

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol ratiopharm 5 mg ja 10 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg tai 10 mg bisoprololifumaraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Bisoprolol ratiopharm 5 mg: Vaalean keltainen, täplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa toispuoleinen jakoura ja jakouran oikealla puolella merkintä ”5”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

Bisoprolol ratiopharm 10 mg: Beigen värinen, täplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa toispuoleinen jakoura ja merkintä ”1” jakouran vasemmalla puolelle ja ”0” oikealla puolella. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.

Krooninen stabiili *angina pectoris*.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annostus sovitetaan yksilöllisesti. Hoito aloitetaan mahdollisimman pienellä annoksella. Joillekin potilaille 5 mg päivässä voi riittää. Tavallinen annos on 10 mg kerran päivässä ja korkein suositeltu annos on 20 mg päivässä.

##### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min) tai vaikea maksan vajaatoiminta ei suositella yli 10 mg:n vuorokausiannosta bisoprololifumaraattia.

##### lääkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tavallisesti tarpeen. On suositeltavaa aloittaa hoito mahdollisimman pienellä annoksella.

##### Pediatriset potilaat

Koska kokemuksia käytöstä ei ole, bisoprololin käyttöä ei suositella.

##### Hoidon lopettaminen

Hoitoa ei tule lopettaa äkillisesti (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Annosta tulee pienentää asteittain puolittamalla annos viikoittain.

#### Antotapa

Bisoprolol ratiopharm -tabletit on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Bisoprololin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on

- todettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti sydämen vajaatoiminta tai sydämen vajaatoiminnan dekompensoitumisjakso, joka vaatii i.v. inotrooppista hoitoa
- kardiogeeninen sokki
- II tai III asteen AV-katkos
- sairas sinus -oireyhtymä
- sinoatriaalikatkos
- oireinen bradykardia
- oireinen hypotensio
- vaikea keuhkoastma tai vaikea krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- vaikea-asteinen perifeerisiä valtimoita ahtaava sairaus tai vaikea Raynaud'n oireyhtymä
- metabolinen asidoosi
- hoitamaton feokromosytooma (katso 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Muita bisoprololia sisältäviä valmisteita käytetään kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Beetasalpaajien käyttö tässä indikaatiossa vaatii huolellisen arvioinnin ja se tulee aloittaa annoksen tarkalla titraamisella. Tässä vaiheessa annoksia joudutaan porrastamaan siten, ettei hoidon toteuttaminen ole mahdollista tätä lääkevalmistetta käyttämällä. Tätä valmistetta ei tämän vuoksi suositella käyttämään kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Bisoprololihoito aloitus vaatii säännöllistä seurantaakin etenkin hoidettaessa iäkkäitä potilaita.

Bisoprololihoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti etenkään iskeemistä sydänsairautta sairastavien henkilöiden osalta, ellei välittömään keskeytyksen ole ehdotonta syytä, sillä äkillinen hoidon keskeytys voi johtaa sydänsairauden tilapäiseen pahenemiseen. Lisätiedot, ks. kohta 4.2.

Yhdistelmähoitoa amiodaronin kanssa ei suositella sydänlihaksen kontraktiiteetin ja konduktion häiriöiden riskin vuoksi (kompensatoristen sympaattisten reaktioiden heikkeneminen).

Bisoprololin käyttöä yhdessä verapamiilin tai diltiatseemin tyyppisten kalsiuminestäjien tai keskushermoston kautta vaikuttavien verenpainelääkkeiden kanssa ei yleensä suositella (ks. myös kohta 4.5).

Bisoprololia tulee käyttää varoen:

- samanaikaisesti yhdessä antikoliiniesteraasien kanssa (mukaan lukien takriini): AV-johtumisaika voi pidentyä ja/tai sydämen lyöntitiheys hidastua (ks. 4.5)
- diabetes mellitus, jonka yhteydessä esiintyy huomattavaa verensokeriarvojen heilahtelua, sillä hypoglykemian oireet saattavat peittyä. Verensokeritasoa tulee seurata bisoprololihoitoa aikana.
- ankara paasto.
- siedätyshoidon aikana, sillä muiden beetasalpaajien tavoin, bisoprololi voi lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille että anafylaktisten reaktioiden vakavuutta. Adrenaliinihoito ei aina välttämättä anna toivottua terapeuttista vaikutusta.
- I asteen AV-katkos
- Prinzmetalin angina

- perifeerisiä valtimoita ahtauttava sairaus, sillä oireiden pahenemista voi esiintyä etenkin hoidon alkuvaiheessa.

Potilaille, joilla on aiemmin todettu tai joilla parhaillaan on psoriaasi, tulisi antaa beetasalpaajahoitoa (esim. bisoprololia) vain perusteellisen hyöty/haitta-arvioinnin jälkeen.

Bisoprololihoito saattaa peittää tyreotoksikoosin oireet.

Feokromosytoomaa sairastaville potilaille ei saa antaa bisoprololihoitoa ennen kuin alfasalpauksesta on huolehdittu.

Jos potilas on menossa yleisanestesiassa suoritettavaan toimenpiteeseen, on anestesia­lääkärin saatava tietää beetasalpaajalääkityksestä. Jos beetasalpaajahoito katsotaan tarpeelliseksi keskeyttää, on keskeyttäminen tehtävä annosta asteittain pienentäen siten, että aikaa viimeisestä lääkeannoksesta anestesian alkuun on vähintään 48 tuntia.

Keuhkoastman tai jonkun muun mahdollisesti oireita aiheuttavan ja ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä suositellaan samanaikaisen keuhkoputkia laajentavan lää­kityksen käyttöä. Astmapotilailla hengitysteiden virtausvastus voi yksittäistapauksissa suurentua, joten beeta-2-stimulanttien annostuksen lisäämiseen voi olla tarvetta.

Nämä lääkevalmisteet sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää näitä lääkkeitä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### *Ei suositeltava yhteiskäyttö*

Verapamiilin, ja vähäisemmässä määrin diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät:

Negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtuvuuteen. Verapamiilin laskimonsisäinen anto beetasalpaajahoitoa saaville potilaille voi johtaa voimakkaaseen verenpaineen laskuun ja eteis-kammiokatkokseen.

Keskushermoston kautta verenpainetta alentavat lääkkeet:

Keskushermoston kautta verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sydämen sykkeen hidastumista, minuuttitilavuuden pienentymistä ja vasodilataatiota. Hoidon äkillinen keskeyttäminen voi lisätä ns. rebound-hypertension riskiä.

Monoamiinioksidaasin estäjät (lukuun ottamatta MAO-B estäjiä):

Beetasalpaajan lisääntynyt verenpainetta laskeva vaikutus, mutta myös hypertensiivisen kriisin riski.

##### *Yhteiskäyttö varoen*

Luokan I rytmihäiriölääkkeet (esim. disopyramidi, kinidiini):

Vaikutus eteis-kammio-johtumisaikaan voi tehostua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus voi lisääntyä.

Luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni):

Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi tehostua.

Dihydropyridiini­tyypiset kalsiuminestäjät:

Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotensioriskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samanaikainen käyttö voi myös lisätä riskiä kammioiden pumppauskyvyn heikentymiselle.

Parasympatomimeetit:

Samanaikainen käyttö voi lisätä eteis-kammiojohtumisaikaa ja bradykardian riskiä.

Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (esim. glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat):

Nämä voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Insuliini ja oraaliset sokeritautilääkkeet:

Verensokeria laskevan vaikutuksen voimistuminen. Beeta-adrenoreseptoreiden salpaus voi peittää hypoglykemian oireita.

Digitalisglykosidit:

Sydämen sykkeen hidastuminen, eteis-kammiojohtumisen hidastuminen.

Anestesia-aineet:

Reflektorisen takykardian heikentyminen sekä lisääntynyt hypotension riski (lisäinformaatiota käytöstä anestesian yhteydessä, ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID:t):

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää bisoprololin hypotensiivistä vaikutusta.

Ergotamiinijohdannaiset:

Perifeeristen verenkiertohäiriöiden paheneminen.

Beetasympatomimeetit (esim. isoprenaliini, dobutamiini):

Yhdistelmä bisoprololin kanssa voi heikentää molempien lääkkeiden vaikutusta.

Sekä beeta- että alfa-adenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit:

Yhdistelmä bisoprololin kanssa voi johtaa verenpaineen nousuun.

Samanaikainen käyttö muiden verenpainelääkkeiden ja muiden verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden kanssa:

Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotensioriskiä.

Trisykliset masennuslääkkeet, barbituraatit, fenotiatsiinit ja verenpainelääkkeet:

Lisääntynyt verenpainetta alentava vaikutus.

Baklofeeni:

Lisääntynyt verenpainetta laskeva vaikutus.

Amifostiini:

Lisääntynyt verenpainetta laskeva vaikutus

*Yhteiskäyttö tulisi toteuttaa harkiten:*

Meflokiini:

Lisääntynyt bradykardian riski.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Bisoprololia ei suositella raskauden aikana, ellei se nimenomaan ole tarpeen. Jos hoito katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan kohdun ja istukan välisen verenvirtauksen sekä sikiön kasvun seurantaa. Jos raskauteen tai sikiöön kohdistuu haitallisia vaikutuksia, suositellaan vaihtoehtoisen lääkityksen harkintaa. Vastasyntynyttä on

tarkkailtava huolellisesti. Hypoglykemian ja bradykardian oireet esiintyvät yleensä ensimmäisten kolmen vuorokauden aikana.

*Imetys:*

Imetystä ei suositella bisoprololin käytön aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaan yksilöllisistä reaktioista riippuen näillä lääkkeillä saattaa olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tällaisten vaikutusten riski on huomioitava etenkin hoidon alkuvaiheessa, lääkitystä muutettaessa sekä alkoholin käytön yhteydessä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten yleisyydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ),

Yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ),

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ),

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ),

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

**Immuunijärjestelmä**

*Harvinaiset:* Tumavasta-aineiden ilmaantuminen ja siihen liittyvät poikkeukselliset kliiniset oireet, kuten lupus, joka häviää hoidon loputtua.

**Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

*Harvinaiset:* Hypoglykemia.

**Psykkiset häiriöt**

*Melko harvinaiset:* Unihäiriöt, depressio

*Harvinaiset:* Painajaiset, hallusinaatiot.

**Hermosto**

*Yleiset:* Väsymys, nääntymys, huimaus\*, päänsärky\*

*Harvinaiset:* Pyörtyminen.

**Silmät**

*Harvinaiset:* Kyynelvuodon väheneminen

*Hyvin harvinaiset:* Konjunktiviitti.

**Kuulo ja tasapainoelin**

*Harvinaiset:* Kuuloon liittyvät häiriöt.

**Sydän**

*Melko harvinaiset:* Bradykardia, AV-johtumisen häiriöt, olemassa olevan sydämen vajaatoiminnan paheneminen.

**Verisuonisto**

*Yleiset:* Raajojen kylmyyden tai tunnottomuuden tunne, Raynaud'n oireyhtymä, katkokävelyoireen paheneminen, hypotensio (etenkin sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)

*Melko harvinaiset:* Ortostaattinen hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

*Melko harvinaiset:* Bronkospasmit astma- tai keuhkohtaumapotilailla

*Harvinaiset:* Allerginen nuha.

Ruoansulatuselimistö

*Yleiset:* Ruoansulatuselimistöön liittyvät vaivat, kuten pahoinvointi, oksentaminen, ripuli, ummetus, vatsakivut.

Maksa ja sappi

*Harvinaiset:* Hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudus

*Harvinaiset:* Yliherkkyysoireet, kuten kutina, punoitus, ihottuma

*Hyvin harvinaiset:* Beetasalpaajat voivat laukaista psoriaasin tai pahentaa sitä tai aiheuttaa psoriaasityyppistä ihottumaa, alopesia.

Luusto, lihakset ja sidekudos

*Melko harvinaiset:* Lihasteikkous ja lihaskrampit, nivelvaivat.

Sukupuolielimet ja rinnat

*Harvinaiset:* Potenssihäiriöt.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Yleiset:* Uupumus\*

*Melko harvinaiset:* Voimattomuus.

Tutkimukset

*Harvinaiset:* Triglyseridiarvojen nousu, maksaentsyymiarvojen nousu (ASAT, ALAT).

\* Näitä oireita ilmenee etenkin hoidon alkuvaiheessa. Kyseiset haittavaikutukset ovat yleensä lievät ja ne menevät useimmiten ohi 1 - 2 viikossa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

Bisoprololin yliannostuksen yleisimmät tunnusmerkit ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmit, akuutti sydämen vajaatoiminta ja hypoglykemia. Yksilöllinen herkkyys yksittäiselle isolle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti, ja sydämen vajaatoimintapotilaat ovat todennäköisesti erityisen herkkiä yliannoksen aiheuttamille vaikutuksille.

### *Yliannostuksen hoito*

Yleisohjeena yliannostustapauksissa suositellaan keskeyttämään bisoprololihoito ja aloittamaan tuki- sekä oireenmukainen hoito. Bisoprololin imeytymistä ruoansulatuskanavasta on estettävä. Tätä varten voidaan

käyttää vatsahuuhtelua tai adsorboivaa ainetta (eli lääkehiiltä) sekä laksatiivia (eli natriumsulfaattia). Hengitystoimintaa on seurattava, ja tarvittaessa potilaalle on annettava tekohengitystä. Bronkospasmeihin annetaan keuhkoputkia laajentavaa lääkitystä, kuten isoprenaliinia tai beeta-2-sympatomimeetteja. Kardiovaskulaarisiin oireisiin annetaan oireenmukaista hoitoa. Eteis-kammiokatkos (toisen tai kolmannen asteen katkos) vaatii huolellista seurantaa ja sitä on hoidettava isoprenaliini-infusiolla tai laskimon kautta asetettavan sydämentahdistimen avulla. Bradykardiaan on annettava laskimonsisäistä atropiinia (tai M-metyyliatropiinia). Verenpaineen laskua tai sokkia hoidetaan plasmatilavuuden lisääjillä ja vasopressoreilla. Hypoglykemiaa voi hoitaa laskimonsisäisesti annettavalla glukosilla.

Rajallisen olemassa olevan tiedon perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB07

Bisoprololi on tehokas, beeta<sub>1</sub>-selektiivinen adrenoreseptorisalpaaja, jolta puuttuu sympatomimeettinen ominaisvaikutus. Kuten muidenkin beetasalpaajien osalla yksityiskohtainen vaikutusmekanismi hypertensiossa on epäselvä, vaikka tiedetään, että bisoprololi alentaa merkittävästi plasman reniiniaktiivisuutta.

Anginapotilailta beetareseptorisalpaus hillitsee sydämen toimintaa ja vähentää hapentarvetta.

Bisoprololilla on samankaltaisia membraaneja stabiloivia vaikutuksia kuin propranololilla.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Bisoprololi imeytyy lähes täydellisesti mahasuolikanavasta. Tämä yhdessä hyvin alhaisen ensikierronvaikutuksen kanssa maksassa johtaa korkeaan biologiseen hyötyosuuteen on n. 90 %. Bisoprololi sitoutuu noin 30 % :sesti plasman proteiineihin. Jakaantumistilavuus on 3.5 l/kg. Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h.

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa (10–12 tuntia) varmistaa 24 tunnin vaikutusajan kerran päivässä annostelulla.

Bisoprololi eliminoituu kahta reittiä pitkin, 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi jotka eliminoituvat munuaisten kautta. Loput 50 % eliminoituu munuaisten kautta muuttumattomana. Koska eliminaatio tapahtuu munuaisissa ja maksassa samassa määrin, annoksen säätöä ei tarvita potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Bisoprololin farmakokineetiikka on lineaarista ja riippumatonta potilaan iästä.

Potilaat joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA aste III) bisoprololin määrä plasmassa on suurempi ja puoliintumisaika pitempi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Annoksella 10 mg/vrk enimmäispitoisuus plasmassa on 64±21 ng/ml ja puoliintumisaika 17±5 tuntia vakaan tilan vallitessa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tiedot, jotka perustuvat perinteisiin tutkimuksiin farmakologisesta turvallisuudesta, toistetun annostuksen toksisuudesta, genotoksisuudesta ja karsinogeenisuudesta, eivät paljasta mitään erityisiä haittoja ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi on suurina annoksina toksista odottaville äideille (vähentynyt ravintoaineiden saanti ja alentunut paino) sekä alkiole/sikiölle. Bisoprololi ei ole teratogeenista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti,  
mikrokiteinen selluloosa,  
magnesiumstearaatti,  
krospovidoni.

Väriaineet:

Bisoprolol ratiopharm 5 mg: Keltainen PB 22812 (keltainen rautaoksidi (E172))

Bisoprolol ratiopharm 10 mg: Vaaleanruskea PB 27215 (punainen ja keltainen rautaoksidi (E 172))

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus koostuu jäykästä lakan kanssa lämpökäsitellystä alumiinifoliosta joka on puristettu yhteen PVC/PVDC:n kanssa ja pakattu esipainettuun pahvipakkaukseen. Jokainen pakkaus sisältää joko 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100x1 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3,  
D-89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Bisoprolol ratiopharm 5 mg: 15812

Bisoprolol ratiopharm 10 mg: 15813

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.11.2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.4.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.11.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol ratiopharm 5 mg och 10 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg eller 10 mg bisoprololfumarat.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Bisoprolol ratiopharm 5 mg: Tabletterna är ljusgula, spräckliga, runda, bikonvexa med följande identifieringsmärkning: Brytskåra på ena sidan med "5" präglat till höger.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Bisoprolol ratiopharm 10 mg: Tabletterna är spräckligt beige, runda, bikonvexa med följande identifieringsmärkning: Brytskåra på ena sidan med "1" präglat till vänster och "0" till höger.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Kronisk, stabil *angina pectoris*

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Dosen bör anpassas individuellt. Man bör starta med lägsta möjliga dos. Hos en del patienter räcker 5 mg per dag. Den vanliga dosen är 10 mg per dag och den maximala rekommenderade dosen är 20 mg per dag.

##### Nedsatt njur- eller leverfunktion

Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min) och patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion bör den dagliga dosen inte överstiga 10 mg bisoprololfumarat.

##### Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs i normala fall. Det rekommenderas att behandlingen inleds med lägsta möjliga dos.

##### Pediatrik population

Eftersom ingen erfarenhet finns, rekommenderas ej bruk av bisoprolol.

##### Avslutande av behandlingen

Behandlingen bör ej avslutas plötsligt (se 4.4 Varningar och försiktighet). Dosen bör minskas långsamt genom en veckovis halvering av dosen.

#### Administreringssätt

Bisoprolol ratiopharm 5 mg och 10 mg tabletter är avsedda för oral användning

### **4.3 Kontraindikationer**

Bisoprolol är kontraindicerat för patienter med

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation där intravenös inotrop behandling är nödvändig
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block
- sick-sinus-syndrom
- sinoatriellt block
- symtomatisk bradykardi
- symtomatisk hypotoni
- svår bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- svåra former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller svår form av Raynauds syndrom
- metabolisk acidosis
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Andra formuleringar av bisoprolol används vid behandling av kronisk hjärtsvikt. Användning av beta-blockerare vid denna indikation kräver stor försiktighet och bör inledas enligt ett strikt titreringsförfarande. Under denna fas krävs små doshöjningar vilket inte är möjligt med detta läkemedel. Detta läkemedel skall därför ej användas vid behandling av kronisk hjärtsvikt.

Insättning av behandling med bisoprolol kräver regelbunden övervakning, speciellt vid behandling av äldre. En behandling med bisoprolol får inte avbrytas helt plötsligt, och särskilt inte hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom, såvida det inte finns starka skäl för det, eftersom ett plötsligt avbrytande kan leda till en övergående försämring av patientens hjärtsjukdom. För ytterligare information, se avsnitt 4.2.

Kombination med amiodaron rekommenderas ej på grund av risken för kontraktill automatism och överledningsstörningar (hämmning av kompensatoriskt sympatikuspåslag).

Kombination med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp och med centralt verkande antihypertensiva medel rekommenderas i allmänhet inte (se även avsnitt 4.5).

Bisoprolol måste användas med försiktighet vid:

- samtidig behandling med kolinesterashämmare (inklusive takrin): förlängd överledningstid och/eller bradykardi kan förvärras (se även avsnitt 4.5).
- diabetes mellitus där stora svängningar i blodglukosvärden förekommer. Symtom på hypoglykemi kan döljas vid behandling med bisoprolol och blodglukosvärden bör därför övervakas.
- strikt fasta.
- pågående desensibiliseringsterapi.  
Liksom andra beta-blockerare kan bisoprolol öka både känsligheten för allergener och graden av anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.
- AV-block I
- Prinzmetals angina
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom. Besvären kan förvärras, särskilt vid behandlingsstart.

Patienter med psoriasis eller som tidigare haft psoriasis bör endast få beta-blockerare (såsom bisoprolol) efter en grundlig utredning av risker kontra fördelar.

Behandling med bisoprolol kan maskera symtom på tyreotoxikos.

Till patienter med feokromcytom får bisoprolol ges först efter alfareceptorblockad.

Hos patienter som genomgår allmän narkos måste anestesiologygen vara medveten om beta-blockad. Om det är nödvändigt att sätta ut behandlingen med beta-blockerare före operation, ska detta ske gradvis och avslutas så att sista läkemedelsdosen tas då det är minst 48 timmar kvar till narkos.

Vid brokialastma eller annan kroniskt obstruktiv lungsjukdom som kan ge symtom rekommenderas samtidig behandling med bronkdilaterande terapi. I enstaka fall kan en ökad luftvägsobstruktion inträffa hos astmapatienter, och dosen av beta-2-stimulerare kan behöva höjas.

Dessa läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### *Kombinationer som ej rekommenderas*

Kalciumantagonister av verapamil-typ och i mindre utsträckning av diltiazem-typ:

Negativ inverkan på kontraktilitet och atrioventrikulär överledning. Intravenös administrering av verapamil till patienter som behandlas med beta-blockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.

Centralt verkande antihypertensiva läkemedel:

Samtidig behandling med centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan leda till nedgång i hjärtfrekvens och hjärtminutvolym och till vasodilation. Ett snabbt utsättande kan öka risken för återkommande hypotoni.

Monoaminoxidashämmare (förutom MAO-B hämmare):

Förstärkt hypoton effekt av beta-blockerare men även risk för hyperton kris.

##### *Kombinationer som bör användas med försiktighet*

Klass I antiarytmika (t.ex. disopyramid, kinidin):

Effekten på atrioventrikulär överledningstid och negativ inotrop effekt kan förstärkas.

Klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron):

Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas.

Kalciumantagonister av dihydropyridintyp:

Samtidig behandling med beta-blockerare medför en ökad risk för hypotoni och en ökad risk för ytterligare försämrad kammarpumpsfunktion hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.

Parasympatikomimetiska läkemedel:

Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.

Lokalt applicerade beta-blockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom):

Dessa kan bidra till en ökad systemisk effekt av bisoprolol.

Insulin och perorala antidiabetesläkemedel:

Ökning av blodsockersänkande effekt. En blockering av beta-adrenoreceptorerna kan maskera symtomen på hypoglykemi.

Digitalisglykosider:

En ökad atrioventrikulär överledningstid, minskad hjärtfrekvens.

Anestetika:

Dämpning av reflextakykardi och en ökad risk för hypotoni (för ytterligare information om anestesi, se även avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID):

NSAID kan minska den hypotona effekten av bisoprolol.

Ergotaminderivat:

Förräddade perifera cirkulationsstörningar.

Beta-sympatomimetika (t.ex. isoprenalin, dobutamin):

Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda substanserna.

Sympatomimetiska läkemedel som aktiverar både beta- och alfa-adrenoreceptorer:

Kombination med bisoprolol kan leda till ökat blodtryck.

Samtidig behandling med antihypertoniläkemedel liksom med andra läkemedel med blodtryckssänkande potential:

Denna kombination kan medföra en ökad risk för hypotoni.

Tricykliska antidepressiva läkemedel, barbiturater, fentiaziner liksom andra antihypertensiva läkemedel:

En kombination ger en förstärkt blodtryckssänkande effekt.

Baklofen:

Förstärkt blodtryckssänkande effekt.

Amifostin:

Förstärkt blodtryckssänkande effekt.

*Kombinationer som kräver särskilt övervägande*

Meflokin:

Ökad risk för bradykardi.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Graviditet*

Bisoprolol rekommenderas inte under graviditet såvida inte behandling är absolut nödvändig. Om behandling anses nödvändig rekommenderas att det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditeten eller på fostret uppstår rekommenderas att en alternativ behandling övervägs. Det nyfödda barnet måste övervakas noga. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer vanligen inom de första 3 dagarna.

### *Amning*

Amning rekommenderas inte vid behandling med bisoprolol.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Individuella variationer gällande reaktion på läkemedlet kan förekomma och förmågan att köra bil eller använda maskiner kan försämrats. Detta måste beaktas speciellt då behandlingen inleds, i samband med förändringar av medicineringsen samt vid intag av alkohol.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna delas in i grupper enligt nedanstående:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  och  $< 1/10$ ),

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  och  $< 1/100$ ),

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  och  $< 1/1\ 000$ ),

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

*Sällsynta:* Uppkomsten av antinukleära antikroppar och i exceptionella fall kliniska symtom (exempelvis lupus) i samband med detta. Biverkningen går över då behandlingen avslutas.

Metabolism och nutrition

*Sällsynta:* Hypoglykemi.

Psykiska störningar

*Mindre vanliga:* Sömnstörningar, depression.

*Sällsynta:* Mardrömmar, hallucinationer.

Centrala och perifera nervsystemet

*Vanliga:* Trötthet, utmattning, yrsel\*, huvudvärk\*.

*Sällsynta:* Synkope.

Ögon

*Sällsynta:* Försämrat tårflöde.

*Mycket sällsynta:* Konjunktivit.

Öron och balansorgan

*Sällsynta:* Hörselrubbningar.

Hjärtat

*Mindre vanliga:* Bradykardi, AV-överledningsstörningar försämring av redan etablerad hjärtsvikt.

Blodkärl

*Vanliga:* Känsla av kyla eller domning i ben och armar, Raynauds syndrom, förvärrade symtom på existerande *claudicatio intermittens*, hypotoni (framförallt hos patienter med hjärtsvikt).

*Mindre vanliga:* Ortostatisk hypotoni.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Mindre vanliga:* Bronkospasm hos patienter med astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

*Sällsynta:* Allergisk rinit.

Magtarmkanalen

*Vanliga:* Mag-tarmbesvär såsom illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, buksmärtor.

Lever och gallvägar

*Sällsynta:* Hepatit.

Hud och subkutan vävnad

*Sällsynta:* Överkänslighetsreaktioner såsom klåda, rodnad och hudutslag.

*Mycket sällsynta:* Beta-blockerare kan framkalla eller försämra psoriasis eller inducera psoriasislikande utslag, alopeci.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Mindre vanliga:* Muskelsvaghet, muskeltkramp, artropati.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

*Sällsynta:* Potensstörningar.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

*Vanliga:* Utmattning\*

*Mindre vanliga:* Kraftlöshet.

Undersökningar

*Sällsynta:* Förhöjda nivåer av triglycerider, förhöjda nivåer av leverenzym (ALAT, ASAT).

\* Dessa symtom uppträder framförallt vid behandlingsstart. De är vanligtvis milda och försvinner normalt inom 1-2 veckor.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## **4.9 Överdoser**

### *Symtom*

De vanligaste symtomen på överdosering av bisoprolol är bradykardi, hypotoni, bronkospasm, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Det finns en stor individuell variation för känsligheten av en enstaka hög dos av bisoprolol och patienter med hjärtsvikt är troligtvis särskilt känsliga för effekterna av en överdos.

### *Behandling*

Som allmänt rättesnöre vid fall av överdosering rekommenderas att behandlingen med bisoprolol avbryts och stödjande och symptomatisk behandling sätts in. Absorption av bisoprolol i magtarmkanalen skall förhindras; magpumpning eller administration av adsorbenter (d.v.s. aktivt kol) och laxerande preparat (d.v.s. natriumsulfat) kan användas. Andningen skall övervakas och vid behov bör respiratorbehandling inledas. Bronkospasm bör behandlas med bronkodilaterare såsom isoprenalin eller beta-2-sympatomimetika. Kardiovaskulära komplikationer bör behandlas symptomatiskt: AV-block (andra eller tredje graden) kräver noggrann övervakning och bör behandlas med isoprenalininfusion eller insättning av temporär pacemaker (via ven). Bradykardi bör behandlas med intravenöst atropin (eller M-metylatropin). Blodtrycksfall eller chock bör behandlas med plasmasubstitution och vasopressorer. Hypoglykemi kan behandlas med i.v. glukos.

Begränsade data indikerar att bisoprolol knappast är dialyserbart.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiv beta<sub>1</sub>-blockerare, ATC kod: C07AB07

Bisoprolol är en potent, selektiv beta<sub>1</sub>-adrenoreceptorblockerare utan sympatomimetisk aktivitet. Liksom andra betablockerare är den detaljerade verkningsmekanismen vid hypertoni oklar. Det är emellertid känt att bisoprolol ger en betydande sänkning av plasmareninaktiviteten.

Hos patienter med *angina pectoris* resulterar beta-receptorblockaden i sänkt hjärtfrekvens och minskat syrebehov.

Bisoprolol har liknande membranstabiliserande effekter som propranolol.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bisoprolol absorberas nästan fullständigt ur magtarmkanalen. Tillsammans med en mycket liten första passage-effekt i levern, resulterar detta i en hög biotillgänglighet på cirka 90 %.

Plasmaproteinbindningsgraden är ungefär 30 %. Distributionsvolymen är 3,5 l/kg. Totalt clearance är cirka 15 l/timme.

Eliminationsfasens halveringstid är 10-12 timmar, vilket försäkras en effektduration på 24 timmar vid dosering en gång dagligen.

Bisoprolol utsöndras ur kroppen via två vägar: 50 % metaboliseras av levern till inaktiva metaboliter vilka sedan utsöndras via njurarna, och resterande 50 % utsöndras via njurarna i oförändrad form. Eftersom elimineringen sker i samma utsträckning i njurarna och levern, krävs ingen dosjustering för patienter med lever- eller njurinsufficiens.

Kinetiken hos bisoprolol är linjär och oberoende av ålder.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA grad III) är plasmakoncentrationerna av bisoprolol högre och halveringstiden förlängd jämfört med friska försökspersoner. Maximal plasmakoncentration vid steady state är 64±21 ng/ml vid en daglig dos på 10 mg och halveringstiden är 17±5 timmar.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Som för andra beta-blockerare är bisoprolol i höga doser modertoxiskt (försämrat födointag och minskad kroppsvikt) samt embryo- och fostertoxiskt. Bisoprolol är däremot inte teratogent.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat  
Krospovidon

Färgämnen:

Bisoprolol ratiopharm 5 mg: Gul PB 22812 (gul järnoxid (E172))

Bisoprolol ratiopharm 10 mg: Beige PB 27215 (röd och gul järnoxid (E172))

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterskivor av kraftig aluminiumfolie som värmebehandlats med lack och pressats samman med PVC/PVDC, och som sedan förpackats i kartong. Varje kartong innehåller antingen 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 100x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3,  
D-89079 Ulm  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bisoprolol ratiopharm 5 mg: 15812

Bisoprolol ratiopharm 10 mg: 15813

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 6.11.2000

Datum för den senaste förnyelsen: 3.4.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.11.2019