

Emconcor® CHF

M R (F)

Merck

Filmdragerad tablett 7,5 mg

(Tillhandahålls ej) (blekgul, hjärtformad, med skåra, 6,7 x 7,8 mm)

Beta-receptorblockerare

Aktiv substans:

Bisoprolol

ATC-kod:

C07AB07

Läkemedel från Merck omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Emconcor® CHF filmdragerad tablett 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg och 10 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Subventioneras vid nyinsättning för behandling av högt blodtryck endast för patienter som först provat andra läkemedelsklasser.

Texten är baserad på produktresumé: 2020-12-03

Indikationer

Behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion som tillägg till ACE-hämmare och 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 Varningar och försiktighet)
- metabolisk acidosis
- överkänslighet mot bisoprolol eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnittet Innehåll

Dosering

Standardbehandling av kronisk hjärtsvikt består av en ACE-hämmare (eller en angiotensinreceptorblockerare vid intolerans mot ACE-hämmare), en betablockerare, diuretika och, om det är lämpligt hjärtglykosider. Patienten ska vara stabil (utan akut svikt) när bisoprololbehandling 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.

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 nästkommande 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 förvärring av hjärtsvikt, hypotoni eller bradykardi, rekommenderas omprövning av dosering av samtida läkemedel. Det kan också vara nödvändigt att tillfälligt minska dosen 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.

Patienter med lever- eller njurinsufficiens

Det saknas information om bisoprolols farmakokinetik hos hjärtsviktpatienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Insättande och titrering av dosen bör göras med extra försiktighet.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Bisoprolol 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.

Bisoprololbehandling 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 behandlingen 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 betablockerare kan bisoprolol öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden vid anafylaktiska reaktioner. Epinefrinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.
- första gradens AV-block
- Prinzmetals angina; Fall av koronar vasospasm har observerats. Trots sin höga beta 1-selektivitet kan anginaattacker inte helt uteslutas när bisoprolol ges till patienter med Prinzmetals angina.
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom. Försämring av symtom kan förekomma speciellt när terapin startas.
- allmän narkos
Hos patienter som genomgår allmän narkos minskar beta-blockad förekomsten av arytmier och myokardischemier såväl under induktion och intubation som postoperativt. För närvarande rekommenderas att beta-blockad bibehålls perioperativt. Anestesiologen ska vara medveten om beta-blockad på grund av risken för interaktioner med andra läkemedel, vilket kan leda till bradyarytmier, försvagning av reflextakykardi samt minskad reflexförmåga att kompensera för blodförlust. Om det anses nödvändigt att sätta ut beta-blockadsterapi före operation, ska detta göras gradvis och avslutas omkring 48 timmar före narkos.

Att kombinera bisoprolol med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazem - typ, 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 Emconcor CHF 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 luftvägsobstruktion inträffa hos astmapatienter, varför dosen av beta₂-stimulerare kan behöva höjas.

Patienter med psoriasis eller anamnes på psoriasis i familjen skall endast ges beta-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.

Interaktioner

Ej rekommenderad kombination

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 andra (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 beta-blockerare, kan öka risken för "rebound hypertoni".

Försiktighet vid användning

Kalciumantagonister av dihydropyridin-typ såsom felodipin och amlodipin: Samtidig användning kan öka risken för hypotoni, och en ökad risk för ytterligare försämrad kammarpumpsfunktion 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 överledningstiden och risken för bradykardi.

Insulin och perorala antidiabetesmedel: Ökning av den blodsockersänkande effekten. Blockering av beta-adrenoreceptorer kan dölja symtom av hypoglykemi (t.ex. takykardi).

Narkosmedel: Dämpning av reflextakykardi 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 medlen.

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

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

Beakta följande kombinationer

Meflokin: Ökad risk för bradykardi.

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

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiska effekter, vilka kan orsaka skada under graviditet och/eller på fostret/det nyfödda barnet. I allmänhet så minskar betareceptorblockerare 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 betareceptorblockerare 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, skall det uteroplacentala blodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Om oönskade effekter på graviditet eller foster uppstår skall alternativ behandling övervägas. Det nyfödda barnet skall noga övervakas. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer vanligtvis inom de första 3 dagarna.

Amning

Det är inte känt om detta preparat utsöndras i human 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 reaktion på läkemedlet förekomma, och förmågan att köra bil

eller använda maskiner möjligen försämrats. Detta skall tas i beaktande speciellt vid behandlingens start och vid förändring av mediciner, liksom i samband med intag av alkohol.

Biverkningar

Följande definitioner gäller för de frekvensangivelser som anges nedan: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Hjärtat:

Mycket vanliga: bradykardi

Vanliga: förvärrad hjärtsvikt

Mindre vanliga: AV-överledningsstörningar

Undersökningar:

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

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.

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.

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner (pruritus, rodnad, utslag och angioödem).

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mindre vanliga: muskelsvaghet och kramper.

Blodkärl:

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

Mindre vanliga: ortostatisk hypotoni.

Allmänna symtom:

Vanliga: asteni, trötthet.

Lever och gallvägar:

Sällsynta: hepatit.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Sällsynta: erektil dysfunktion.

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: sömnstörning, depression.

Sällsynta: mardröm, hallucination.

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 beta-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 kranskärslsjukdom. Alla patienter har tillfrisknat. 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 skall bisoprololbehandlingen avbrytas och stödjande och symtomatisk behandling ges. Begränsade data tyder på att bisoprolol knappast är dialyserbar. Grundat på förväntad farmakologisk verkan och rekommendationer för andra beta-blockerare, bör följande allmänna åtgärder övervägas då de är kliniskt motiverade.

Bradykardi: Ge 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.

Hypotoni: Intravenösa vätskor och kärlsammandragande medel skall ges. Glukagon intravenöst kan övervägas.

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

Akut försämring av hjärtsvikt: Administrera i.v. diuretika, inotropa substanser, vasodilaterande substanser.

Bronkospasm: Administrera bronkdilaterande terapi såsom isoprenalin, beta₂-sympatikomimetiska läkemedel och/eller aminofyllin.

Hypoglykemi: Administrera i.v. glukos.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Bisoprolol är en i hög grad beta₁-sektiv adrenoreceptorblockerare, som saknar egenstimulerande och relevant membranstabiliserande effekt. Den uppvisar endast låg affinitet till beta₂-receptorn i den glatta muskulaturen i bronker och kärl, liksom till beta₂-receptorerna involverade i metabolisk reglering. Därför förväntas bisoprolol ha ringa inverkan på luftvägsmotståndet och beta₂-medierade metabola effekter. Beta₁-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 ej vanligare än i placebogruppen (0%, 0,3% och 6,74%). Antal fatala och invalidiserande strokes under den totala studietiden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogruppen.

I CIBIS III-studien undersöktes 1 010 patienter i åldern ≥65 år med mild till måttlig kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass II eller III) och vänsterkammarejektionsfraktion ≤35 %, som inte tidigare hade behandlats med ACE-hämmare, betablockerare 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 per-protokoll analysen 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 också för behandling av hypertension och angina.

Vid akut administrering till patienter med kranskärlssjukdom 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 ca 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 eliminering sker via njurarna och levern i samma utsträckning, krävs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion eller njurinsufficiens. Farmakokinetiken hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt och 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

Gängse studier avseende allmän toxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet indikerar inte några särskilda risker för människa. I likhet med andra beta-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

Bisoprololfumarat 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg respektive 10 mg, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, krospovidon, pregelatiniserad stärkelse (endast i 1,25 mg tabletten), majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, vattenfri kalciumvätefosfat, dimetikon, talk (endast i 1,25 mg tabletten), makrogol 400, hypromellos, färgämne (titandioxid E 171, gul titandioxid E 172 (endast i 5 mg och 10 mg tabletten), röd järnoxid E 172 (endast i 10 mg tabletten).

Miljöpåverkan

Bisoprolol

Miljörisk: Användning av bisoprolol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Bisoprolol bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Bisoprolol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.05412 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 395.0463 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA). No metabolism has been assumed in the PEC calculation and it has been assumed that 100% is excreted as the active parent molecule.

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus) (guideline OECD 201) (Reference II):

EC₅₀ 72 h (Growth Rate) = 11.5 mg/L (guideline OECD 201) (Reference II)

NOEC = 1.78 mg/L (guideline OECD 201) (Reference II)

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC₅₀ 48 h (Immobilization) = ≥ 100 mg/L (guideline OECD 202) (Reference III)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (Reproduction Rate) = 31.25 mg/L (guideline OECD 211) (Reference IV)

Fish (Danio rerio):

Acute toxicity

LC₅₀ 96 h (Mortality) = > 100 mg/L (guideline OECD 203) (Reference V)

Chronic toxicity

NOEC 28 days (Toxicity) = ≥ 10 mg/L (guideline OECD 210)
(Reference VI)

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge

NOEC 3 hours (Inhibition) 100 mg/L (OECD 209) (Reference VII)

PNEC = 178 µg/L

"PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used. The NOEC for algae (1.78 mg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species."

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $0.05412 / 178 = 0.0003$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of bisoprolol fumarate has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Test results 4 % degradation in 28 days (guideline OECD 301D). (Reference VIII)

Inherent degradability:

No data available.

Simulation studies:

Test results (similar guideline OECD 308). (Reference IX)

An aerobic transformation test in aquatic sediment systems (similar to OECD 308; Klimisch score 2) was performed with two natural aquatic sediment systems that differed in total organic carbon contents (TOC) and grain size distributions: Burgen sediment (TOC: 0.74%; clay/silt: 10%) from the river Baybach, Germany, and Dausenau sediment (TOC: 4.36%; clay/silt: 47%) from the river Unterbach, Germany (Ramil et al, 2010). The degradation of bisoprolol (0.005 mg/L) was studied at 22°C in the dark for up to 70 days and 100 days for the Dausenau and Burgen sediment, respectively. During the incubation, duplicate samples of the water and sediment were extracted and analysed for bisoprolol at defined time points. Dissipation times (DT_{50} and DT_{90}) were calculated for the water compartment and the whole system applying a first-order kinetic with the elimination rate constants k_{elim} . Because the study was performed with non-radiolabelled test compound, no discrimination between biotransformation and bound residues was possible in this study.

The sediment samples were extracted by means of pressurized solvent extraction (PLE; ASE 200, 22-mL cells; Dionex, Idstein, Germany). The PLE cells filled with 1-2 g of sediment and ca. 5 g of sea sand (KMF Laborchemie, Lohmar, Germany) were extracted with a mixture of methanol/water/acetic acid (49/49/2, v/v/v) at 100 bar and 50 °C using two static cycles of 5 min. The extracts were then diluted in 500 mL of groundwater (see Table S3) and submitted to SPE using OASIS MCX 60-mg cartridges (Waters, Milfort, USA) at pH 3. Beta blockers were eluted using 4 × 2 mL of a mixture of MeOH/NH₄OH 25% (95/5, v/v).

The test substance concentration decreased steadily in the water phase of both systems. Very high elimination rates were observed. Elimination rate constants for the water systems were found to be 0.082 d⁻¹ and 0.179 d⁻¹ for Burgen and Dausenau, respectively, corresponding to DT_{50} values of 8.4 days for Burgen and 3.7 days for Dausenau. For the whole system, k_{elim} values of 0.025 d⁻¹ and 0.081 d⁻¹ were determined for Burgen and Dausenau, respectively. The resulting DT_{50} values are 27.7 days for Burgen and 8.6 days for Dausenau. In conclusion, in aerobic aquatic systems, bisoprolol dissipates rapidly from the aquatic sediment system.

Summary:

DT_{50} in water: 3.7 and 8.4 days

DT_{50} total system: 8.6 and 27.7 days

Since the DT_{50} is ≤ 32d in both systems and there is <15% remaining parent compound at the end of the study in both systems (approx. 5% for Dausenau and approx. 10% for Burgen) the phrase “The substance is degraded in the environment” is chosen.

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data available.

Photolysis:

No data available.

Justification of chosen degradation phrase:

Bisoprolol fumarate fails the criteria for ready biodegradability but the DT_{50} is ≤ 32 days for the total system in a simulation study similar to OECD 308. Since there is <15% remaining parent compound at the

end of the study in both systems (approx. 5% for Dausenau and approx. 10% for Burgen) the phrase "Bisoprolol fumarate is degraded in the environment" is thus chosen.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

No data available.

Partitioning coefficient:

$\log K_{ow} = -0.86$ at pH 7 (guideline OECD 107). (Reference X)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log D_{ow} < 4$ at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

No data available.

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- II. Study report: Art. 503027 (Bisoprolol fumarate) – Algae growth inhibition test in *Desmodesmus subspicatus*. Institute of Toxicology, Merck KGaA (2005)
- III. Study report: Art. 503027 (Bisoprolol fumarate) – Acute immobilization test in *Daphnia magna*. Institute of Toxicology, Merck KGaA (2002)
- IV. Study report: Influence of Art. 503027 (Bisoprolol fumarate) to *Daphnia magna* in a Reproduction test. Institut für Biologische Analytik und Consulting IBACON GmbH, Rossdorf, Germany (2006)
- V. Study report: Art. 503027 (Bisoprolol fumarate) – Acute toxicity study in Zebra fish (*Danio rerio*). Institute of Toxicology, Merck KGaA (2005)
- VI. Study report: Art. 503027 (Bisoprolol fumarate) Early-Life Stage Toxicity Test with Zebrafish (*Danio rerio*) under Flow-Through Conditions. Dr. U. Noack-Laboratorien, Sarstedt, Germany (2013)
- VII. Study report: Toxicity of Art. 503027 (Bisoprolol fumarate) to Activated Sludge in a Respiration Inhibition Test. Institut für Biologische Analytik und Consulting IBACON GmbH, Rossdorf, Germany (2002)
- VIII. Study report: Ready biodegradability of Art. 503027 (Bisoprolol fumarate) in a Closed Bottle Test. Institut für Biologische Analytik und Consulting IBACON GmbH, Rossdorf, Germany (2004)
- IX. Ramil M, el Aref T, Fink G, Scheurer M, Ternes T (2010) Fate of beta blockers in aquatic-sediment systems: sorption and biotransformation. *Environ. Sci. Technol.* 44: 962-970
- X. Study report: Art. 503027 (Bisoprolol fumarate) Partition Coefficient (n-octanol / water): Shake flask Method. Dr. U. Noack-Laboratorien, Sarstedt, Germany (2013)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaringsanvisningar för blisterförpackning av PVC/Alu

Emconcor CHF 1,25 mg, 2,5 mg och 3,75 mg: Förvaras vid högst 25°C.

Emconcor CHF 5 mg och 10 mg: Förvaras vid högst 30°C.

Förvaringsanvisningar för blisterförpackning av Alu/Alu

Emconcor CHF 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg och 10 mg: Inga särskilda förvaringsanvisningar

Egenskaper hos läkemedelsformen

De skårade tablettarna kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 1,25 mg (vit, rund, diameter 5,1 mm)

20 styck blister, 101:98, F

Filmdragerad tablett 2,5 mg (vit, hjärtformad, med skåra, 6,7 x 7,8 mm)

100 styck blister, 280:65, F

28 styck blister, *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 5 mg (gulvit, hjärtformad, med skåra, 6,7 x 7,8 mm)

100 styck blister (fri prissättning), EF

28 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

56 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 7,5 mg (blekgul, hjärtformad, med skåra, 6,7 x 7,8 mm)

100 styck blister, *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 10 mg (blek till ljusorange, hjärtformad, med skåra, 6,7 x 7,8 mm)

56 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

100 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*