

 14. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cardiospir Plus, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 30681

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Cardiospir Plus

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Aktive stoffer: Bisoprololfumarat og hydrochlorthiazid

Cardiospir Plus(5+12,5) mg

1 filmovertrukket tablet indeholder 5 mg bisoprololfumarat og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Cardiospir Plus(10+25) mg

1 filmovertrukket tablet indeholder 10 mg bisoprololfumarat og 25 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Cardiospir Plus (5+12,5) mg

Hvide, runde, standardkonvekse, todelte, filmovertrukne tabletter med en diameter på 5,0 mm ± 0,6 % og en gennemsnitsbredde på 3,0 mm. Tabletten kan deles i to lige store halvdele.

Cardiospir Plus (10+25) mg

Lysegule, runde, standardkonvekse, todelte, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,0 mm ± 0,6 % og en gennemsnitsbredde på 3,0 mm. Tabletten kan deles i to lige store halvdele.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Essentiel hypertension

Cardiospir Plus er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke kontrolleres tilstrækkeligt ved hjælp af bisoprolol eller hydrochlorthiazid.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Cardiospir Plus kan anvendes til patienter, hvis blodtryk ikke kontrolleres tilstrækkeligt ved hjælp af bisoprolol eller hydrochlorthiazid.

Individuel dosistitrering med de individuelle stoffer anbefales. Når det er klinisk passende, kan et direkte skift fra monoterapi til de faste kombinationer overvejes.

*Nyreinsufficiens*

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er eliminationen af hydrochlorthiazidbestanddelen af Cardiospir Plus reduceret, så den lave dosisform (Cardiospir Plus (5+12,5) mg) bør foretrækkes, når det er nødvendigt (se også pkt. 4.4).

*Leverinsufficiens*

Dosis bør afhængig af sværhedsgraden af leverinsufficiensen justeres under observering af virkning og bivirkninger.

*Ældre patienter*

Normalt er ingen dosisjustering nødvendig. Det anbefales dog at starte med den lavest mulige dosis.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen behandlingserfaring med administration af Cardiospir Plus til børn. Det bør derfor ikke anvendes til børn.

Administration

De filmovertrukne tabletter skal sluges hele med noget væske om morgenen før, under eller efter morgenmaden.

Anvendelsesvarigheden er ikke begrænset. Den afhænger af typen og sværhedsgraden af sygdommen. Behandlingen med bisoprolol bør ikke stoppes pludseligt, især hos patienter med koronar hjertesygdom, da dette kan føre til en akut forværring af patientens tilstand.

**4.3 Kontraindikationer**

Cardiospir Plus må ikke anvendes hos patienter med:

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for andre thiazider og sulfonamider.
* Akut hjerteinsufficiens eller under en dekompensering af hjerteinsufficiens, der kræver intravenøs behandling med inotropika.
* Kardiogent shock. Symptomatisk hypotension (systolisk blodtryk < 100 mmHg)
* AV-blok grad II eller III (uden pacemaker).
* Syg-sinus-syndrom.
* Sino-atrial blok.
* Bradykardi med mindre end 60 slag pr. minut før behandling.
* Svær bronkial astma eller svær kronisk obstruktiv lungesygdom.
* Sene stadier af perifer arteriel okklusiv sygdom eller Raynauds syndrom.
* Ubehandlet fæokromocytom (se også pkt. 4.4).
* Addisons sygdom.
* Metabolisk acidose.
* Svær nyreinsufficiens med oliguri eller anuri (kreatinin-clearance under 30 ml/min og/eller serumkreatinin over 1,8 mg/100 ml.
* Akut glomerulonefritis.
* Leverprækoma og koma.
* Refraktær hypokaliæmi.
* Svær hyponatriæmi.
* Hypercalcæmi.
* Urinsyregigt.
* Kombination med floctafenin og sultoprid (se pkt. 4.5)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Behandlingen med Cardiospir Plus bør ikke stoppes pludselig, især hos patienter med koronar hjertesygdom, da dette kan føre til en akut forværring af patientens tilstand (se også pkt. 4.2).

En særlig omhyggelig medicinsk overvågning er nødvendig hos patienter med:

* Hjerteinsufficiens (behandling med det individuelle aktive stof bisoprolol og den anbefalede titreringsperiode skal initieres hos patienter med samtidig stabil kronisk hjerteinsufficiens).
* Bronkospasme (bronkial astma, obstruktive luftvejssygdomme).
* Samtidig behandling med inhalerede anæstetika.
* Diabetes mellitus med kraftigt svingende blodsukkerniveauer. Symptomer på hypoglykæmi kan blive skjult.
* Streng faste.
* Igangværende behandling til desensibilisering.
* AV-blok grad I.
* Prinzmetals angina.
* Perifer arteriesygdom (mulig forværring af tilstanden, især i begyndelsen af behandlingen).
* Hypovolæmi.
* Nedsat leverfunktion.

Ved bronkial astma og andre kroniske obstruktive lungesygdomme, der kan medføre symptomer, skal en samtidig behandling med bronkodilatator følges. Der kan lejlighedsvis forekomme en forøget modstand i luftvejene hos patienter med astma, og det kan være nødvendigt med en forøgelse af dosen af β2-sympatomimetisk medicin.

En metabolisk alkalose kan forværres af den forstyrrede væske- og elektrolytbalance.

Bisoprolol kan i lighed med andre β-blokkere øge følsomheden for allergener såvel som sværhedsgraden af anafylaktiske reaktioner. Dette gælder også igangværende desensibiliseringsbehandling. Adrenalin har ikke altid den ønskede terapeutiske virkning i dette tilfælde.

Patienter med psoriasis i anamnesen eller eksisterende psoriasis bør kun få ordineret beta-blokkere (f.eks. bisoprolol) efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering.

Patienter med fæokromocytom må kun få administreret beta-blokkere (f.eks. bisoprolol) efter blokering af alfa-receptorer.

Behandling med beta-blokkere (f.eks. bisoprolol) kan kamuflere symptomerne på tyrotoksikose.

Der er rapporteret tilfælde af akut cholecystitis hos patienter med galdesten.

Forstyrrelse af elektrolyt- og væskebalancen

Vedvarende langtidsadministration af Cardiospir Plus kan på grund af hydrochlor­thiazidbestanddelen føre til forstyrrelse i elektrolyt- og væskebalancen, nærmere bestemt hypokaliæmi og hyponatriæmi samt hypomagnesæmi, hypokloridæmi og hypercalcæmi.

Hypokaliæmi kan muligvis udvikle svære arytmier og delvist torsade de pointes med dødeligt udfald.

Hos patienter med hyperurikæmi er der en forøget risiko for anfald af urinsyregigt.

Under langtidsbehandling med Cardiospir Plus skal serumelektrolytter (især kalium, natrium, calcium), kreatinin, urinstof, blodlipider (kolesterol og triglycerid), urinsyre og blodsukker kontrolleres regelmæssigt.

Bemærk

Under behandlingen med Cardiospir Plus skal patienterne sørge for tilstrækkelig væskeindtagelse og skal på grund af et øget tab af kalium indtage kaliumrige fødevarer (f.eks. bananer, grønsager, nødder). Kaliumtabet kan reduceres eller forhindres ved samtidig behandling med kaliumskånende diuretika.

Narkose

Hos patienter, der får narkose, reducerer beta-blokkerne forekomsten af arytmier og myokardieiskæmi under fremkaldelse af anæstesi, intubation og postoperativt. Aktuelt anbefales det ikke at afbryde en eksisterende behandling med beta-blokker under en operation. Anæstesilægen skal informeres om behandlingen med beta-blokkere, da det kan medføre en potentiel interaktion med andre lægemidler, der forårsager bradyarytmier, dæmpning af reflekstakykardi og kompensation af blodtab ved nedsatte refleksresponser. Hvis seponering af behandlingen med beta-blokker er nødvendig før operationen, skal det ske gradvist og være fuldført op til 48 timer før anæstesi.

Choroidal effusion, akut myopi og sekundært snævervinklet glaukom

Sulfonamid eller sulfonamid-afledte lægemidler kan forårsage en idiosynkratisk reaktion, der medfører choroidal effusion med synsfeltsdefekt, forbigående myopi og akut snævervinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat synsstyrke eller okulær smerte og opstår typisk inden for få timer til en uge efter påbegyndt behandling. Ubehandlet snævervinklet glaukom kan føre til permanent synstab. Den primære behandling er at afbryde hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Øjeblikkelig medicinsk eller kirurgisk behandling kan være nødvendigt at overveje, hvis det intraokulære tryk forbliver ukontrolleret. Risikofaktorer for udvikling af akut snævervinklet glaukom kan omfatte sulfonamid eller penicillinallergi i anamnesen.

Akut respiratorisk toksicitet

Der er rapporteret meget sjældne, alvorlige tilfælde af akut respiratorisk toksicitet, herunder akut respiratorisk distress syndrom (ARDS), efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Lungeødem udvikles typisk inden for minutter til timer efter indtagelse af hydrochlorthiazid. Ved debut er symptomerne dyspnø, feber, nedsat lungefunktion og hypotension. Hvis der er mistanke om ARDS, bør Cardiospir Plus seponeres, og passende behandling gives. Hydrochlorthiazid bør ikke anvendes til patienter, der tidligere har haft ARDS efter indtagelse af hydrochlorthiazid.

Lysfølsomhedsreaktioner kan forekomme i forbindelse med thiaziddiuretika. Hvis der forekommer lysfølsomhedsreaktioner, anbefales det at beskytte eksponerede områder af kroppen mod sol eller UVA-stråler. I svære tilfælde kan det være nødvendigt at standse behandlingen med Cardiospir Plus.

Anvendelsen af Cardiospir Plus kan føre til positive resultater ved dopingkontroller.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Generel information*

Det skal bemærkes, at visse lægemidler kan påvirkes som følge af forstyrrelsen i kaliumindholdet i serum.

*Kontraindicerede kombinationer*

Floctafenin: Beta-blokkere kan hæmme kompenserende kardiovaskulære reaktioner som reaktion på hypotension eller shock induceret af floctafenin.

Sultoprid: Bisoprolol bør ikke administreres sammen med sultoprid på grund af en forøget risiko for ventrikulære arytmier.

*Bør ikke anvendes samtidig med følgende*

Calciumantagonister af verapamiltypen og i mindre grad af diltiazemtypen: Negativ virkning på kontraktionsevnen, atrioventrikulær ledningsevne. Den intravenøse administration af calciumantagonister af verapamiltypen hos patienter, der følger behandling med beta-blokker, kan føre til en markant hypotension og AV-blok.

Centralt virkende antihypertensiva, såsom clonidin og andre (f.eks. methyldopa, moxonidin, reserpin): Kombinationsbehandling med centralt virkende antihypertensiva kan føre til en forværring af hjerteinsufficiens ved en reduktion af den centrale sympatikustonus (reduktion af hjertefrekvens og spytvolumen, vasodilatation). Pludselig afbrydelse kan, især før afslutningen af behandlingen med beta-blokker, øge risikoen for "rebound hypertension".

Lithium: Cardiospir Plus kan øge de kardiotoksiske og neurotoksiske virkninger af lithium ved nedsat ekskretion of lithium.

*Samtidig anvendelse med forsigtighed*

Calciumantagonister af dihydropyridintypen (f.eks. nifedipin, amlodipin): Ved samtidig anvendelse kan risikoen for hypotension og en forringelse af den ventrikulære pumpefunktion hos patienter med hjerteinsufficiens ikke udelukkes.

Tricykliske antidepressiva, barbiturater, phenothiaziner og andre antihypertensiva: Forøget hypotensiv virkning.

ACE-inhibitorer (f.eks. captopril, enalapril), angiotensin II-antagonister: Hos patienter med natriumudtømning og især hos patienter med renal arteriestenose er der mulighed for kraftig hypotension og/eller akut nyreinsufficiens i begyndelsen af behandlingen med ACE-inhibitorer. Ved natriumudtømning, der skyldes en diuretisk behandling, skal diuretikummet seponeres 3 dage før start på behandling med ACE-inhibitorer, eller behandlingen med ACE-inhibitorer skal startes gradvist med lave doser.

Klasse I-antiarytmika (f.eks. disopyramid, quinidin, lidocain, phenytoin, flecainid, propafenon): En mulig forøgelse af virkningerne på atrial ledningstid og negativ inotrop effekt.

Klasse III-antiarytmika (f.eks. amiodaron): En mulig forøgelse af virkningerne på atrial ledningstid.

Antiarytmika kan forårsage torsade de pointes: Klasse IA-stoffer (f.eks. quinidin, disopyramid) og klasse III (f.eks. amiodaron og sotalol). Hypokaliæmi kan fremme forekomsten af torsade de pointes. Hypokaliæmi bør undgås og skal om nødvendigt korrigeres. QT-intervallet skal kontrolleres. I tilfælde af torsade de pointes bør der ikke administreres antiarytmika (pacemaker-behandling).

Stoffer, der ikke tilhører klassen af antiarytmika og kan forårsage torsade de pointes: Astemizol, erythromycin i.v., halofantrin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin og vincamin. Hypokaliæmi kan fremme forekomsten af torsades de pointes. I tilfælde af hypokaliæmi bør der anvendes et lægemiddel, der ikke forårsager torsade de pointes.

Parasympatomimetika: Kombinationsbehandling kan forøge den atrioventrikulære ledningstid og risikoen for bradykardi.

Topisk anvendelse af beta-blokkere (f.eks. øjendråber til glaukombehandling) kan forøge den systemiske virkning af bisoprolol.

Insulin og orale antidiabetika: Forøgelse af glucosesænkende virkning. En blokering af beta-adrenerg receptor kan skjule symptomerne på hypoglykæmi.

Anæstetikum: Reduktion af reflekstakykardi og forøget risiko for hypotension (se pkt. 4.4).

Ergotaminderivater: Forværring af perifer arteriesygdom.

Baclofen: Forøget risiko for hypotension.

Amifostin: Forøget risiko for hypotension.

Digitalisglycosid: Forlængelse af atrioventrikulær ledningstid. Langsommere hjertefrekvens. Hvis patienten under behandling med Cardiospir Plus udvikler hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi, kan myokardiet udvikle en forøget følsomhed over for hjerteglycosider og således forstærke virkningen og bivirkningerne deraf.

Nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er): Nedsat hypotensiv virkning. Hos patienter, der udvikler hypovolæmi, kan samtidig anvendelse af nonsteroide antireumatiske lægemidler forårsage akut nyreinsufficiens.

Beta-sympatomimetika: Kombination med bisoprolol kan medføre en svækkelse af virkningerne af begge stoffer. Ved behandling af allergiske reaktioner kan en forøget dosis af adrenalin være nødvendig.

Sympatomimetika, der aktiverer α- og β-receptorer (f.eks. adrenalin, noradrenalin): Mulig forhøjelse af blodtryk og forstærkning af intermitterende klaudikation. Sådanne interaktioner er mere sandsynlige ved ikke-selektive beta-blokkere.

Virkningen af urinsyresænkende lægemidler kan reduceres ved anvendelse samtidig med Cardiospir Plus.

Forøgede kaliumtab kan forekomme, hvis glukokortikoider, ACTH, carbenoxolon, amphotericin B, furosemid eller laksativer anvendes samtidig med Cardiospir Plus.

Colestyramin, colestipol: Reduceret absorption af hydrochlorthiazidbestanddele af Cardiospir Plus.

Methyldopa: Der er beskrevet isolerede tilfælde af hæmolyse på grund af antistofdannelse mod hydrochlorthiazid.

Ortostatisk hypotension i forbindelse med thiazider kan forværres af opioder, alkohol og barbiturater.

*Under samtidig anvendelse skal der tages hensyn til følgende*

Kortikosteroider: Nedsat antihypertensiv virkning.

Mefloquin: Forøget risiko for bradykardi.

Monoaminoxidaseinhibitorer (bortset fra MAO-B-inhibitorer): Forstærkning af den antihypertensive virkning af beta-blokkere, men også en risiko for hypertensiv krise.

I tilfælde af administration af høje doser af salicylater kan deres toksiske virkning på centralnervesystemet forøges.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

De farmakologiske virkninger af bisoprolol kan have en negativ påvirkning på graviditeten og/eller fosteret/den nyfødte. Generelt reducerer beta-blokkere placental perfusion. Dette kan medføre intrauterin vækstretardering, fosterdød, abort eller præmature fødselsveer. Der kan muligvis forekomme bivirkninger (f.eks. hypoglykæmi og bradykardi) hos fosteret og den nyfødte. Hvis behandling med en beta-blokker anbefales, foretrækkes β1-selektive beta-blokkere.

Diuretika kan føre til føtal-placental iskæmi med risiko for føtal hypotrofi. Der er mistanke om, at hydrochlorthiazid kan forårsage trombocytopeni hos den nyfødte.

Cardiospir Plus bør ikke indtages under graviditet på grund af inklusionen af et thiaziddiuretika.

Amning

Bisoprololfumarat kan udskilles i human mælk. Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiaziddiuretika, der anvendes ved høje doser til kraftig diurese, kan hæmme amning. Cardiospir Plus bør ikke administreres under amning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Cardiospir Plus påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Evnen til aktivt at deltage i kørsel af motorkøretøj eller betjening af maskiner kan være nedsat ved individuelle forskellige reaktioner på lægemidlet.

Der bør tages hensyn til dette især tidligt i behandlingen og ved skift af lægemiddel og i kombination med alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

Ved vurderingen af bivirkningerne er brugt følgende definitioner for hyppigheder:

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

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

***Immunsystemet:***

Sjælden: Allergisk rhinitis, fremkomst af antinukleære antistoffer med ikke almindelige kliniske symptomer, såsom lupus syndrom, som fortager sig efter seponering af behandling.

***Blod og lymfesystem:***

Sjælden: Leukopeni, trombocytopeni

Meget sjælden: Agranulocytose

***Psykiske forstyrrelser:***

Ikke almindelig: Søvnforstyrrelser, depression

Sjælden: Mareridt, hallucinationer

***Metabolisme og ernæring:***

Almindelig: Hyperglykæmi, hyperurikæmi, væske- og elektrolyt-ubalance (især hypokaliæmi og hyponatriæmi, også hypomagnesiæmi og hypercalcæmi samt hypokloridæmi)

Ikke almindelig: Appetitløshed

Meget sjælden: Metabolisk alkalose

***Nervesystemet:***

Almindelig: Svimmelhed\*, hovedpine\*

Sjælden: Synkope

***Øjne:***

Sjælden: Reduceret tåreflåd (skal tages i betragtning ved brug af kontaktlinser), sløret syn

Meget sjælden: Conjunctivitis

Ikke kendt: Choroidal effusion

***Øre og labyrint:***

Sjælden: Høreforstyrrelser

***Hjerte:***

Ikke almindelig: Bradykardi, AV-ledningsforstyrrelser, eksacerbation af hjerteinsufficiens

***Vaskulære sygdomme:***

Almindelig: Kolde eller følelsesløshed i ekstremiteter, hypotension, Raynauds syndrom og forværring i præeksisterende claudicatio intermittens

Ikke almindelig: Ortostatisk hypotension

***Luftveje, thorax og mediastinum:***

Ikke almindelig: Bronkospasme hos patienter med bronkial astma eller obstruktive luftvejssygdomme i anamnesen

Sjælden: Allergisk rhinitis

Meget sjælden: Akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) (se pkt. 4.4)

***Mave-tarm-kanalen:***

Almindelig: Kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse

Ikke almindelig: Abdominalsmerter, pancreatitis

***Lever og galdeveje:***

Sjælden: Hepatitis, icterus

***Hud og subkutane væv:***

Sjælden: Overfølsomhedsreaktioner (kløe, rødmen, udslæt, fotodermatitis, purpura, urticaria)

Meget sjælden: ß-blokkere kan udløse psoriasis samt forårsage eller forværre psoriasislignende udslæt, alopeci, kutan lupus erythematosus

***Knogler, led, muskler og bindevæv:***

Ikke almindelig: Muskelsvaghed og kramper

***Det reproduktive system og mammae:***

Sjælden: Erektil dysfunktion

***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:***

Almindelig: Træthed\*

Ikke almindelig: Asteni

Meget sjælden: Brystsmerter

***Undersøgelser:***

Almindelig: Stigning i triglycerider og kolesterol, glukosuri

Ikke almindelig: Stigning i amylase, reversible stigninger i serumkreatinin og urinstof

Sjælden: Stigning i leverenzymer (ASAT, ALAT)

\* Disse fænomener forekommer især i begyndelsen af behandlingen. De er almindeligvis af mindre væsentlig karakter og forsvinder sædvanligvis i løbet af 1-2 uger.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomerne på overdosering indbefatter bradykardi, hypotension, bronkospasme, akut hjerteinsufficiens, hypoglykæmi og ledningsforstyrrelser i EKG’et. Der er en stor individuel variation i følsomheden over for administration af én enkelt dosis af bisoprolol. Patienter med hjerteinsufficiens er sandsynligvis mere følsomme. Bradykardi forårsaget af en overdosering behandles med atropin (1-2 mg intravenøst), isoprenalin eller en egnet midlertidig pacemaker. Blodtryk behandles med intravenøs volumentilførsel og om nødvendigt med administration af vasokonstriktorvirkende catecholaminer. Bronkospasme kan behandles med theophyllin, theophyllinderivater eller ß-agonister. Hvis overdoseringen er sket inden for kort tid (0-2 timer), får patienten administreret medicinsk kul, gastrisk udskylning bør også overvejes. Hjertefrekvens, blodtryk, elektrolytbalance og blodsukker skal overvåges. Eliminationen af bisoprolol kan ikke forøges signifikant med hæmodialyse.

De kliniske billede af akut eller kronisk overdosering af hydrochlorthiazid er kendetegnet ved omfanget af væske- og elektrolyttab. De mest almindelige tegn er svimmelhed, kvalme, somnolens, hypovolæmi, hypotension, hypokaliæmi.

Der er ingen egnede data vedrørende effektiviteten af hæmodialyse på eliminationen af hydrochlorthiazid.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 07 BB 07. Selektivt beta-blokerende middel og thiaziddiuretikum.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*Bisoprolol*

Bisoprolol er en beta-blokker, der indtager en central position i forhold til lipofilicitet og hydrofilicitet. Bisoprolol er en stærkt selektiv, hjertespecifik ß1-blokker og har enten en iboende sympatomimetisk eller klinisk relevant membranstabiliserende virkning. Bisoprolol reducerer reaktionen på den sympatoadrenerge virkning ved blokering af beta-receptorer i hjertet. Dette fører til en reduktion i hjertefrekvens og kontraktionsevne og således en reduktion af myokardiel oxygenforbrug.

*Hydrochlorthiazid*

Hydrochlorthiazid er et benzothiadiazinderivat, der primært forårsager mere udskillelse af elektrolytter og sekundært øger strømmen af urin ved hjælp af det osmotisk bundne vand. Hydrochlorthiazid hæmmer overvejende reabsorption af natrium i de distale tubuli, hvor maksimalt ca. 15 % af den glomerulært filtrerede natrium kan udskilles. Omfanget af chlorid, der udskilles, er omtrent lige så meget som omfanget af natriumudskillelse.

Hydrochlorthiazid forøger også udskillelsen af kalium, hvilket i det væsentlige bestemmes af kaliumsekretionen i de distale tubuli og samlerøret (forøget udveksling mellem natrium- og kalium-ioner). Den saluretiske og diuretiske virkning af hydrochlorthiazid påvirkes ikke i signifikant grad af acidose eller alkalose.

Den glomerulære filtreringshastighed reduceres i mindre grad indledningsvis. Under langtidsbehandling med hydrochlorthiazid reduceres calciumudskillelse af nyrerne, hvilket kan medføre hypercalcæmi. Hydrochlorthiazid har en relakserende virkning på den vaskulære glatte muskulatur, hvorved den totale perifere modstand reduceres.

Ved kronisk nyreinsufficiens (kreatinin-clearance under 30 ml/minut og/eller serumkreatinin over 1,8 mg/100 ml) er hydrochlorthiazid praktisk talt ineffektivt. Hos patienter med renal og ADH-følsom diabetes insipidus fungerer hydrochlorthiazid som et antidiuretikum.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Bisoprolol*

Biotilgængeligheden af bisoprololtabletter er ca. 90 %. Efter administration af bisoprolol absorberes det næsten fuldstændigt (>90 %) fra mave-tarm-kanalen. Sammen med den meget lave første-passage-virkning i leveren (<10 %) medfører dette en absolut biotilgængelighed på 88 %. Bisoprolol kan tages i fastende tilstand og ved morgenmaden uden at absorptionen eller biotilgængeligheden ændres. Bisoprolol er ca. 30 % bundet til plasmaproteiner. Farmakokinetikken for bisoprolol påvirkes ikke af patofysiologiske forandringer af plasmaproteiner, såsom α1-glycoprotein. Maksimale plasmaniveauer måles sædvanligvis 1-3 timer efter administration. Bisoprolol fremviser som et stof med kun moderat lipofili et medium fordelingsvolumen på 226 ± 11 l (middel ± SEM) med lav plasmaproteinbinding.

Bisoprolol udskilles fra kroppen via to samtidige clearance-veje: 50 % metaboliseres af leveren til inaktive metabolitter, som herefter udskilles af nyrerne. De resterende 50 % udskilles af nyrerne i en ikke-metaboliseret form. Halveringstiden for elimination af bisoprolol i plasma er 10-12 timer. På baggrund af Cmax og AUC for bisoprol ved steady-state observeres bioækvivalens mellem kombinationspræparater med hydrochlorthiazid og monopræparat.

*Hydrochlorthiazid*

Efter oral administration absorberes ca. 80 % hydrochlorthiazid fra mave-tarm-kanalen. Den systemiske tilgængelighed er 71 ± 15 %. Plasmaproteinbindingen af hydrochlorthiazid er 64 %, det relative fordelingsvolumen er 0,5-1,1 l/kg. Hydrochlorthiazid udskilles uændret via nyrerne hos raske personer ved mere end 95 %. Eliminations-halveringstiden er 2,5 timer hos patienter med normal nyrefunktion. Maksimale plasmaniveauer måles sædvanligvis efter 2-5 timer. Dette tidsrum er forøget hos personer med nedsat nyrefunktion og terminal nyreinsufficiens og er ca. 20 timer.

Den diuretiske virkning forekommer i løbet af 1-2 timer, den er dosisafhængig og opretholdes i 10-12 timer. Den antihypertensive virkning varer op til 24 timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De traditionelle prækliniske toksicitetsstudier (kronisk toksicitet, mutagenicitet, genotoksicitet eller karcinogenicitet) for bisoprolol og hydrochlorthiazid har ikke vist nogen evidens for bivirkninger hos mennesker. I lighed med andre beta-blokkere forårsagede bisoprolol i dyrestudier maternal (nedsat fødeindtagelse og nedsat kropsvægt) og embryo/føtal toksicitet (forøget forekomst af resorptioner, reduceret fødselsvægt hos afkommet, retarderet fysisk udvikling indtil afsluttet diegivning) ved høje doser.

Bisoprolol og hydrochlorthiazid blev dog ikke påvist at være teratogent. Kombineret administration af de to bestanddele viste ingen forøget toksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cardiospir Plus(5+12,5) mg

*Tabletkerne*

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose (type 101)

Majsstivelse

Dibasisk vandfri calciumphosphat

*Filmovertræk*

Macrogol 400

Titandioxid

Hypromellose

Cardiospir Plus(10+25) mg

*Tabletkerne*

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose (type 101)

Majsstivelse

Dibasisk vandfri calciumphosphat

*Filmovertræk*

Gul jernoxid

Macrogol 400

Titandioxid

Hypromellose

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Transparent PVC/PVDC/aluminiums-blisterpakning.

Pakningsstørrelser: 30, 60 og 90 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories S.A.

14. km National Road 1

145 64 Kifissia

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 5/12,5 mg: 60384

 10/25 mg: 60385

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. april 2018 (Cardiospir)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 14. november 2022