

08. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bisoprolol "Zentiva", tabletter**

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

33196

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bisoprolol "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1,25 mg tabletter: Hver tablet indeholder 1,25 mg bisoprololfumarat.

2,5 mg tabletter: Hver tablet indeholder 2,5 mg bisoprololfumarat.

5 mg tabletter: Hver tablet indeholder 5 mg bisoprololfumarat.

10 mg tabletter: Hver tablet indeholder 10 mg bisoprololfumarat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

1,25 mg

Hvide, runde tabletter med prægning 1,25 og diameter på 6 mm ± 0,3 mm.

2,5 mg

Hvide, runde tabletter med prægning 2,5, delekærv og diameter på 6 mm ± 0,3 mm. Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

5 mg

Gul til lys gul, runde tabletter med prægning 5, delekærv og med tilfældigt fordelte pletter af farvestoffer og diameter på 6 mm ± 0,3 mm. Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

10 mg

Okkerfarvede, runde tabletter med prægning 10, delekærv og med tilfældigt fordelt farvestof og diameter på 6 mm ± 0,3 mm. Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bisoprolol "Zentiva" er indikeret til 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).

Derudover er Bisoprolol "Zentiva" 5 mg og 10 mg indikeret til behandling af hypertension og iskæmisk hjertesygdom (angina pectoris).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling af stabil 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.

*Dosering*

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

Den anbefalede maksimaldosis er 10 mg en gang daglig.

Hvis Bisoprolol Zentiva 1,25 mg, 3,75 mg eller 7,5 mg ikke er markedsført i dit land, kan doserne opnås med andre tilgængelige bisoprololprodukter.

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.

*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.

Behandling af hypertension og behandling af iskæmisk hjertesygdom (angina pectoris)

Generelt bør behandling starte med små doser og øges gradvist. Doseringen bør fastsættes individuelt, primært med henblik på at tage hensyn til hjertefrekvensen og behandlingens succes.

*Dosering*

*Behandling af hypertension*

Den anbefalede dosis er 5 mg bisoprololfumarat en gang daglig. I mindre alvorlige tilfælde af hypertension (diastolisk blodtryk op til 105 mmHg) kan behandling med 2,5 mg en gang daglig være tilstrækkelig ved brug af andre lægemidler med passende styrke.

Hvis det er nødvendigt, kan dosis øges til 10 mg en gang daglig. Yderligere dosisøgninger er kun berettigede i ekstraordinære tilfælde. Den maksimale anbefalede dosis er 20 mg en gang daglig.

*Behandling af iskæmisk hjertesygdom (angina pectoris)*

Den anbefalede dosis er 5 mg bisoprololfumarat en gang daglig.

Hvis det er nødvendigt, kan dosis øges til 10 mg en gang daglig. Yderligere dosisøgninger er kun berettigede i ekstraordinære tilfælde.

Den maksimale anbefalede dosis er 20 mg en gang daglig.

*Administrationens varighed*

Der er ingen grænse for administrationens varighed. Det afhænger af typen og sværhedsgraden af symptomerne.

Behandlingen med Bisoprolol "Zentiva" må ikke seponeres pludseligt, da dette kan medføre en forbigående forværring af tilstanden. Det er især vigtigt, at behandlingen ikke seponeres pludseligt hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. Det anbefales at reducere den daglige dosis gradvist (f.eks. ved at halvere dosis hver uge).

*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 en gang daglig. 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 for ældre patienter.

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 eller uden et måltid. Tabletterne skal synkes hele med væske og må ikke tygges. Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

**4.3 Kontraindikationer**

Bisoprolol er kontraindiceret hos patienter med:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
* 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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Alle indikationer

Bisoprolol skal anvendes med forsigtighed hos patienter med hypertension eller angina pectoris og samtidig hjerteinsufficiens.

Iværksættelse og seponering af behandling med bisoprolol kræver regelmæssig monitorering.

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.

Bisoprolol bør anvendes med forsigtighed ved:

* Diabetes mellitus med store udsving i blodsukkertal. Symptomer på hypoglykæmi kan blive maskerede
* Streng faste.
* Igangværende desensibiliteringsbehandling. Som andre beta-blokkere kan bisoprolol også forøge sensitivitet over for allergener og sværhedsgraden af anafylaktiske reaktioner. Behandling med epinefrin vil ikke altid give den forventede terapeutiske virkning
* Førstegrads AV-blok
* Prinzmetal 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 okklusiv arteriel sygdom. Symptomer kan forværres, især når behandlingen påbegyndes.

*Generel anæstesi*

Hos patienter, som skal i 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.

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 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.

Kombination of bisoprolol og calciumantagonister af typen verapamil eller diltiazem, klasse I-antiarytmika eller centralt virkende antihypertensiva frarådes generelt (se pkt. 4.5).

Gælder kun for patienter med stabil kronisk hjertesvigt

Behandlingen af stabil kronisk hjerteinsufficiens med bisoprolol skal indledes med en særlig titreringsfase.

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.

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

**Alle indikationer**

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.
* 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.
* Parasympatomimetik (f.eks. takrin eller carbachol): 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, dobutamin og orciprenalin): Kombination med bisoprolol kan reducere virkningen af begge midler. Behandling af allergiske reaktioner kan kræve øgede adrenalindoser
* 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 skal overvejes før brug

* Mefloquin: Øget risiko for bradykardi.
* Monoaminooxidasehæmmere (bortset fra MAO-B-hæmmere): Forstærket hypotensiv virkning af betablokkerne, men også risiko for hypertensiv krise.

**Gælder for stabil kronisk hjertesvigt**

Frarådede kombinationer

* 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.

**Gælder for hypertension og iskæmisk hjertesygdom (Angina pectoris)**

Følgende kombinationsbehandlinger skal anvendes med forsigtighed

* 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.

**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**

Liste over bivirkninger i tabelform

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).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA**  **systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| 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 hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens. |
| Almindelig | Forværring af hjerteinsufficiens hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens. |
| Ikke almindelig | AV-overledningsforstyrrelser. Forværring af hjerteinsufficiens (hos patienter med hypertension eller angina pectoris), bradykardi (hos patienter med hypertension eller angina pectoris). |
| 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 såsom kløe, rødme, udslæt og angioødem |
| Meget sjælden | Betablokkere kan udløse eller forværre psoriasis eller inducere psoriasislignende udslæt, alopeci. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Muskelsvaghed, muskelkramper. |
| Det reproduktive system og mammae | Sjælden | Erektil dysfunktion |
| Almene symptomer | Almindelig | Træthed\*, asteni (hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens) |
| Ikke almindelig | Asteni (hos patienter med hypertension eller angina pectoris) |
| Undersøgelser | Sjælden | Forhøjede triglycerider, forhøjede leverenzymtal (ALAT, ASAT). |

\* Disse symptomer opstår især i starten af behandlingen hos patienter med hypertension eller angina pectoris. De er som regel milde og forsvinder inden for 1-2 uger.

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

**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 responset er utilstrækkeligt, kan isoprenalin, orciprenalin 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/ orciprenalin eller transvenøs indsættelse af pacemaker.

*Akut forværring af hjerteinsufficiens*

Administrer intravenøse diuretika, inotrope stoffer og vasodilatorer.

*Bronkospasme*

Administrer bronkodilaterende behandling, f.eks. isoprenalin eller orciprenalin, 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 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.

Bisoprolol har ingen signifikant negativ inotropisk virkning.

Bisoprolol opnår maksimal effekt 3-4 timer efter oral indtagelse. Den maksimale anti-hypertensive effekt af bisoprolol opnås generelt efter 2 uger.

Hos patienter med koronar hjertesygdom og uden kronisk hjertesvigt reducerer akut administration af bisoprolol hjerterytmen og slagvolumenet og dermed hjertets output og iltforbrug. Den oprindeligt forhøjede perifere resistens falder ved kronisk administration. Som en mekanisme for betablokkernes antihypertensive virkning diskuteres blandt andet undertrykkelse af plasmareninaktivitet.

Bisoprolol undertrykker responsen på sympati-adrenerg aktivitet ved at blokere de kardiale beta1-receptorer. Dette forårsager et fald i hjerterytmen og kontraktiliteten og reducerer derved myokardieilt forbruget, hvilket er den ønskede virkning i angina pectoris med koronar hjertesygdom.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Behandling af stabil kronisk hjertesvigt*

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 milde til moderate symptomer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Bisoprolol absorberes og har en biotilgængelighed på ca. 90 % efter oral administration. Absorptionshastigheden er uafhængig af madindtagelse.

First pass effekt er ≤10 %. Dette resulterer i en absolut biotilgængelighed af ca. 90 % efter oral indtagelse.

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 en gang daglig.

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.

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.

Reproduktion

I undersøgelser af reproduktionstoksicitet blev bisoprolol ikke fundet at påvirke fertilitet eller reproduktiv adfærd.

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**

Mikrokrystallinsk cellulose (PH 102)

Pregelatineret stivelse (majs)

Crospovidon (type A)

Kolloid, vandfri silica

Magnesiumstearat

5 mg

Gul jernoxid (E172)

10 mg

Gul jernoxid (E172)

Brun jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

For produkter pakket i OPA/Alu/PVC100//Alu eller OPA/Alu/PVC60//Alu blister

Opbevares under 30 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

For produkter pakket i hvid PVC/PVdC//Alu blister

Opbevares under 25 °C.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC100//Alu (gælder for alle styrker) eller OPA/Alu/PVC60//Alu (gælder kun for 1,25 mg) eller PVC/PVdC//Alu (gælder for alle styrker undtagen 1,25 mg) blister, i papir æske.

Pakningsstørrelser

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

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

5 mg og 10 mg: 28, 30, 50, 56, 60, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1,25 mg: 68582

2,5 mg: 68584

5 mg: 68586

10 mg: 68589

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. juni 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

08. februar 2024