

**22. oktober 2020**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bisoprolol ”Teva”, tabletter 2,5 mg**

1. **D.SP.NR.**

 20777

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Bisoprolol ”Teva”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Bisoprolol ”Teva” 2,5 mg tabletter: Hver tablet indeholder 2,5 mg bisoprololfumarat

Hjælpestof med kendt virkning: 68 mg lactosemonohydrat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter.

Bisoprolol ”Teva” 2,5 mg tabletter: Hvide, aflange, uden filmovertræk, delekærv på over- og undersiden, mærket "BI" og "2,5" på hver sin side af delekærven på oversiden.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Behandling af stabil, kronisk hjerteinsufficiens med nedsat systolisk venstre ventrikelfunktion sammen med ACE-hæmmere og diuretika og eventuelt hjerteglykosider (yderligere oplysninger fremgår af pkt. 5.1).

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

 Standardbehandling af kronisk hjerteinsufficiens består af en ACE-hæmmer (eller en angiotensin-receptor-blokker, hvis patienten ikke tåler ACE-hæmmere), en beta-blokker, diuretika og eventuelt hjerteglykosider. Patienternes tilstand bør være stabil (uden akut hjertesvigt), når behandling med bisoprolol initieres.

Det anbefales, at den ansvarlige læge har erfaring med at behandle kronisk hjerteinsufficiens.

Forbigående forværring af hypotension, hjerteinsufficiens eller bradykardi kan opstå i titreringsperioden eller senere.

Titreringsfase

Det er nødvendigt med en titreringsfase, når stabil kronisk hjerteinsufficiens skal behandles med bisoprolol.

Bisoprololbehandlingen påbegyndes med gradvis titrering som følger:

* 1,25 mg daglig i 1 uge. Hvis dosis er veltålt, øges til
* 2,5 mg daglig i en uge mere. Hvis dosis er veltålt, øges til
* 3,75 mg daglig i en uge mere. Hvis dosis er veltålt, øges til
* 5 mg daglig i de følgende 4 uger. Hvis dosis er veltålt, øges til
* 7,5 mg daglig i de følgende 4 uger. Hvis dosis er veltålt, øges til
* 10 mg daglig som vedligeholdelsesbehandling.

Den maksimale anbefalede dosis er 10 mg én gang daglig.

Det anbefales at udføre nøje overvågning af vitale funktioner (hjerterytme, blodtryk) og symptomer på forværring af hjerteinsufficiens under titreringsperioden. Der kan allerede opstå symptomer på første behandlingsdag.

Tilpasning af behandling

Hvis den maksimale anbefalede dosis ikke er veltålt, kan det overvejes at nedsætte dosis gradvis.

Hvis der opstår forbigående forværring af hjerteinsufficiens, hypotension eller bradykardi, anbefales det at overveje dosis af samtidig indgivet lægemiddel. Det kan også være nødvendigt at nedsætte bisoprololdosis en overgang eller at overveje seponering. Genoptagning af behandling og/eller titrering af bisoprolol bør altid overvejes, når patientens tilstand igen er stabil. Hvis seponering overvejes, anbefales gradvis nedsættelse af dosis, idet pludselig seponering kan medføre en akut forværring af patientens tilstand.

Behandling af stabil kronisk hjerteinsufficiens med bisoprolol er normalt langvarig.

Indgivelsesmåde

Bisoprololtabletterne bør tages om morgenen og kan tages med måltider. De bør sluges med væske og ikke tygges.

Særlige patientgrupper

*Nyre- og leverinsufficiens*

Der er ingen oplysninger om bisoprolols farmakokinetiske virkning hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens og lever- eller nyreinsufficiens. Dosistitrering hos disse patientgrupper bør derfor foretages med skærpet forsigtighed.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen erfaring med bisoprolol til børn, og det kan derfor ikke anbefales til børn.

* 1. **Kontraindikationer**

 Bisoprolol er kontraindikeret hos patienter med:

* akut hjerteinsufficiens eller med anfald af dekompenseret hjertesvigt, der kræver intravenøs inotropisk behandling
* kardiogent chok
* anden- eller tredjegrads AV-blok
* syg sinus-syndrom
* sinoatrialt blok
* symptomatisk bradykardi
* symptomatisk hypotension
* alvorlig bronkial astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom
* alvorlige former for perifer, okklusiv arteriel sygdom eller alvorlige former for Raynauds syndrom
* ubehandlet fæokromocytom (se pkt. 4.4)
* metabolisk acidose
* overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

Behandlingen af stabil kronisk hjertesvigt med bisoprolol skal omfatte en speciel titreringsfase (se pkt. 4.2).

Hos patienter med iskæmisk hjertesygdom er det specielt vigtigt, at behandlingen med bisoprolol ikke afbrydes pludselig, medmindre det er klart indikeret, fordi det forbigående kan medføre forværring af hjertets tilstand (se pkt. 4.2).

**Forholdsregler**

Når bisoprolol indgives som behandling af stabil kronisk hjertesvigt, kræves regelmæssig overvågning under indledning og ophør af behandling. Oplysninger om dosering og indgivelsesmåde findes i pkt. 4.2.

Der er ingen terapeutisk erfaring med behandling med bisoprolol mod hjertesvigt hos patienter med følgende sygdomme og lidelser:

* Insulinkrævende diabetes mellitus (type I)
* Svær nyreinsufficiens
* Svær leverinsufficiens
* Restriktiv kardiomyopati
* Kongenit hjertesygdom
* Hæmodynamisk signifikant klapfejl
* Myokardisk infarkt inden for 3 måneder

Bisoprolol bør anvendes med forsigtighed ved:

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

Patienter med psoriasis eller med psoriasis i anamnesen bør kun behandles med beta-blokkere (f.eks. bisoprolol), når fordele og ulemper nøje er afvejet.

Symptomerne på thyreotoksikose kan blive maskeret af behandlingen med bisoprolol.

Hos patienter med fæokromocytom bør bisoprolol ikke indgives, før alfa-receptorerne er blokerede.

Hos patienter, der er i fuld narkose, nedsætter beta-blokkere forekomsten af arytmier og myokardisk iskæmi under induktion og intubation og i den post-operative periode. Det anbefales for nuværende at fortsætte med beta-blokkere perioperatalt. Anæstesilægen skal være opmærksom på beta-blokkere på grund af risikoen for interaktion med andre lægemidler, der kan føre til bradyarytmier, dæmpning af reflekstakykardi og nedsat evne til reflekskompensation for blodtab. Hvis det skønnes nødvendigt at afbryde behandlingen med beta-blokkere før en operation, bør det gøres gradvist og være afsluttet ca. 48 timer før anæstesi.

I forbindelse med astma bronkiale eller anden kronisk obstruktiv lungesygdom, som kan give symptomer, anbefales samtidig bronkieudvidende behandling. Der kan i nogle tilfælde opstå øget luftvejsmodstand hos patienter med astma. Dosis af beta2-stimulerende lægemiddel skal måske øges.

 Lactose: Dette lægemiddel indeholder lactose. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med sjældne arvelige lidelser som galactoseintolerans, Lapp-lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

***Kombinationer, der frarådes***

Klasse-I antiarytmika (f.eks. quinidin, disopyramid, lidocain, fenytoin, flecainid, propafenon): Virkningen på atrioventrikulær ledningstid kan forstærkes og den negative inotropiske virkning øges.

Kalciumantagonister af verapamil-typen og i mindre grad af diltiazem-typen: Negativ virkning på kontraktiliteten og atrioventrikulær ledning. Intravenøs indgift af verapamil hos patienter på beta-blokkere kan føre til svær hypotension og atrioventrikulær blok.

Centralt virkende antihypertensiva (f.eks. clonidin, metyldopa, moxonidin, rilmenidin):

Samtidig anvendelse af centralt virkende antihypertensiva kan yderligere nedsætte den centrale sympatiske tonus og dermed føre til nedsat hjerterytme og kardial ledningsevne og til vasodilatation. Pludselig seponering, især hvis beta-blokkere samtidig seponeres, kan øge risikoen for rebound hypertension.

**Kombinationer, der skal anvendes med forsigtighed**

Calciumantagonister af dihydropyridin-typen (f.eks. felodipin og amlodipin): Samtidig indgift kan øge risikoen for hypotension, og en øget risiko for yderligere forværring af den ventrikulære pumpefunktion hos patienter med hjerteinsufficiens kan ikke udelukkes.

Klasse-III antiarytmika (f.eks. amiodaron):

Virkningen på atrioventrikulær ledningstid kan forstærkes.

Parasympatomimetika:

Samtidig anvendelse kan øge den atrioventrikulære ledningstid og risikoen for bradykardi.

Topikale beta-blokkere (f.eks. øjendråber til behandling af glaukom) kan forhøje bisoprolols systemiske virkning.

Insulin og antidiabetika:

Forstærket blodsukkersænkende effekt. Blokering af beta-adrenoreceptorer kan maskere symptomer på hypoglykæmi.

Anæstetika:

Nedsat reflekstakykardi og øget risiko for hypotension (yderligere oplysninger om generel anæstesi findes i pkt. 4.4).

Digitalisglycosider:

Øget atrioventrikulær ledningstid, nedsat hjerterytme.

Nonsteroide antiinflammatoriske midler (NSAID):

NSAID-lægemidler kan nedsætte bisoprolols hypotensive virkning.

Betasympatomimetika (f.eks. isoprenalin, dobutamin):

Samtidig indgift med bisoprolol kan nedsætte begge lægemidlers virkning.

Sympatomimetika, der aktiverer både beta- og alfa-adrenoceptorer (f.eks. noradrenalin, epinefrin):

Samtidig indgift med bisoprolol kan demaskere den alfa-adrenoceptor medierede vasokonstriktor effekt af disse lægemidler og føre til øget blodtryk og forværret claudicatio intermittens. Det anses for mere sandsynligt, at disse interaktioner opstår med ikke-selektive beta-blokkere.

Samtidig indgift af antihypertensiva og andre lægemidler med potentiel blodsænkende virkning (f.eks. tricykliske antidepressiva, barbiturater, fenotiaziner) kan øge risikoen for hypotension.

**Kombinationer, der bør overvejes**

Mefloquin: Øget risiko for bradykardi.

Monoaminooxidasehæmmere (undtagen MAO-B-hæmmere): Øget hypotensiv virkning af beta-blokkere, men også risiko for hypertensiv krise.

Rifampicin: Reduktions af bisopropols halveringstid, formentlig på grund af induktion af de hepatiske lægemiddelmetaboliserende enzymer. Dosisjustering er normalt ikke nødvendig.

Ergotaminderivater: Forværring af perifere kredsløbsforstyrrelser.

* 1. **Graviditet og amning**

***Graviditet***

Bisoprolol udviser farmakologiske virkninger, der kan skade graviditeten og/eller føtus/det nyfødte barn. Generelt nedsætter beta-adrenoceptor-blokkere placental perfusion, hvilket er blevet forbundet med vækstretardering, intrauterin død, abort eller for tidlig fødsel. Bivirkninger (f.eks. hypoglykæmi og bradykardi) kan opstå hos føtus og nyfødte børn. Hvis det er nødvendigt at behandle med beta-adrenoceptor-blokkere, er beta1-selektive adrenoceptor-blokkere at foretrække.

Bisoprolol anbefales ikke under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt. Hvis behandling er nødvendig, anbefales det at overvåge den uteroplacentale blodgennemstrømning og fosterets vækst. Hvis der opstår problemer under graviditeten eller fostret skades, bør alternativ behandling overvejes. Det nyfødte barn skal nøje overvåges. Symptomer på hypoglykæmi og bradykardi må almindeligvis forventes inden for de første 3 dage.

***Amning***

Der er ingen data om bisoprolols udskillelse i human brystmælk eller om bisoprolols anvendelse hos spædbørn. Amning anbefales derfor ikke under indgift af bisoprolol.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

I en undersøgelse af patienter med koronar hjertesygdom havde bisoprolol ingen indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj.

Evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan dog være nedsat afhængig af patientrespons på behandling. Dette skal nøje overvejes især ved behandlingsstart, ved ændring af medicinering eller i forbindelse med indtagelse af alkohol.

* 1. **Bivirkninger**

 Meget almindelig (≥ 1/10)

 Almindelig (≥ 1/100 til <1/10)

 Ikke almindelig (≥ 1/1000 til <1/100)

Sjælden (1/10.000 til <1/1000)

Meget sjælden (1/10.000)

 Psykiske forstyrrelser

 Ikke almindelig:Depression, søvnproblemer

 Sjældne: Mareridt, hallucinationer

Nervesystemet

Almindelig: Svimmelhed, hovedpine

Sjældne: Synkope

Øjne

Sjældne: Nedsat mængde tårevæske (forsigtighed, hvis patienten anvender kontaktlinser)

Meget sjælden: Konjunktivitis

Øre og labyrint

Sjældne: Nedsat hørelse

Hjerte

Meget almindelig: Bradykardi

Almindelig: Forværring af konstateret hjertesvigt

Ikke almindelig: AV-ledningsforstyrrelser

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Følelse af kulde eller følelsesløshed i ekstremiteterne, hypotension specielt hos patienter med hjertesvigt

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Bronkospasmer hos patienter med astmatisk bronkitis eller obstruktiv luftvejssygdom i anamnesen

Sjældne: Allergisk rhinitis

Mave-tarmkanalen

Almindelig: Gastrointestinale gener som kvalme, emesis, diarré, obstipation

Lever og galdeveje

Sjældne: Hepatitis

Hud og subkutane væv

Sjældne: Overfølsomhedsreaktioner

som kløe, rødmen, udslæt

Meget sjælden: Alopeci. Beta-blokkere kan fremprovokere eller forværre et udbrud af psoriasis eller forårsage psoriasis-lignende udslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig:Muskelsvaghed, muskelkramper

Det reproduktive system og mammae

Sjældne: Potensproblemer

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig: Asteni, træthed

Undersøgelser

Sjældne: Forhøjet antal triglycerider, forhøjet antal leverenzymer (ALAT, ASAT)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

***Symptomer***

De mest almindelige tegn på overdosering med beta-blokkere er bradykardi, hypotension, bronkospasmer, akut hjerteinsufficiens og hypoglykæmi. Der er begrænset erfaring med overdosering af bisoprolol, idet der kun er indberettet enkelte sager. Der blev indberettet bradykardi og/eller hypotension. Alle patienter kom sig igen. Der er stor individuel variation på følsomhed overfor en enkelt høj dosis bisoprolol, og patienter med hjertesvigt er formentlig meget følsomme.

***Behandling***

Hvis en patient får overdosis, anbefales det generelt at seponere bisoprolol og iværksætte støttende og symptomatisk behandling.

På baggrund af forventet farmakologisk virkning og anbefalinger vedrørende andre beta-blokkere, kan følgende generelle foranstaltninger overvejes, når det klinisk er indikeret.

Bradykardi: Indgiv atropin intravenøst. Hvis patientrespons er utilstrækkelig, kan isoprenalin eller et andet lægemiddel med positiv kronotropisk effekt indgives med forsigtighed. I nogle tilfælde kan det blive nødvendig at indoperere en transvenøs kardiel pacemaker.

Hypotension: Der indgives væske og vasopressorer intravenøst. Glukagon indgivet intravenøst kan have fordelagtig virkning.

AV-blok (Anden- eller tredjegrads): Patienter bør nøje overvåges og behandles med isoprenalin i infusion eller midlertidig pacemaker.

Akut forværring af hjertesvigt: Indgiv diuretika, inotropiske lægemidler, vasodilaterende lægemidler intravenøst.

Bronkospasme: Indgiv bronkodilator som f.eks. isoprenalin, beta2-sympatomimetisk lægemiddel og/eller aminofyllin.

Hypoglykæmi: Indgiv glukose intravenøst.

En begrænset mængde data tyder på, at bisoprolol vanskeligt fjernes ved dialyse.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 07 AB 07. Beta-blokkere, selektive (Selektiv β1-blokker).

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Bisoprolol er en meget selektiv beta1-adrenoceptorblokker, uden egenstimulerende og relevant membranstabiliserende effekt. Den udviser kun lav affinitet til beta2-receptorer i det glatte muskelvæv i bronkierne og blodårerne samt til de beta2-receptorer, der medvirker til at regulere metabolismen. Bisoprolol kan derfor ikke forventes at påvirke luftvejsmodstand eller beta2-medieret virkning på metabolismen. Lægemidlets beta1-selektivitet rækker ud over det terapeutiske dosisområde.

CIBIS II-undersøgelsen omfattede i alt 2647 patienter. 83 % (n = 2202) var i NYHA-klasse III og 17 % (n = 445) var i NYHA-klasse IV. De udviste stabil symptomatisk systolisk hjertesvigt (ejektionsfraktion 35 % konstateret ved ekkokardiogram). Total dødelighed blev nedsat fra 17,3 % til 11,8 % (relativ reduktion 34 %). Der sås et fald i pludselig død (3,6 % mod 6,3 %, relativt fald 44 %) og et fald i antal hjertesvigtsepisoder, der krævede hospitalsindlæggelse (12 % mod 17,6 %, relativt fald 36 %). Endelig blev der påvist en signifikant forbedring af funktionsniveau i henhold til NYHA-klassifikationen. I start- og titreringsfasen med bisoprolol blev patienter indlagt på hospital med bradykardi (0,53 %), hypotension (0,23 %) og akut kardiel dekompensation (4,97 %), men disse tal var ikke højere end tallene for placebogruppen (0 %, 0,3 % og 6,74 %). Antallet af apopleksitilfælde med dødelig eller invaliderende udgang i løbet af undersøgelsen lå på 20 i bisoprololgruppen og 15 i placebogruppen.

CIBIS III-undersøgelsen omfattede 1010 patienter i aldersgruppen ≥ 65 år med mild til moderat kronisk hjertesvigt (CHF; NYHA-klasse II eller III) og venstre ventrikel-ejektionsfraktion ≤ 35 %, som ikke før havde været behandlet med ACE-hæmmere, beta-blokkere eller angiotensinreceptor-blokkere. Patienter blev behandlet med en kombination af bisoprolol og enalapril i 6 til 24 måneder efter en indledende 6-måneders behandling med enten bisoprolol eller enalapril.

Der var en tendens til højere frekvens af forværring af hjerteinsufficiens, når bisoprolol blev anvendt som initial 6 måneders behandling. Non-inferiority af bisoprolol-først versus enalapril-først behandling blev ikke vist i per-protokol analysen skønt de to strategier for initiering af CHF behandling viste en tilsvarende rate af det kombinerede primære endpoint død og hospitalisering ved studiets afslutning (32,4% i bisoprolol-først gruppen versus 33,1% i enalapril-først gruppen, per-protokol population). Undersøgelsen viste, at bisoprolol kan anvendes hos ældre patienter med mild til moderat kronisk hjertesvigt.

Bisoprolol kan også anvendes til at behandle hypertension og angina.

Ved akut indgivelse hos patienter med koronar hjertesygdom uden kronisk hjertesvigt nedsætter bisoprolol puls og slagvolumen og dermed hjertets minutvolumen og iltforbruget. Ved konstant indgivelse falder den perifere karmodstand, som ved behandlingsstart blev øget.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 Bisoprolol absorberes og udviser biotilgængelighed på ca. 90 % efter oral indgift. Bisoprolols plasmaproteinbinding er ca. 30 %. Fordelingsvolumen er 3,5 l/kg. Totalclearance er ca. 15 l/t.

 En plasmahalveringstid på 10-12 timer giver en 24-timers effekt ved en daglig dosis.

Bisoprolol udskilles fra kroppen ad to veje: 50 % metaboliseres af leveren til inaktive metabolitter, som efterfølgende udskilles af nyrerne. De sidste 50 % udskilles af nyrerne i uændret form. Eftersom nyrer og lever eliminerer samme mængder, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens. Farmakokinetiske egenskaber er ikke undersøgt hos patienter med stabil kronisk hjertesvigt og nyre- eller leverinsufficiens.

Bisoprolols kinetiske egenskaber er lineære og aldersuafhængig.

Hos patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA-klasse III) er bisoprolols plasmaniveau højere og halveringstiden forlænget i forhold til raske frivillige. Maksimal plasmakoncentration ved steady state er 64 ± 21 ng/ml ved en daglig dosis på 10 mg, og halveringstiden er 17 ± 5 timer.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

 Non-kliniske data viser ingen specielle risici for mennesker på baggrund af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen doseringstoksicitet, genotoksicitet eller karcinogenicitet. Som andre beta-blokkere var bisoprolol skyld i maternel (nedsat fødeindtagelse og faldende kropsvægt) og embryonal/føtal toksicitet (øget forekomst af resorption, nedsat fødselsvægt og nedsat vægt hos afkommet, forsinket fysisk udvikling) ved høje doser, men det havde ingen teratogenisk effekt.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Lactosemonohydrat

 Mikrokrystallinsk cellulose E460

 Magnesiumstearat E572

 Crospovidon (Type B) E1201

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares over 30° C.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Blisterpakker bestående af uPVC/PVdC/aluminiumfolie i papæske med påtrykt tekst.

Pakningsstørrelser: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Teva B.V.

 Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

 2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 42929

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 14. juni 2010

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 22. oktober 2020