

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tabletter
Bisoprolol Vitabalans 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tabletter: Hver tablett inneholder 5 mg bisoprololhemifumarat tilsvarende 4,2 mg bisoprolol.

Bisoprolol Vitabalans 10 mg tabletter: Hver tablett inneholder 10 mg bisoprololhemifumarat tilsvarende 8,5 mg bisoprolol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tabletter: Hvite, runde, konvekse tabletter med delestrek. Diameter er 8 mm.

Bisoprolol Vitabalans 10 mg tabletter: Beige, prikkete, runde, konvekse tabletter med delestrek. Diameter er 8 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Hypertensjon.
- Kronisk stabil *angina pectoris*.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bisoprolol tabletter skal administreres oralt. Tablettene bør tas om morgenen og svelges med en tilstrekkelig mengde væske (f. eks. et glass vann). Tablettene kan tas med mat.

Doseringen bør tilpasses individuelt. Det anbefales å starte med lavest mulig dose. For noen pasienter kan 5 mg daglig være tilstrekkelig. Den normale dosen er 10 mg en gang daglig med en maksimalt anbefalt dose på 20 mg daglig.

Ved behandling av mild hypertensjon kan 2,5 mg Bisoprolol Vitabalans være tilstrekkelig. Den maksimale dosen på 20 mg skal bare gis i spesielle tilfeller.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 20 ml/min, 0,33 ml/s) bør dosen ikke overstige 10 mg bisoprololhemifumarat én gang daglig. Denne dosen kan eventuelt deles i to like deler.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon:

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer, men det anbefales å overvåke behandlingen tett. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør en daglig dose på 10 mg bisoprololhemifumarat ikke overstiges.

Eldre:

Det er vanligvis ikke nødvendig med dosejusteringer. Det anbefales å starte med lavest mulig dose.

Barn under 12 år og ungdom:

Bisoprolol Vitabalans er ikke anbefalt til barn på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt 5.2).

Opphør av behandlingen:

Behandlingen bør ikke avbrytes brått (se pkt 4.4). Dosen bør reduseres sakte med en ukentlig halvering av dosen.

4.3 Kontraindikasjoner

Bisoprolol er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene
- akutt hjertesvikt eller under episoder med dekompenisering av hjertesvikt som krever intravenøs inotrop behandling
- kardiogent sjokk
- AV blokk av andre eller tredje grad (uten pacemaker)
- "sick sinus" syndrom
- sinoatrial blokk
- symptomatisk bradykardi med færre enn 45-50 slag per minutt under behandling eller færre enn 50 slag/ per minutt før behandlingsstart
- symptomatisk hypotensjon (systolisk blodtrykk under 100 mm Hg)
- alvorlig bronkialastma eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom
- alvorlige former for perifer arteriell okklusiv sykdom og alvorlige former for Raynauds syndrom
- metabolsk acidose
- ubehandlet feokromocytom (se pkt 4.4)
- kombinasjoner med floktafenin og sultoprid (se pkt 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Andre formuleringer av bisoprololholdige-legemidler brukes ved behandling av kronisk hjertesvikt. Bruk av betablokkere ved denne indikasjonen krever en svært forsiktig tilnærming og bør startes med en svært streng titreringsfase. I denne fasen er det nødvendig med doseøkninger som ikke alltid er mulig med dette legemiddelet. Dette legemiddelet bør derfor ikke brukes ved behandling av kronisk hjertesvikt.

Kombinasjon av bisoprolol med kalsiumantagonister av verapamil- og diltiazemtypen, med sentraltvirkende antihypertensive legemidler og med klasse I antiarytmiske legemidler, anbefales generelt ikke (se pkt 4.5).

Bisoprolol må brukes med forsiktighet:

- ved samtidig behandling med amiodaron: Risiko for kontraktile automatisme og ledningsforstyrrelser (undertrykkelse av kompensatoriske sympatiske reaksjoner, se pkt 4.5).
- ved bronkospasme (bronkialastma, obstruktiv luftveissykdom): Ved bronkialastma eller andre kroniske obstruktive lungesykdommer som kan være symptomgivende bør bronkodilaterende behandling gis samtidig. Av og til kan en økning i luftveismotstanden forekomme hos

pasienter med astma. Dosen med beta₂-agonister kan derfor måtte økes. Det anbefales å ha utført en funksjonell respirasjonstest før behandlingen.

- ved samtidig behandling med kolinesterasehemmere (inklusive takrin): atrioventrikulær ledningstid og/eller bradykardi kan øke (se pkt 4.5).
- ved samtidig behandling med inhalasjonsanestetika: Svekket refleksstakykardi og økt risiko for hypotensjon (se pkt 4.3 og 4.5). Fortsatt betablokade reduserer risikoen for arytmier under induksjon og intubasjon. Anestesiologen bør informeres når pasienten får bisoprolol.
- ved jodinerter kontrastmidler: Betablokkere kan hindre de kardiovaskulære kompensatoriske reaksjonene assosiert med hypotensjon eller sjokk induisert av jodinerter kontrastmidler.
- ved diabetes mellitus med store fluktuasjoner i blodsukkerverdier: Symptomer på hypoglykemi kan maskeres. Blodglukoseverdier bør overvåkes under behandling med bisoprolol.
- ved tyreotoksikose: Symptomer og kliniske tegn på tyreotoksikose kan være maskert under bisoprololbehandling.
- under streng faste.
- under pågående desensibiliseringsterapi: Som for andre betablokkere kan bisoprolol øke både sensitiviteten mot allergener og alvorligheten av anafylaktiske reaksjoner. Adrenalinbehandling gir ikke alltid den forventede effekten. Høyere doser adrenalin kan være nødvendig.
- ved AV-blokk av første grad.
- ved Prinzmetals angina: Betablokkere kan øke antallet og varigheten av anginaanfallet hos pasienter med Prinzmetals angina.
- perifer arteriell okklusiv sykdom/perifer sirkulatorisk sykdom, som f. eks. Raynauds syndrom og claudicatio intermittens: forverring av symptomer kan forekomme, særlig ved oppstart av behandlingen.
- hos pasienter med feokromocytom: Bisoprolol må ikke gis før etter vellykket alfareseptorblokkade (se pkt 4.3).
- tidligere eller nåværende psoriasis: betablokkere (f.eks. bisoprolol) bør bare gis etter en nøye vurdering av nytte/risiko forholdet.
- hvis pasienten bruker kontaklinser: betablokkere kan redusere utskillelse av tårevæske og predisponere for tørre øyne.

Oppstart av bisoprololbehandling krever regelmessig overvåkning, særlig når eldre pasienter behandles. Behandling med bisoprolol må ikke avbrytes brått med mindre det er strengt nødvendig, spesielt hos pasienter med iskemisk hjertesykdom, da det kan føre til forbigående forverring av hjerteproblemene. Det er en risiko for hjerteinfarkt og plutselig død hvis behandlingen avbrytes brått hos pasienter med koronar hjertesykdom (se pkt 4.2).

Hos pasienter som gjennomgår generell anestesi må anestesilegen være oppmerksom på betablokaden. Dersom det anses nødvendig å seponere behandlingen med betablokkere før operasjonen, skal dette gjøres gradvis og avsluttes ca. 48 timer før anestesi.

Dette legemiddelet inneholder et virkestoff som gir positivt utslag i antidopingkontroller.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner:

- floktafenin: Betablokkere kan hindre kardiovaskulære kompensatoriske reaksjoner assosiert med hypotensjon eller sjokk induisert av floktafenin
- sultoprid: Bisoprolol bør ikke gis samtidig med sultoprid siden det gir en økt risiko for ventrikulære arytmier.

Kombinasjoner som ikke er anbefalt:

- kalsiumantagonister av verapamiltypen og i mindre grad av diltiazemtypen (verapamil, diltiazem, bepridil): negativ innflytelse på kontraktilitet, atrioventrikulær overledning og

blodtrykk (se pkt. 4.4). Intravenøs administrering av verapamil hos pasienter som behandles med betablokkere kan føre til alvorlig hypotensjon og atrioventrikulær blokk.

- klonidin og andre sentraltvirkende antihypertensiva, f. eks metyldopa, guanfacin, moxonidin, rilmenidin: Samtidig bruk av sentraltvirkende antihypertensiva kan føre til redusert hjerterytme og hjerteminuttvolum, inklusive forverret hjertesvikt og vasodilatasjon. Brå seponering kan føre til økt risiko for rebound hypertensjon.
- Monoaminoksidasehemmere (unntatt MAO-B-hemmere): Økt hypotensiv effekt av betablokkere men også risiko for hypertensiv krise.

Kombinasjoner som skal gis med forsiktighet:

- klasse I antiarytmika (f.eks disopyramid, kinidin): effekt på atrioventrikulær overledningstid kan forsterkes og negativ inotrop effekt kan øke. Tett klinisk overvåkning og EKG overvåkning kreves (se pkt. 4.4).
- klasse III antiarytmika (f.eks amiodaron): effekt på atrioventrikulær overledningstid kan forsterkes (se pkt. 4.4).
- kalsiumantagonister av dihydropyridintypen: Samtidig bruk kan øke risikoen for hypotensjon, og økt risiko for en ytterligere forverring av ventrikkelpumpefunksjonen hos pasienter med hjertesvikt kan ikke utelukkes. Hos pasienter med latent hjertesvikt kan samtidig bruk av betablokkere føre til hjertesvikt.
- Parasympatomimetika/kolinesterasehemmere (inklusive takrin): Samtidig bruk kan øke atrioventrikulær overledningstid og/eller risikoen for bradykardi (se pkt. 4.4).
- Topikale betablokkere, inklusive øyedråper for glaukombehandling: kan bidra til de systemiske effektene av bisoprolol.
- insulin og andre legemidler ved diabetes: Forsterkning av blodsukkersenkende effekt. Blokade av beta-adrenoseptorer kan maskere symptomer på hypoglykemi.
- digitalisglykosider: Reduksjon av hjerterytmen, økning i den atrioventrikulære overledningstiden.
- anestesimidler: Svekket refleksstakykardi og økt risiko for hypotensjon (se pkt. 4.4).
- Ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs): Reduksjon av den antihypertensive effekten til bisoprolol (NSAIDs hemmer vasodilaterende prostaglandiner, pyrazolon-NSAIDs gir retensjon av vann og natrium).
- ergotaminderivater: Forsterkning av perifere sirkulatoriske forstyrrelser
- beta-sympatomimetika (f.eks isoprenalin, dobutamin): kombinasjon med bisoprolol kan redusere effekten av begge legemidlene.
- sympatomimetika som aktiverer både alfa- og beta-adrenoseptorer (f.eks noradrenalin, adrenalin): Kombinasjon med bisoprolol kan demaskere alfa-adrenoseptormediert vasokonstriktoreffekter av disse legemidlene og medføre økning i blodtrykk og forsterket claudicatio intermittens. Slike interaksjoner anses som mer sannsynlige med ikke-selektive betablokkere.
- trisykliske antidepressiva, barbiturater, fenotiaziner og andre antihypertensive legemidler og organiske nitrater: Økt blodtrykkssenkende effekt.
- baklofen: Økt antihypertensiv aktivitet.
- amifostin: Økt hypotensiv aktivitet.
- Samtidig bruk av andre antihypertensive midler, og også andre legemidler med blodtrykksreduserende potensiale kan øke risikoen for hypotensjon.

Kombinasjoner som bør vurderes:

- meflokin: Økt risiko for bradykardi.
- kortikosteroider: Nedsatt antihypertensiv effekt pga retensjon av vann og natrium.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Bisoprolol har farmakologiske effekter som kan føre til skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller fosteret /det nyfødte barnet. Generelt reduserer betablokkere perfusjonen i placenta, noe som

har vært assosiert med hemmet vekst, intrauterin død, abort eller for tidlig fødsel. Bivirkninger (f. eks. hypoglykemi, bradykardi) kan forekomme hos fosteret og det nyfødte spedbarnet. Hvis behandling med betablokker er nødvendig foretrekkes beta₁-reseptorblokkere.

Bisoprolol skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Hvis behandling med bisoprolol er ansett som nødvendig må blodgjennomstrømningen i livmor og placenta, og fostervekten følges. Ved skadelige effekter på graviditet eller foster skal alternative behandlinger vurderes. Det nyfødte spedbarnet må følges tett. Symptomer på hypoglykemi og bradykardi ventes vanligvis i løpet av de første 3 dagene.

Amming:

Det er ukjent om bisoprolol utskilles 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 med pasienter med koronar hjertesykdom påvirket ikke bisoprolol evnen til å kjøre bil. På grunn av individuelle variasjoner i reaksjonen på legemidlet kan evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner påvirkes. Dette bør det tas hensyn til særlig ved oppstart av behandlingen og ved endringer av medisineringsen, samt i forbindelse med inntak av alkohol.

4.8 Bivirkninger

Frekvensklassifiseringen av bivirkningene er som følger:

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

Forstyrrelser i immunsystemet:

- Sjeldne: allergisk rinit, påvisning av antinukleære antistoffer med særegne kliniske symptomer som f. eks. lupus syndrom, som forsvinner ved opphør av behandlingen

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

- Sjeldne: økning i triglyserider, hypoglykemi

Psykiatriske lidelser:

- Mindre vanlige: søvnforstyrrelser, depresjon
- Sjeldne: mareritt, hallusinasjoner

Nevrologiske sykdommer:

- Vanlige: tretthet, utmattelse, svimmelhet, hodepine (særlig i begynnelsen av behandlingen, vanligvis milde og forsvinner ofte innen 1-2 uker)
- Sjeldne: Synkope

Øyesykdommer:

- Sjeldne: redusert tårestrøm (bør vurderes hos pasienter som bruker kontaktlinser)
- Svært sjeldne: konjunktivitt

Sykdommer i øre og labyrint:

- Sjeldne: nedsatt hørsel

Hjertesykdommer:

- Mindre vanlige: bradykardi, AV-overledningsforstyrrelser (forsinket AV-overledning eller økning av eksisterende AV-blokk), forverring av eksisterende hjertesvikt

Karsykdommer:

- Vanlige: følelse av kulde eller nummenhet i ekstremiteter, Raynauds syndrom, økning av eksisterende claudicatio intermittens
- Mindre vanlige: ortostatisk hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:

- Mindre vanlige: bronkospasme hos pasienter med bronkialastma eller en historie med obstruktiv luftveissykdom
- Sjeldne: Allergisk rhinitt

Gastrointestinale sykdommer:

- Vanlige: gastrointestinale plager som kvalme, oppkast, diaré, magesmerte og forstoppelse

Sykdommer i lever og galleveier:

- Sjeldne: hepatitt

Hud- og underhudssykdommer:

- Sjeldne: hypersensitivetsreaksjoner (kløe, rødme, utslett)
- Svært sjeldne: betablokkere kan fremprovosere eller forverre psoriasis eller indusere psoriasisliknende utslett, alopeci

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

- Mindre vanlige: muskelsvakhet og kramper, artralgi

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

- Sjeldne: potensproblemer

Generelle lidelser:

- Vanlige: fatigue (forekommer særlig ved oppstart av behandlingen. Er generelt mild og går vanligvis over innen 1-2 uker)
- Mindre vanlige: asteni

Undersøkelser:

- Sjeldne: økte triglyserider, økte leverenzymmer (ALAT, ASAT)

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer:

De vanligste tegnene som forventes ved overdose av betablokker er bradykardi, hypotensjon, bronkospasme, akutt hjertesvikt og hypoglykemi. Det er stor inter-individuell variasjon i følsomheten for en høy enkeltdose av bisoprolol, og pasienter med hjertesvikt er sannsynligvis meget følsomme.

Behandling:

Ved overdose bør bisoprololbehandlingen umiddelbart stoppes og støttende og symptomatisk behandling gis. Absorpsjon av bisoprolol fra gastrointestinalkanalen bør reduseres; mageskylling eller

administrasjon av adsorbenter (for eksempel aktivt kull) og et laksativ (for eksempel natriumsulfat) kan brukes. Begrensede data tyder på at bisoprolol i svært liten grad er dialyserbart.

Respirasjonen må overvåkes, og hvis nødvendig bør kunstig respirasjon startes. Bronkospasme bør motvirkes med bronkodilatorer som f.eks. isoprenalin eller beta₂-sympatomimetika. Kardiovaskulære komplikasjoner bør behandles symptomatisk: AV-blokk (andre eller tredje grad) trenger grundig overvåkning og behandles med isoprenalininfusjon eller innsetting av transvenøs pacemaker i hjertet. Ved bradykardi kan det gis atropin intravenøst (eller M-metylatropin). Fall i blodtrykket eller sjokk bør behandles med plasmasubstitutter og vasopressorer. Hypoglykemi kan behandles med glukose intravenøst.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betablokker, ATC-kode: C07 AB 07.

Bisoprolol er en potent, svært beta₁-selektiv adrenoceptorblokker uten egen sympatomimetisk aktivitet. Som for andre betablokkere er virkningsmekanismen ved hypertensjon uklar. Det er likevel kjent at bisoprolol undertrykker plasmareninaktiviteten betydelig. Hos pasienter med angina reduserer blokade av betareseptorene hjertets aktivitet og dermed reduseres behovet for oksygen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bisoprolol absorberes nesten fullstendig fra gastrointestinalkanalen. Sammen med den svært beskjedne første-passasje-metabolismen i leveren resulterer dette i en høy biotilgjengelighet på omtrent 90 %. Plasmaproteinbindingen av bisoprolol er på omtrent 30 %. Distribusjonsvolumet er 3,5 l/kg. Total clearance er omtrent 15 l/time. Plasma eliminasjonshalveringstiden (10-12 timer) gir effekt i 24 timer etter dosering en gang daglig. Bisoprolol utskilles fra kroppen på to måter, 50 % metaboliseres av leveren til inaktive metabolitter som deretter utskilles av nyrene. De gjenværende 50 % utskilles av nyrene i ikke-metabolisert form. Siden eliminasjonen foregår både i nyrene og i leveren, er det ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med nedsatt leverfunksjon eller nyresvikt. Bisoprolols kinetikk er lineær og uavhengig av alder. Hos pasienter med kronisk hjertesvikt (NYHA klasse III) er plasmanivået av bisoprolol høyere og halveringstiden forlenget sammenlignet med friske frivillige. Maksimal plasmakonsentrasjon ved steady state er 64±21 ng/ml ved en daglig dose på 10 mg og halveringstiden er 17±5 timer. Det er begrensede data fra barn og det er ikke etablert et doseringsregime. Bisoprolol kan derfor ikke anbefales til bruk hos barn.

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. Som andre betablokkere medførte bisoprolol skader hos mor (nedsatt matinntak og redusert kroppsvekt) og foster/nyfødt (økt forekomst av resorpsjoner, redusert fødselsvekt hos avkom, forsinket fysisk utvikling) ved høye doser, men var ikke teratogent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
magnesiumstearat
cellulose, mikrokrySTALLinsk
Bisoprolol Vitabalans 10 mg:

gul jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 mg: 4 år

10 mg: 5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tabletter (PVC/Al eller PVC/PVdC/Al blister).

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finland
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 06-4420

10 mg: 06-4421

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2008-12-22 / 31.05.2011

10. OPPDATERINGSDATO

17.08.2022