationer**

 Bisoprolol er kontraindiceret til patienter med følgende lidelser:

* Overfølsomhed over for bisoprolol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Akut hjerteinsufficiens eller episoder med dekompenseret hjerteinsufficiens, som kræver intravenøs inotrop behandling.
* Kardiogent shock
* AV-blok af 2. eller 3. grad (uden pacemaker)
* Syg sinus-syndrom
* Sinoatrialt blok
* Symptomatisk bradykardi (hjertefrekvens på under 60 slag/min. før behandlingsstart)
* Symptomatisk hypotension (systolisk blodtryk < 100 mmHg)
* Svær bronkial astma
* Svære former af perifer arteriel obstruktion og svære former af Raynauds syndrom
* Ubehandlet fæokromocytom (se pkt. 4.4.)
* Metabolisk acidose

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandlingen af stabil kronisk hjerteinsufficiens med bisoprolol skal indledes med en særlig titreringsfase (se pkt. 4.2).

 Især hos patienter med iskæmisk hjertesygdom må behandlingen med bisoprolol ikke seponeres pludseligt, medmindre det er klart indiceret, da det kan medføre en forbigående forværring af hjertelidelsen (se pkt. 4.2).

 Iværksættelse og seponering af behandling med bisoprolol kræver regelmæssig monitorering.

 Der foreligger ingen terapeutisk erfaring med bisoprololbehandling af hjerteinsufficiens hos patienter med følgende sygdomme og lidelser:

* Insulinkrævende diabetes mellitus (type I).
* Svært nedsat nyrefunktion.
* Svært nedsat leverfunktion.
* Restriktiv kardiomyopati.
* Medfødt hjertesygdom.
* Hæmodynamisk signifikante organiske klapfejl.
* Myokardieinfarkt inden for de sidste tre måneder.

 Bisoprolol skal anvendes med forsigtighed ved:

* Bronkospasme (bronkial astma, obstruktive luftvejssygdomme)
* Diabetes mellitus med store udsving i blodsukkerværdierne: Symptomer på hypoglykæmi (f.eks. takykardi, palpitationer eller svedtendens) kan blive maskeret.
* Streng faste.
* Igangværende desensibiliseringsbehandling. Ligesom andre betablokkere kan bisoprolol øge såvel følsomheden over for allergener som sværhedsgraden på de anafylaktiske reaktioner. Adrenalinbehandling giver muligvis ikke altid den forventede terapeutiske effekt.
* AV-blok af 1. grad.
* Prinzmetals angina: Tilfælde af koronar vasospasme er blevet observeret. På trods af dets høje beta1-selektivitet, kan anfald af angina ikke fuldstændig udelukkes, når bisoprolol administreres til patienter med Prinzmetals angina.
* Perifer arteriel obstruktion. (Symptomerne forværres muligvis, især i starten af behandlingen)
* Universel anæstesi

 Hos patienter, som undergår universel anæstesi, reducerer betablokader incidensen af arytmier og myokardieiskæmi under induktion og intubation samt i den postoperative periode. Det anbefales på nuværende tidspunkt, at anvendelsen af betablokader som vedligeholdelsesbehandling fortsættes perioperativt. Anæstesiologen skal være opmærksom på betablokaden på grund af den mulige interaktion med andre lægemidler, hvilket kan resultere i bradyarytmier, afsvækning af reflekstakykardi samt nedsat evne til reflektorisk at kompensere for blodtab. Hvis det anses for nødvendigt at seponere behandlingen med betablokkere forud for kirurgiske indgreb, bør seponeringen ske gradvist og være gennemført ca. 48 timer før anæstesien.

 Samtidig behandling med bisoprolol og calciumantagonister af typen verapamil eller diltiazem, med klasse I-antiarytmika og med centralt virkende antihypertensiva anbefales generelt ikke (se pkt. 4.5).

 Selvom kardioselektive (beta1) beta-blokkere kan have en mindre effekt på lungefunktionen end non-selektive beta-blokkere, som med alle beta-blokkere, bør disse undgås til patienter med obstruktive luftvejssygdomme, medmindre der er overvejende kliniske grunde til deres anvendelse. Hvor der findes grund til sådanne anledninger, kan Bisoprolol Krka anvendes med forsigtighed. Til patienter med obstruktive luftvejssygdomme bør behandlingen med bisoprolol opstartes med den lavest mulige dosis og patienter bør monitoreres nøje for nye symptomer (f.eks. dyspnø, motion intolerance, hoste). Ved bronkial astma eller anden kronisk obstruktiv lungesygdom, som kan give symptomer, bør der gives samtidig bronkodilaterende behandling. Der kan undertiden forekomme en øgning af modstanden i luftvejene hos patienter med astma, og det kan derfor være nødvendigt at øge dosis af beta2-stimulanser.

 Patienter med psoriasis eller med psoriasis i anamnesen bør kun behandles med betablokkere (f.eks. bisoprolol) efter en nøje afvejning af fordele og risici.

 Hos patienter med fæokromocytom må bisoprolol først administreres efter alfa-receptorblokade.

 Under behandling med bisoprolol kan symptomerne på tyrotoksikose blive maskeret.

 Ligesom andre betablokkere kan bisoprolol øge følsomheden over for allergener og forværre symptomerne på anafylaktiske reaktioner.

Natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Følgende kombinationsbehandlinger anbefales ikke

 Calciumantagonister af typen verapamil og, i mindre omfang, af typen diltiazem: Negativ påvirkning af kontraktilitet og atrioventrikulær overledning. Intravenøs administration af verapamil hos patienter, der behandles med betablokkere, kan resultere i udtalt hypotension og atrioventrikulært blok.

 Klasse I-antiarytmika (f.eks. kinidin, disopyramid, lidocain, phenytoin, flecainid og propafenon): Virkningen på den atrioventrikulære overledningstid kan blive potenseret, og den negative inotrope virkning kan blive øget.

 Centralt virkende antihypertensiva, herunder clonidin med flere (f.eks. methyldopa, moxonidin og rilmenidin): Samtidig brug af centralt virkende antihypertensiva kan forværre hjertesvigtr ved at nedsætte den centrale sympatiske tonus (reduktion af hjertefrekvens og minutvolumen, vasodilatation). Pludselig seponering, især hvis det sker forud for seponering af behandling med betablokkere, kan øge risikoen for "rebound-hypertension".

Følgende kombinationsbehandlinger skal anvendes med forsigtighed

Calciumantagonister af typen dihydropyridin som f.eks. nifedipin, felodipin og amlodipin: Samtidig brug kan øge risikoen for hypotension, og en øget risiko for yderligere forringelse af ventriklens pumpefunktion hos patienter med hjerteinsufficiens kan ikke udelukkes.

Klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron): Virkningen på den atrioventrikulære overledningstid kan blive potenseret.

Topiske betablokkere (f.eks. øjendråber til behandling af grøn stær) kan øge den systemiske virkning af bisoprolol.

Parasympatomimetika: Samtidig brug kan forlænge den atrioventrikulære overledningstid og øge risikoen for bradykardi.

Insulin og orale antidiabetika: Øgning af den blodsukkersænkende virkning. Blokade af beta-adrenoreceptorer kan maskere symptomer på hypoglykæmi.

Anæstetika: Afsvækning af reflekstakykardi og øget risiko for hypotension (yderligere oplysninger om universel anæstesi kan findes under pkt. 4.4).

Digitalisglykosider: Nedsat hjertefrekvens, forlænget atrioventrikulær overledningstid.

Ikke-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID'er): NSAID'er kan reducere bisoprolols hypotensive virkning.

Betasympatomimetika (f.eks. isoprenalin og dobutamin): Kombinationsbehandling med bisoprolol kan reducere virkningen af begge midler.

Sympatomimetika, der aktiverer både α- og β-adrenoreceptorer (f.eks. noradrenalin og adrenalin): Kombinationsbehandling med bisoprolol kan afdække de α-adrenoreceptormedierede vasokonstriktionsvirkninger af disse midler, der medfører forhøjet blodtryk og forværring af claudicatio intermittens. Sådanne interaktioner anses for at være mere sandsynlige ved behandling med non-selektive betablokkere.

Samtidig brug af antihypertensiva såvel som andre lægemidler med blodtrykssænkende effekt (f.eks. tricykliske antidepressiva, barbiturater og fenotiaziner) kan øge risikoen for hypotension.

Kombinationer, der skal overvejes før brug

Mefloquin: øget risiko for bradykardi.

Monoaminoxidasehæmmere (bortset fra MAO-B-hæmmere): Forstærket hypotensiv virkning af betablokkerne, men også risiko for hypertensiv krise.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

 Bisoprolol har farmakologiske virkninger, der kan have en skadelig indvirkning på graviditetsforløbet og/eller på fosteret/det nyfødte barn. Generelt reduceres placentas perfusion af beta-adrenoreceptorblokkere, hvilket har været forbundet med vækstretardering, intrauterin død, abort eller tidlig fødsel. Der kan forekomme bivirkninger (f.eks. hypoglykæmi og bradykardi,) hos fosteret og det nyfødte barn. Hvis behandling med beta-adrenoreceptorblokkere er påkrævet, foretrækkes beta1-selektive adrenoreceptorblokkere.

 Bisoprolol bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide. Hvis bisoprololbehandlingen skønnes nødvendig, skal den uteroplacentale blodgennemstrømning samt fosterets vækst monitoreres. I tilfælde af skadelig indvirkning på graviditeten eller fosteret skal det overvejes at iværksætte en alternativ behandling. Det nyfødte barn skal monitoreres nøje. Der vil normalt kunne forventes symptomer på hypoglykæmi og bradykardi inden for de første tre dage.

Amning

Der foreligger ingen data om udskillelsen af bisoprolol i human mælk. Derfor frarådes amning under behandling med bisoprolol.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 I et studie med iskæmisk hjertesygdom nedsatte bisoprolol ikke patienternes evne til at føre motorkøretøj. Evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan imidlertid være nedsat på grund af den enkelte patients reaktion over for lægemidlet. Der skal tages højde for dette, specielt ved behandlingsstart, ved ændret medicinering eller ved indtagelse af alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Meget almindelig**  | **Almindelig**  | **Ikke almindelig** | **Sjælden**  | **Meget sjælden** |
| *Psykiske forstyrrelser* |  |  | Søvnforstyrrelser, depression | Mareridt, hallucinationer |  |
| *Nervesystemet*  |  | Svimmelhed, hovedpine |  | Synkope |  |
| *Øjne* |  |  |  | Nedsat tåreflåd (der skal tages højde for dette, hvis patienten bruger kontaktlinser) | Konjunkti­vitis |
| *Øre og labyrint*  |  |  |  | Høreforstyrrelser |  |
| *Hjerte*  | Bradykardi | Forværring af hjerte­insufficiens  | AV-overlednings­forstyrrelser |  |  |
| *Vaskulære sygdomme*  |  | Kuldefornem­melse eller følelsesløshed i ekstremitet­erne, hypotension | Ortostatisk hypotension |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum*  |  |  | Bronkospasmer hos patienter med bronkial astma eller med obstruktiv luftvejssygdom i anamnesen | Allergisk rhinitis |  |
| *Mave-tarm-kanalen*  |  | Gastro­intestinale problemer såsom kvalme, opkastning, diarré og forstoppelse |  |  |  |
| *Lever og galdeveje*  |  |  |  | Hepatitis |  |
| *Hud og subkutane væv*  |  |  |  | Overfølsomhedsreaktioner (pruritus, rødme, udslæt og angioødem) | Alopeci, betablokkere kan fremkalde eller forværre psoriasis eller fremkalde psoriasis­lignende udslæt |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  |  | Muskelsvaghed, muskelkramper |  |  |
| *Det reproduktive system og mammae*  |  |  |  | Erektil dysfunktion |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administra­tionsstedet* |  | Asteni, træthed |  |  |  |
| *Under­søgelser* |  |  |  | Forhøjede triglycerider, forhøjede leverenzymtal (ALAT, ASAT).  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Symptomer

 Der er rapporteret om AV-blok af 3. grad, bradykardi og svimmelhed i forbindelse med overdosering (f.eks. en daglig dosis på 15 mg i stedet for 7,5 mg). Generelt er de mest almindelige symptomer, der forventes ved overdosering med en betablokker: bradykardi, hypotension, bronkospasme, akut hjerteinsufficiens og hypoglykæmi. Der er indtil videre kun rapporteret om få tilfælde af overdosering (maksimum: 2.000 mg) med bisoprolol hos patienter med hypertension og/eller iskæmisk hjertesygdom, som resulterede i bradykardi og/eller hypotension: alle patienter kom sig. Der er stor individuel variation i følsomheden over for en enkelt høj bisoprololdosis, og patienter med hjertesvigt er sandsynligvis meget følsomme.

 Hos disse patienter er det derfor påkrævet at iværksætte behandlingen med en gradvis optitrering i henhold til skemaet i pkt. 4.2.

Behandling

Hvis der forekommer overdosering, bør behandlingen med bisoprolol seponeres, og der bør iværksættes understøttende og symptomatisk behandling. Begrænsede data indikerer, at bisoprolol er svært dialyserbart. Baseret på de forventede farmakologiske virkninger og anbefalinger for andre betablokkere bør følgende generelle forholdsregler tages i betragtning, når det er klinisk berettiget.

Bradykardi: Administrer intravenøs atropin. Hvis responsen er utilstrækkelig, kan isoprenalin eller et andet middel med positive kronotrope egenskaber administreres med forsigtighed. Under visse omstændigheder kan transvenøs indsættelse af pacemaker være nødvendigt.

Hypotension: Der skal administreres intravenøse væsker og vasopressorer. Det kan være hensigtsmæssigt at administrere intravenøs glucagon.

AV-blok (2. eller 3. grad): Patienten skal monitoreres nøje og behandles med infusion af isoprenalin eller transvenøs indsættelse af pacemaker.

Akut forværring af hjertesvigt: Administrer intravenøse diuretika, inotrope stoffer og vasodilatorer.

Bronkospasme: Administrer bronkodilaterende behandling, f.eks. isoprenalin, beta2-sympatomimetika og/eller aminophyllin.

Hypoglykæmi: Administrer intravenøs glucose.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Beta-blokerende midler, selektive. ATC-kode: C07AB07.

 Virkningsmekanisme

Bisoprolol er en udtalt beta1-selektiv adrenoceptorblokker uden egenstimulerende og relevant membranstabiliserende aktivitet. Bisoprolol udviser kun lav affinitet for beta2-receptorerne i den glatte muskulatur i bronkier og kar samt beta2-receptorerne ved metabolisk regulering. Derfor forventes bisoprolol normalt ikke at have nogen indvirkning på luftvejsmodstanden og virkningen af den beta2-medierede metabolisme. Beta1-selektiviteten rækker ud over det terapeutiske dosisområde.

Farmakodynamisk virkning

Som med andre beta1-blokkere er virkningsmekanismen ved hypertension uklar. Det vides imidlertid, at bisoprolol i udtalt grad reducerer plasmareninaktiviteten.

Hos patienter med angina pectoris reducerer blokade af beta1-receptorerne hjertets aktivitet og dermed iltbehovet. Bisoprolol er derfor virksomt i forhold til at eliminere eller mindske symptomer.

Ved akut administration til patienter med iskæmisk hjertesygdom uden kronisk hjertesvigt nedsætter bisoprolol hjertefrekvens og slagvolumen og dermed minutvolumen og iltforbrug. Ved kronisk administration reduceres den initialt forhøjede perifere modstand.

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 2.647 patienter deltog i CIBIS II-forsøget. 83 % (n = 2.202) i NYHA-gruppe III og 17 % (n = 445) i NYHA-gruppe IV. De havde stabil symptomatisk systolisk hjertesvigt (ejektionsfraktion på 35 % baseret på ekkokardiografi). Den samlede mortalitet blev reduceret fra 17,3 % til 11,8 % (relativ reduktion på 34 %). Der blev observeret et fald i pludselig død (3,6 % i forhold til 6,3 %, relativ reduktion på 44 %) og færre tilfælde af hjertesvigt, som krævede hospitalsindlæggelse (12 % i forhold til 17,6 %, relativ reduktion på 36 %). Derudover blev der påvist en signifikant forbedring af den funktionelle status i henhold til NYHA-klassifikationen. Der blev observeret hospitalsindlæggelse på grund af bradykardi (0,53 %), hypotension (0,23 %) og akut dekompensation (4,97 %) ved iværksættelse og titrering af behandling med bisoprolol, men hospitalsindlæggelserne var ikke hyppigere end i placebogruppen (0 %, 0,3 % og 6,74 %). Antallet af fatale og invaliderende anfald under hele forsøget var 20 i bisoprololgruppen og 15 i placebogruppen.

I CIBIS III-forsøget deltog 1.010 patienter i alderen ≥ 65 år med mild til moderat kronisk hjertesvigt (CHF; NYHA-gruppe II eller III) og venstre ventrikels ejektionsfraktion på ≤ 35 %, der ikke tidligere var blevet behandlet med ACE-hæmmere, betablokkere eller angiotensinreceptorblokkere. Patienterne blev behandlet med en kombination af bisoprolol og enalapril i 6-24 måneder efter en indledende behandling af 6 måneders varighed med enten bisoprolol eller enalapril.

Der sås en tendens til en højere frekvens af forværring af kronisk hjertesvigt, når bisoprolol blev anvendt i den indledende behandling på 6 måneder. Der blev ikke påvist noninferioritet af behandling med bisoprolol først i forhold til enalapril først i per-protokol-analysen, skønt der ved de to strategier for iværksættelse af CHF-behandling sås en tilsvarende hyppighed af det kombinerede primære endpoint, død og hospitalsindlæggelse, ved forsøgets afslutning (32,4 % i bisoprolol først-gruppen i forhold til 33,1 % i enalapril først-gruppen, per-protokol-population). Forsøget viser, at bisoprolol også kan anvendes til ældre patienter med kronisk hjertesvigt med mild til moderat sygdom.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Bisoprolol absorberes og har en biologisk tilgængelighed på ca. 90 % efter oral administration.

Fordeling

Fordelingsvolumenet er 3,5 l/kg. Bisoprolols plasmaproteinbinding er ca. 30 %.

Biotransformation og elimination

Bisoprolol udskilles fra kroppen ad to veje. 50 % metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter, som derpå udskilles via nyrerne. De resterende 50 % udskilles uomdannet via nyrerne. Den totale clearance er ca. 15 l/t. Plasmahalveringstiden på 10-12 timer giver en effekt i 24 timer efter dosering én gang dagligt.

Linearitet/non-linearitet

Bisoprolols kinetik er lineær og uafhængig af alder.

Særlig population

Eftersom eliminationen finder sted i nyrerne og leveren i samme udstrækning, er det ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Farmakokinetikken hos patienter med stabil kronisk hjertesvigt og nedsat lever- eller nyrefunktion er ikke undersøgt. Hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-gruppe III) er plasmaniveauet af bisoprolol højere og halveringstiden længere end hos raske frivillige. Den maksimale plasmakoncentration ved steady state er 64±21 ng/ml ved en daglig dosis på 10 mg, og halveringstiden er 17±5 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogent potentiale. Ligesom andre betablokkere forårsagede bisoprolol maternel toksicitet (reduceret fødeindtagelse og legemsvægt) og embryo-/føtotoksicitet (øget forekomst af resorption, reduceret fødselsvægt hos afkom, forsinket fysisk udvikling) ved høje doser, men det var ikke teratogent.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne*

Mikrokrystallinsk cellulose

Carboxymethylstivelsesnatrium (type A)

Povidon K30

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat (E470b)

*Filmovertræk*

Hypromellose 2910

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

Talcum

Jernoxid, gul (E172) – *kun til 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter*

Jernoxid, rød (E172) - *kun til 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter*

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

 Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blister (Alu/Alu-folie): 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 og 100 tabletter i en æske.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 2,5 mg: 51796

 5 mg: 51797

 10 mg: 51798

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 6. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 14. april 2025

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside [www.](http://www.laegemiddelstyrelsen)dkma.dk.