

Bisostad

R_x F_f

STADA Nordic

Tablett 2,5 mg

(vit till benvit, rund, bikonvex med en brytskåra på ena sidan)

Selektiv β -blockerare

Aktiv substans:

Bisoprolol

ATC-kod:

C07AB07

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Bisostad tablett 1,25 mg och 2,5 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-02-11.

Indikationer

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion som tillägg till ACE-hämmare, diuretika och eventuellt hjärtglykosider (för ytterligare information se avsnitt 'Farmakodynamik').

Kontraindikationer

Bisoprolol är kontraindicerat hos kroniska hjärtsviktspatienter med:

- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation där i.v. inotrop terapi är nödvändig
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block
- sick-sinus-syndrom
- sinoatriellt block
- symtomatisk bradykardi
- symtomatisk hypotoni
- svår bronkialastma
- allvarliga former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller allvarliga former av Raynauds syndrom
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 'Varningar och försiktighet')
- metabolisk acidosis
- överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 'Innehåll'.

Dosering

Standardbehandling av kronisk hjärtsvikt består av en ACE-hämmare (eller en angiotensinreceptorblockerare vid intolerans mot ACE-hämmare), en β -blockerare, diuretika och om lämpligt, hjärtglykosider. Patienten ska vara stabil (utan akut svikt) när bisoprolol behandling inleds.

Det rekommenderas att den behandlande läkaren är van att behandla kronisk hjärtsvikt.

Övergående förvärrad hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi kan förekomma under titreringsperioden och därefter.

Dosering

Titreringsfas

Behandlingen med bisoprolol vid stabil kronisk hjärtsvikt kräver en titreringsfas.

Behandlingen med bisoprolol startas med en gradvis upptitrering enligt följande steg:

- 1,25 mg en gång per dag under 1 vecka. Om dosen tolereras väl, öka till
- 2,5 mg en gång per dag under ytterligare en vecka. Om dosen tolereras väl, öka till
- 3,75 mg en gång per dag under ytterligare en vecka. Om dosen tolereras väl, öka till
- 5 mg en gång per dag under följande 4 veckor. Om dosen tolereras väl, öka till
- 7,5 mg en gång per dag under nästkommande 4 veckor. Om dosen tolereras väl, öka till
- 10 mg en gång per dag som underhållsterapi.

Den maximala rekommenderade dygnsdosen är 10 mg.

Noggrann kontroll av vitala tecken (hjärtfrekvens, blodtryck) och symtom på förvärrad hjärtsvikt rekommenderas under titreringsfasen. Symtom kan uppträda redan under den första behandlingsdagen.

Modifiering av behandlingen

Om den maximalt rekommenderade dosen inte tolereras väl kan en gradvis dosminskning övervägas.

Vid övergående försämring av hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi, rekommenderas omprövning av doseringen av samtida läkemedel. Det kan också vara nödvändigt att tillfälligt minska dos en bisoprolol eller att överväga att sätta ut läkemedlet.

Återinsättande och/eller upptitrering av bisoprolol ska alltid övervägas när patientens tillstånd har stabiliserats igen.

Om utsättande övervägs, rekommenderas gradvis dosminskning, eftersom ett abrupt utsättande kan leda till akut försämring av patientens tillstånd.

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol är vanligtvis en långtidsbehandling.

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Det saknas information om bisoprolols farmakokinetik hos hjärtsviktspatienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Upptitrering av dosen bör göras med extra försiktighet.

Pediatrisk population

Det finns ingen erfarenhet från behandling av pediatriska patienter med bisoprolol. Användning hos pediatriska patienter kan därför inte rekommenderas.

Administreringssätt

Bisostad tabletter bör tas på morgonen och kan intas med föda. De ska sväljas med vätska och ska inte tuggas.

Varningar och försiktighet

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol ska initieras med en särskild titreringsfas.

Bisoprolol behandling bör inte upphöra abrupt om inte det är klart indicerat. Detta gäller särskilt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eftersom det kan leda till övergående förvärrad hjärtsvikt.

Initiering och utsättning av behandling med bisoprolol kräver regelbunden övervakning.

Det saknas erfarenhet av behandling av hjärtsvikt med bisoprolol hos patienter med följande sjukdomar och tillstånd:

- insulinbehandlad diabetes mellitus (typ I)
- gravt nedsatt njurfunktion
- gravt nedsatt leverfunktion

- restriktiv kardiomyopati
- medfödd hjärtsjukdom
- hemodynamiskt signifikant klaffsjukdom
- hjärtinfarkt inom 3 månader

Bisoprolol bör användas med försiktighet vid:

- bronkialspasm (bronkialastma, obstruktiva luftvägssjukdomar)
- diabetes mellitus med stora svängningar i blodglukosvärden då symtom på hypoglykemi kan maskeras
- strikt fasta
- pågående desensibiliseringsterapi Liksom andra β -blockerare kan bisoprolol öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden vid anafylaktiska reaktioner. Epinefrin behandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.
- första gradens AV-block
- Prinzmetals angina
- perifer artériel ocklusiv sjukdom. Försämring av symtom kan förekomma speciellt när terapin startas
- allmän narkos.

Hos patienter som genomgår allmän narkos minskar β -blockad förekomsten av arytmier och myokardischemier såväl under induktion och intubation som postoperativt. För närvarande rekommenderas att β -blockad bibehålls perioperativt.

Anestesiologen ska vara medveten om β -blockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel, vilket kan leda till bradyarytmier, försvagning av refleks takykardi samt minskad reflexförmåga att kompensera för blodförlust. Om det anses nödvändigt att sätta ut β -blockadbehandling före operation, ska detta göras gradvis och avslutas omkring 48 timmar före narkos.

Att kombinera bisoprolol med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, antiarytmika klass I – antiarytmika eller centralverkande antihypertensiva läkemedel rekommenderas generellt inte, för ytterligare information se avsnitt 'Interaktioner'.

Även om kardioselektiva (beta1) betablockerare har mindre påverkan på lungfunktionen än icke-selektiva betablockerare, ska användning av dessa, såsom alla betablockerare, undvikas hos patienter med obstruktiv lungsjukdom om det inte föreligger viktiga kliniska skäl att använda dem. Om det föreligger sådana skäl ska bisoprolol användas med försiktighet. Hos patienter med obstruktiv lungsjukdom ska behandling med bisoprolol påbörjas med lägsta möjliga dos och patienterna bör kontrolleras noggrant med avseende på nya symtom (t.ex. dyspné, träningsintolerans, hosta).

Vid bronkialastma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, vilka kan ge symtom, bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. I enstaka fall kan en ökad obstruktion inträffa hos astmapatienter, varför dosen av β_2 -stimulerare kan behöva höjas.

Patienter med psoriasis eller med psoriasis i anamnesen ska endast ges β -blockerare (t.ex. bisoprolol) efter en noggrann bedömning av nytta gentemot risker.

Till patienter med feokromocytom får bisoprolol administreras först efter alfareceptor-blockad.

Behandling med bisoprolol kan maskera symtom på tyreotoxikos.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Ej rekommenderade kombinationer

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

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

Klass I-antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid; lidokain, fenytoin; flekainid, propafenon):

Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och negativ inotrop effekt ökas.

Centralverkande antihypertensiva läkemedel såsom klonidin och övriga (t.ex. metyldopa, moxonodin, rilmenidin):

Samtidig användning av centralverkande antihypertensiva läkemedel kan förvärra hjärtsvikt genom en sänkning av den centrala sympatiska tonusen (sänkning av hjärtfrekvens och hjärtminutvolym, vasodilatation). Abrupt utsättning, i synnerhet om det sker före utsättning av β -blockerare, kan öka risken för "rebound hypertoni".

Kombinationer att använda med försiktighet

Kalciumantagonister av dihydropyridin-typ såsom felodipin och amlodipin:

Samtidig användning kan öka risken för hypotoni, och en ökad risk för ytterligare försämrad kammarpumpfunktion hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas.

Klass III-antiarytmiska läkemedel (t.ex. amiodaron):

Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas. Topikala β -blockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom) kan bidra till de systemiska effekterna av bisoprolol.

Parasympatikomimetiska läkemedel:

Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstid en och risken för bradykardi.

Insulin och perorala antidiabetesmedel:

Ökning av den blodsockersänkande effekten. Blockering av β -adrenoreceptorer kan dölja symtom av hypoglykemi.

Narkosmedel:

Dämpning av refleks takyardi och ökning av risken för hypotoni (för ytterligare information om allmän narkos se även avsnitt 'Varningar och försiktighet').

Digitalisglykosider:

Minskning av hjärtfrekvensen, ökning av atrioventrikulär överledningstid.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID):

NSAID kan minska den hypotona effekten av bisoprolol.

β-sympatomimetiska medel (t.ex. isoprenalin, dobutamin):
Kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda substanserna.

Sympatomimetiska medel som aktiverar både β- och α-adrenoceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin):
Kombination med bisoprolol kan ta fram dessa medels alfa-adrenoceptor-medierade vasokonstriktionseffekter och leda till blodtrycksökning och förvärrad claudicatio intermittens. Sådana interaktioner anses mer sannolika med icke-selektiva β-blockerare.

Samtidig användning av blodtryckssänkande läkemedel liksom med andra läkemedel som kan sänka blodtrycket (t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner) kan öka risken för hypotoni.

Kombinationer att överväga

Meflokin:
Ökad risk för bradykardi.

Monoaminoxidas-hämmare (utom MAO-B-hämmare):
Förstärkt hypotensiv effekt av β-blockerare, men också risk för hypertensiv kris.

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter som kan orsaka skada under graviditet och/eller på fostret/det nyfödda barnet. I allmänhet så minskar β-receptorblockerare perfusionen genom placentan, vilket kan leda till tillväxthämning, intrauterin fosterdöd och abort eller för tidig förlossning. Biverkningar (särskilt hypoglykemi och

bradykardi) kan uppträda hos fostret och det nyfödda barnet. Om behandling med β -receptorblockerare är nödvändig, bör β_1 -selektiva adrenoreceptorblockerare användas.

Bisoprolol bör användas under graviditet endast då behandling är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig, ska det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditet eller foster uppstår ska alternativ behandling övervägas. Det nyfödda barnet ska noga övervakas. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer vanligtvis inom de första 3 dagarna.

Amning

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning under samtidig behandling med bisoprolol.

Trafik

I en studie på patienter med kranskärslssjukdom försämrade inte bisoprolol förmågan att köra bil.

Emellertid kan individuella variationer när det gäller reaktioner på läkemedlet förekomma, och förmågan att köra bil eller använda maskiner kan möjligen försämrats. Detta ska tas i beaktande speciellt vid behandlingens start och vid förändring av medicinering, liksom i samband med intag av alkohol.

Biverkningar

Följande definitioner gäller för de frekvensangivelser som anges nedan:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Psykiska störningar

Mindre vanliga: sömnrubbningar, depression.

Sällsynta: mardrömmar, hallucinationer.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel, huvudvärk.

Sällsynta: synkope.

Ögon

Sällsynta: försämrat tårflöde (bör beaktas om patienten bär kontaktlinser).

Mycket sällsynta: konjunktivit.

Öron och balansorgan

Sällsynta: Hörselnedsättning.

Hjärtat

Mycket vanliga: bradykardi.

Vanliga: försämrad hjärtsvikt.

Mindre vanliga: AV-överledningsstörningar.

Blodkärl

Vanliga: känsla av kyla eller domning i ben och armar, hypotoni.

Mindre vanliga: ortostatisk hypotoni.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller anamnes med obstruktiv sjukdom i andningsvägarna.

Sällsynta: allergisk rinit.

Magtarmkanalen

Vanliga: mag-tarmbesvär som illamående, kräkningar, diarré, förstoppning.

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner (klåda, rodnad, utslag).

Mycket sällsynta: alopecia, b-blockerare kan provocera eller förvärra psoriasis eller inducera psoriasis-liknande utslag.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelsvaghet och kramper.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: potensstörningar.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, trötthet.

Undersökningar

Sällsynta: förhöjda triglycerider, förhöjda leverenzymmer (ALAT, ASAT).

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Vid överdosering (t.ex. en daglig dos om 15 mg istället för 7,5 mg) har tredje gradens AV-block, bradykardi och yrsel rapporterats. Generellt är de mest förväntade tecknen vid överdosering av en β -blockerare bradykardi, hypotoni, bronkospasm, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Hittills har ett fåtal fall av överdosering av bisoprolol (maximum 2000 mg) rapporterats med påvisad bradykardi och/eller hypotoni hos patienter med hypertoni och/eller kranskärslssjukdom. Alla patienter tillfrisknade. Det finns en stor interindividuell variation i känsligheten för en hög dos av bisoprolol och patienter med hjärtinsufficiens är troligtvis mycket känsliga. Därför är det obligatoriskt att börja behandlingen av dessa patienter med en stegvis upptitrering enligt schemat i avsnitt 'Dosering'.

Behandling

Om överdosering förekommer ska bisoprolol behandlingen avbrytas och stödjande och symtomatisk behandling ges.

Begränsade data tyder på att bisoprolol är svårligen dialyserbart. Grundat på förväntad farmakologisk verkan och rekommendationer för andra β -blockerare, bör följande allmänna åtgärder övervägas då de är kliniskt motiverade.

Bradykardi: Administrera atropin intravenöst. Om effekten är otillräcklig kan isoprenalin eller annat medel med positiva kronotropa egenskaper ges med försiktighet. Behandling med temporär pacemaker kan vara nödvändig under särskilda omständigheter.

Hypotoni: Intravenösa vätskor och kärlsammmandragande medel ska ges. Intravenöst glukagon kan övervägas.

AV-block (andra eller tredje graden): Patienten måste följas noggrant och behandlas med isoprenalininfusion eller temporär pacemaker.

Akut försämring av hjärtsvikt: Intravenös behandling med diuretika, inotropa substanser, vasodilaterande substanser ska ges.

Bronkospasm: Administrera bronkdilaterande terapi såsom isoprenalin, β_2 -sympatikomimetiska läkemedel och/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Administrera intravenöst glukos.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Bisoprolol är en i hög grad β_1 -selektiv adrenoreceptorblockerare, som saknar egenstimulerande och relevant membranstabiliserande

effekt. Den uppvisar endast låg affinitet till β_2 -receptorn i den glatta muskulaturen i bronker och kärl, liksom till β_2 -receptorerna involverade i metabolisk reglering. Därför förväntas bisoprolol ha ringa inverkan på luftvägsmotståndet och β_2 -medierade metabola effekter. β_1 -selektiviteten hos bisoprolol sträcker sig utanför det terapeutiska dosintervallet.

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt inkluderades 2647 patienter i CIBIS II studien. 83 % (n = 2202) var NYHA klass III och 17 % (n = 445) var NYHA klass IV. De hade stabil symtomatisk systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion ≤ 35 % baserat på ekokardiografi). Totalmortaliteten reducerades från 17,3 % till 11,8 % (relativ reduktion 34 %). En minskning av plötslig död (3,6 % mot 6,3 %, relativ reduktion 44 %) och ett minskat antal episoder av hjärtsvikt som erfordrade intagning på sjukhus (12 % mot 17,6 %, relativ minskning 36 %) observerades. Även en signifikant förbättring av funktionsstatus enligt NYHA-klassificering påvisades. Vid insättning och under titreringsfasen av bisoprolol noterades sjukhusinläggningar orsakade av bradykardi (0,53 %), hypotension (0,23 %) och akut dekomensation (4,97 %), men dessa var inte vanligare än i placebogrupper (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antal fatala och invalidiserande strokes under den totala studietiden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogrupper.

I CIBIS III-studien undersöktes 1 010 patienter i åldern över 65 år med mild till måttlig kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass II eller III) och vänsterkammarejektionsfraktion ≤ 35 %, som inte tidigare hade behandlats med ACE-hämmare, β -blockerare eller angiotensinreceptorblockerare. Patienterna behandlades med en kombination av bisoprolol och enalapril under 6 till 24 månader

efter en inledande 6-månadersbehandling med antingen bisoprolol eller enalapril.

När bisoprolol användes under den inledande 6-månadersbehandlingen sågs en trend mot ökad förekomst av försämring av den kroniska hjärtsvikten. I analys per-protokoll kunde man inte visa att bisoprolol som inledande behandling var likvärdig med enalapril som inledande behandling trots att frekvensen för den primära kombinerade effektvariabeln dödsfall och sjukhusvård vid studieslut var likartad för de två strategierna för behandlingsstart vid kronisk hjärtsvikt (32,4 % i den grupp som fick bisoprolol först jämfört med 33,1 % i den grupp som fick enalapril först, per protokoll population). Studien visar att bisoprolol också kan användas hos äldre hjärtsviktpatienter med mild till måttlig sjukdom.

Bisoprolol används även för behandling av hypertension och angina.

Vid akut administrering till patienter med kranskärslssjukdom utan kronisk hjärtsvikt, minskar bisoprolol hjärtfrekvensen och slagvolymen och därmed hjärtminutvolymen och hjärtats syrekonsumtion. Vid kronisk administrering minskar den initialt höjda perifera resistensen.

Farmakokinetik

Absorption

Bisoprolol absorberas med en biotillgänglighet på ca 90 % efter peroral tillförsel.

Distribution

Distributionsvolymen är 3,5 l/kg. Plasmaproteinbindningen av bisoprolol är cirka 30 %.

Metabolism och Eliminering

Bisoprolol utsöndras från kroppen på två sätt. 50 % metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern och utsöndras sedan via njurarna. Återstående 50 % utsöndras oförändrade genom njurarna. Totala clearance är ca 15 l/timme. Halveringstiden i plasma på 10–12 timmar ger en 24 timmars effekt efter dosering en gång per dag.

Linjäritet

Bisoprolol följer en linjär kinetik oberoende av ålder.

Särskilda patientgrupper

Eftersom elimineringen sker via njurarna och levern i samma utsträckning, krävs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt lever- eller njursufficiens. Farmakokinetiken hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt eller med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats. Hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA klass III) är plasmanivåerna av bisoprolol högre och halveringstiden längre än i friska personer. Maximal plasmakoncentration vid steady state är 64 ± 21 ng/ml vid daglig dos av 10 mg, och halveringstiden är 17 ± 5 timmar.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska studier avseende farmakologisk säkerhetsprofil, upprepad dos-toxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet indikerar inte några särskilda risker för människa. I likhet med andra β -receptorblockerare, orsakar bisoprolol i höga doser hos djur

toxiska effekter på moderdjuret (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) och hos embryo/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt och tillväxthämning) men har ingen teratogen effekt.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Bisostad 1,25 mg: varje tablett innehåller 1,25 mg

bisoprololfumarat

Bisostad 2,5 mg: varje tablett innehåller 2,5 mg bisoprololfumarat

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa

Kolloidal kiseldioxid

Kroskarmellosnatrium

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 1,25 mg vit till benvit, rund och bikonvex

20 tablett(er) blister, 59:38, F

Tablett 2,5 mg vit till benvit, rund, bikonvex med en brytskåra på ena sidan

28 tablett(er) blister (fri prissättning), EF

30 tablett(er) blister, 117:95, F

100 tablett(er) blister, 93:64, F