

 3. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bisoprolol "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

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

 31053

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Bisoprolol "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Bisoprolol "Medical Valley" 1,25 mg tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 1,25 mg bisoprololfumarat.

Bisoprolol "Medical Valley" 2,5 mg tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg bisoprololfumarat.

Bisoprolol "Medical Valley" 5 mg tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg bisoprololfumarat.

Bisoprolol "Medical Valley" 7,5 mg tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 7,5 mg bisoprololfumarat.

Bisoprolol "Medical Valley" 10 mg tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg bisoprololfumarat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Bisoprolol "Medical Valley" 1,25 mg tabletter: Hvide til råhvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på ca. 5,00 mm, der er præget med 'C' på den ene side og '42' på den anden side.

Bisoprolol "Medical Valley" 2,5 mg\* tabletter: Hvide til råhvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på ca. 7,00 mm, der er præget med 'C' og en dyb delekærv på den ene side og '41' på den anden side.

Bisoprolol "Medical Valley" 5 mg\* tabletter: Gullighvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på ca. 8,00 mm, der er præget med 'C' og en dyb delekærv på den ene side og '39' den anden side.

Bisoprolol "Medical Valley" 7,5 mg\* tabletter: Lysegule, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på ca. 8,00 mm, der er præget med 'C' og en dyb delekærv på den ene side og '38' på den anden side.

Bisoprolol "Medical Valley" 10 mg\* tabletter: Lysorange, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på ca. 8,00 mm, der er præget med 'C’ og en dyb delekærv på den ene side og '37' på den anden side.

\*Tabletten kan deles i to lige store doser. Deling af tabletten i to lige store halvdele: Hold tabletten med delekærven vendende opad med begge hænder, med tommelfingrene over og resten af fingrene under, mens du holder albuerne støttet på en solid overflade. Påfør kraften fra begge tommelfingre ligeligt nedad mod midten af tabletten.



**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bisoprolol 1,25 mg, 2,5 mg og 7,5 mg filmovertrukne tabletter

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).

Bisoprolol 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter

Hypertension

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

Bisoprolol 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter

*Hypertension/angina pectoris*

*Voksne:*

Dosis skal justeres individuelt. Det anbefales at starte med 5 mg dagligt. Den sædvanlige dosis er 10 mg én gang dagligt, og den anbefalede maksimaldosis er 20 mg om dagen.

*Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion:*

Hos patienter med mildt til moderat nedsat lever- eller nyrefunktion er det normalt ikke nødvendigt at justere dosis. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på < 20 ml/min.) og hos patienter med svært nedsat leverfunktion bør dosis ikke overstige 10 mg bisoprolol én gang dagligt. Der er begrænset erfaring med brug af bisoprolol hos patienter i nyredialyse. Der er dog ikke noget, der tyder på, at det er nødvendigt at ændre doseringsregimet.

*Ældre:*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Seponering*

Behandlingen må ikke afbrydes brat (se pkt. 4.4). Det er særligt vigtigt hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, at behandlingen ikke bliver afbrudt brat; det anbefales at reducere dosis gradvist over 1-2 uger.

*Pædiatrisk population:*

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

Bisoprolol 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter

*Kronisk hjerteinsufficiens*

Standardbehandlingen ved 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 akutte svigt), når behandlingen med bisoprolol påbegyndes.

Det anbefales, at den ansvarlige læge har erfaring med at behandle 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. 1,25 mg én gang dagligt i 1 uge. Hvis dosis er veltolereret, øges den til
2. 2,5 mg én gang dagligt i yderligere 1 uge. Hvis dosis er veltolereret, øges den til
3. 3,75 mg én gang dagligt i yderligere 1 uge. Hvis dosis er veltolereret, øges den til
4. 5 mg én gang dagligt i de efterfølgende 4 uger. Hvis dosis er veltolereret, øges den til
5. 7,5 mg én gang dagligt i de efterfølgende 4 uger. Hvis dosis er veltolereret, øges den til
6. 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 i 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 dosen af bisoprolol eller at overveje seponering.

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

Hvis det overvejes at seponere behandlingen, bør dosis reduceres gradvist, da brat seponering kan medføre akut forværring af patientens tilstand.

Behandling af stabil kronisk hjerteinsufficiens med bisoprolol er normalt en langtidsbehandling.

*Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion*

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 pædiatrisk erfaring med bisoprolol, og derfor kan brug hos pædiatriske patienter ikke anbefales.

Administration

Bisoprolol tabletter skal tages om morgenen. De kan tages sammen med et måltid. Tabletterne skal synkes hele med væske.

**4.3 Kontraindikationer**

Bisoprolol er kontraindiceret hos patienter med:

* Akut hjerteinsufficiens eller episoder med dekompenseret hjerteinsufficiens, som kræver intravenøs inotrop behandling
* Kardiogent shock
* AV-blok af 2. eller 3. grad
* Syg sinus-syndrom
* Sinoatrialt blok
* Symptomatisk bradykardi
* Symptomatisk hypotension
* Svær bronkial astma
* Svære former af perifer arteriel obstruktion eller svære former af Raynauds syndrom.
* Ubehandlet fæokromocytom (se pkt. 4.4)
* Metabolisk acidose
* Overfølsomhed over for bisoprolol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Alle indikationer

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).

Bisoprolol skal anvendes med forsigtighed hos patienter med hypertension eller angina pectoris og ledsagende hjertesvigt.

Gælder kun for patienter med kronisk hjertesvigt

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

Iværksættelse og seponering af behandling af stabil kronisk hjertesvigt 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.

Alle indikationer

Bisoprolol skal anvendes med forsigtighed ved:

* Bronkospasme (bronkial astma, obstruktive luftvejssygdomme)
* Diabetes mellitus med store udsving i blodsukkerværdierne. Symptomer på hypoglykæmi kan blive maskeret
* Streng faste
* Igangværende desensibiliseringsbehandling. Ligesom andre betablokkere kan bisoprolol øge såvel følsomheden over for allergener som sværhedsgraden af anafylaktiske reaktioner. Adrenalinbehandling giver muligvis ikke altid den forventede terapeutiske effekt
* Av-blok af 1. grad
* Prinzmetals angina: Der er set tilfælde af koronar vasospasme. Til trods for bisoprolols høje beta1-selektivitet kan anginaanfald ikke udelukkes fuldtændigt ved administration hos 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.

Kombination of bisoprolol og calciumantagonister af typen verapamil eller diltiazem, klasse I-antiarytmika eller centralt virkende antihypertensiva frarådes generelt. Yderligere oplysninger findes i pkt. 4.5.

Selvom kardioselektive (beta1) betablokkere kan have mindre virkning på lungefunktionen end ikke-selektive betablokkere, bør disse undgås hos patienter med obstruktive luftvejssygdomme, medmindre der er tvingende klinisk indikation for brug deraf. I sådanne tilfælde skal Bisoprolol "Medical Valley" anvendes med forsigtighed. Hos patienter med obstruktive luftvejssygdomme bør behandlingen med bisoprolol startes med den laveste mulige dosis, og patienterne bør monitoreres nøje for nye symptomer (f.eks. dyspnø, intolerance over for motion, hoste). Hos patienter med bronkial astma eller andre kroniske obstruktive lungesygdomme, som kan forårsage symptomer, bør der gives samtidig bronkodilaterende behandling. Undertiden kan modstanden i luftvejene øges hos patienter med astma, og derfor kan det være nødvendigt at øge dosis af beta2-stimulerende midler.

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.

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

Frarådede kombinationer

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. quinidin, disopyramid, lidocain, phenytoin, flecainid og propafenon): Effekten på den atrioventrikulære overledningstid kan blive potenseret, og den negative inotrope effekt kan blive øget.

Centralt virkende antihypertensiva, herunder clonidin med flere (f.eks. metyldopa, moxonidin og rilmenidin): Samtidig brug af centralt virkende antihypertensiva kan forværre hjerteinsufficiens 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”.

Kombinationer, der skal anvendes med forsigtighed

Calciumantagonister af typen dihydropyridin, f.eks. 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): Effekten på den atrioventrikulære overledningstid kan blive potenseret.

Topiske betablokkere (f.eks. øjendråber til behandling af grøn stær) kan øge de systemiske virkninger 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 i pkt. 4.4).

Digitalisglykosider: Nedsat hjertefrekvens, forlænget atrioventrikulær overledningstid.

Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er): NSAID'er kan reducere bisoprolols hypotensive virkning.

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

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

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

Kombinationer, der kræver overvejelser

Mefloquin: Øget risiko for bradykardi.

Monoaminooxidasehæmmere (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 effekter, 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 bisoprolol­behandling 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

Det er ukendt, om bisoprolol udskilles 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 patienter med koronar hjertesygdom påvirkede bisoprolol ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Afhængigt af den enkelte patients respons kan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner være nedsat. Der skal tages højde for dette, specielt ved behandlingsstart, ved ændret medicinering eller ved indtagelse af alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende definitioner gælder for den frekvensterminologi, der anvendes nedenfor:

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)

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: Søvnforstyrrelser, depression.

Sjælden: Mareridt, hallucinationer.

Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine.

Sjælden: Synkope.

Øjne

Sjælden: Nedsat tåreflåd (der skal tages højde for dette, hvis patienten bruger kontaktlinser).

Meget sjælden: Conjunctivitis.

Øre og labyrint

Sjælden: Høreforstyrrelser.

Hjerte

Meget almindelig: Bradykardi.

Almindelig: Forværring af hjerteinsufficiens.

Ikke almindelig: AV-overledningsforstyrrelser.

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Kuldefornemmelse eller følelsesløshed i ekstremiteterne, hypotension.

Ikke almindelig: Ortostatisk hypotension.

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Bronkospasmer hos patienter med bronkial astma eller med obstruktiv luftvejssygdom i anamnesen.

Sjælden: Allergisk rhinitis.

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Gastrointestinale problemer såsom kvalme, opkastning, diarré og forstoppelse.

Lever og galdeveje

Sjælden: Hepatitis.

Hud og subkutane væv

Sjælden: Overfølsomhedsreaktioner (pruritus, rødmen, udslæt og angioødem).

Meget sjælden: Alopeci. Betablokkere kan udløse eller forværre psoriasis eller inducere psoriasislignende udslæt.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig: Muskelsvaghed, muskelkramper.

Det reproduktive system og mammae

Sjælden: Erektil dysfunktion.

Almene symptomer

Almindelig: Asteni, træthed

Undersøgelser

Sjælden: 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 til dato 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 hjerteinsufficiens 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, skal behandlingen med bisoprolol seponeres, og der skal 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 hjerteinsufficiens: 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: C 07 AB 07.

Virkningsmekanisme

Bisoprolol er en udtalt beta1-selektiv adrenoreceptorblokker uden egenstimulerende sympatomimetisk og relevant membranstabiliserende aktivitet. Bisoprolol udviser kun lav affinitet for beta2-receptorerne i glatmuskulaturen i bronkier og kar samt beta2-receptorerne ved metabolisk regulering. Derfor forventes bisoprolol normalt ikke at have nogen indvirkning på luftvejsmodstanden og effekten 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 medfører β1-receptorblokaden reduceret hjerteaktion og dermed reduceret iltbehov. Derfor er bisoprolol effektivt til eliminering eller reduktion af symptomerne.

Ved akut administration til patienter med koronar hjertesygdom uden kronisk hjerteinsufficiens nedsætter bisoprolol hjertefrekvensen og slagvolumenen og dermed minutvolumenen og iltforbruget. Ved kronisk administration reduceres den initialt forhøjede perifere modstand.

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 2.647 patienter deltog i CIBIS II-forsøget, heraf 83 % (n = 2.202) i NYHA-gruppe III og 17 % (n = 445) i NYHA-gruppe IV. De havde stabil symptomatisk systolisk hjerteinsufficiens (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 hjerteinsufficiens, 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 bisoprolol, men hospitalsindlæggelserne var ikke hyppigere end i placebogruppen (0 %, 0,3 % og 6,74 %). Antallet af fatale og invaliderende slagtilfælde 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 hjerteinsufficiens (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 hjerteinsufficiens, 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 hjerteinsufficiens med mild til moderat sygdom.

 Bisoprolol bruges også til behandling af hypertension og angina. Ved akut administration til patienter med koronar hjertesygdom uden kronisk hjerteinsufficiens nedsætter bisoprolol hjertefrekvensen og slagvolumenen og dermed minutvolumenen og iltforbruget. Ved kronisk administration reduceres den initialt forhøjede perifere modstand.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

Fordeling

Fordelingsvolumenet er 3,5 l/kg. Bisolols 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 virkning i 24 timer efter dosering én gang dagligt.

Linearitet

Bisoprolols kinetik er lineær og uafhængig af alder.

Særlige populationer

Eftersom eliminationen sker i samme grad i nyrerne og leveren, er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Farmakokinetikken hos patienter med stabil kronisk hjerteinsufficiens og med nedsat lever- eller nyrefunktion er ikke blevet 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 karcinogenicitet. 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**

Bisoprolol "Medical Valley" 1,25 mg tabletter

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Calciumhydrogenphosphat (vandfrit)

Pregelatineret stivelse

Crospovidon

Kolloid, vandfri silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Titandioxid

Macrogol

Bisoprolol "Medical Valley" 2,5 mg tabletter

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Calciumhydrogenphosphat (vandfrit)

Pregelatineret stivelse

Crospovidon

Kolloid, vandfri silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Titandioxid

Macrogol

Bisoprolol "Medical Valley" 5 mg tabletter

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Calciumhydrogenphosphat (vandfrit)

Pregelatineret stivelse

Crospovidon

Kolloid, vandfri silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Titandioxid

Jernoxid, gul

Macrogol

Bisoprolol "Medical Valley" 7,5 mg tabletter

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Calciumhydrogenphosphat (vandfrit)

Pregelatineret stivelse

Crospovidon

Kolloid, vandfri silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Titandioxid

Jernoxid, gul

Macrogol

Jernoxid, rød

Bisoprolol "Medical Valley" 10 mg tabletter

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Calciumhydrogenphosphat (vandfrit)

Pregelatineret stivelse

Crospovidon

Kolloid, vandfri silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Titandioxid

Jernoxid, gul

Macrogol

Jernoxid, rød

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

1,25 mg filmovertrukne tabletter

10 og 20 filmovertrukne tabletter i Alu-Alu-blister.

21, 30, 100, 105, 300 og 1000 filmovertrukne tabletter i HDPE-beholder med PP-skruelåg og forseglingsindlæg.

2,5 mg filmovertrukne tabletter

10 og 30 filmovertrukne tabletter i Alu-Alu-blister.

30, 32, 100, 105, 300 og 1000 filmovertrukne tabletter i HDPE-beholder med PP-skruelåg og forseglingsindlæg.

5 mg filmovertrukne tabletter

10 filmovertrukne tabletter i Alu-Alu-blister.

30, 32, 100, 105, 112, 300 og 1000 filmovertrukne tabletter i HDPE-beholder med PP-skruelåg og forseglingsindlæg.

7,5 mg filmovertrukne tabletter

10 filmovertrukne tabletter i Alu-Alu-blister.

30, 100 og 1000 filmovertrukne tabletter i HDPE-beholder med PP-skruelåg og forseglingsindlæg.

10 mg filmovertrukne tabletter

10 filmovertrukne tabletter i Alu-Alu-blister.

30, 32, 100, 105, 300 og 1000 filmovertrukne tabletter i HDPE-beholder med PP-skruelåg og forseglingsindlæg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1,25 mg: 60656

2,5 mg: 60657

5 mg: 60659

7,5 mg: 60660

10 mg: 60661

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. januar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. februar 2025