

4. maj 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cardiospir, filmovertrukne tabletter**

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

30681

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cardiospir

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg bisoprololfumarat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Cardiospir tabletter er hvide, flade filmovertrukne tabletter med skråkant og krydskærv på den ene side samt en diameter på 7,15 mm og en gennemsnitstykkelse på 2,76 mm.

Tabletter med delekærv kan deles i fire lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af stabil kronisk hjerteinsufficiens med reduceret systolisk venstre ventrikelfunktion sammen med ACE-hæmmere og diuretika og eventuelt hjerteglycosider (for yderligere oplysninger se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Standardbehandling af kronisk hjerteinsufficiens (chronic heart failure - CHF) består af en ACE-hæmmer (eller en blokker af angiotensinreceptor i tilfælde af intolerans over for ACE-hæmmere), en betablokker, diuretika og, hvis det er relevant, hjerteglycosider. Patienterne skal være stabile (uden akut hjertesvigt), når behandling med bisoprolol påbegyndes.

Det anbefales, at den behandlende læge skal være erfaren i behandling af kronisk hjerteinsufficiens.

Forbigående forværring af hjerteinsufficiens, hypotension eller bradykardi kan forekomme i løbet af titreringsperioden og derefter.

Dosering

*Titreringsfase*

Behandlingen af stabil kronisk hjerteinsufficiens med bisoprolol kræver en titreringsfase.

Behandlingen med bisoprolol skal startes med en gradvis optitrering i henhold til følgende trin:

* 1,25 mg én gang daglig i 1 uge. Hvis veltolereret, øgning til
* 2,5 mg én gang daglig i yderligere 1 uge. Hvis veltolereret, øgning til
* 3,75 mg én gang daglig i yderligere 1 uge. Hvis veltolereret, øgning til
* 5 mg én gang daglig i de følgende 4 uger. Hvis veltolereret, øgning til
* 7,5 mg én gang daglig i de følgende 4 uger. Hvis veltolereret, øgning til
* 10 mg én gang daglig som vedligeholdelsesbehandlingen.

Den maksimale anbefalede dosis er 10 mg én gang daglig.

Nøje overvågning af vitale funktioner (hjertefrekvens, blodtryk) og symptomer på forværring af hjerteinsufficiens anbefales under titreringsfasen. Der kan allerede forekomme symptomer i løbet af den første dag efter start på behandlingen.

*Behandlingsmodificering*

Hvis den maksimale anbefalede dosis ikke er veltolereret, kan gradvis dosisreduktion overvejes.

I tilfælde af forbigående forværring af hjerteinsufficiens, hypotension eller bradykardi anbefales en revurdering af dosen af den samtidige medicin. Det kan også være nødvendigt midlertidigt at reducere dosen af bisoprolol eller at overveje seponering.

Genindførelse og/eller optitrering af bisoprolol skal altid overvejes, når patienten bliver stabil igen.

Hvis seponering overvejes, anbefales gradvis dosisreduktion, da pludselig seponering kan føre til akut forværring af patientens tilstand. Især bør behandlingen ikke stoppes pludseligt hos patienter med iskæmisk hjertesygdom.

Behandling af stabil kronisk hjerteinsufficiens med bisoprolol er almindeligvis en langtidsbehandling.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen pædiatrisk erfaring med bisoprolol. Anvendelse heraf til pædiatriske patienter kan derfor ikke anbefales.

*Ældre*

Der er ikke behov for nogen dosisjustering.

*Særlige populationer*

*Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion*

Der er ingen oplysninger om farmakokinetikken for bisoprolol hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens samt nedsat lever- og nyrefunktion. Optitrering af dosen hos disse populationer skal derfor ske med ekstra forsigtighed.

Administration

Bisoprololtabletter skal tages om morgenen og kan tages sammen med mad. De skal synkes med en passende mængde væske og må ikke tygges.

**4.3 Kontraindikationer**

Bisoprolol er kontraindiceret hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens, der har:

* overfølsomhed over for bisoprolol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* akut hjerteinsufficiens eller under episoder af hjerteinsufficiens-dekompensation, der kræver i.v.-inotropisk behandling
* kardiogent shock
* anden- eller tredjegrads-AV-blok
* syg sinus-syndrom
* sinoatrialt blok
* symptomatisk bradykardi
* symptomatisk hypotension
* svær bronkial astma
* svære former af perifer arteriel okklusiv sygdom eller svære former af Raynauds syndrom
* ubehandlet fæokromocytom (se pkt. 4.4)
* metabolisk acidose

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

Især hos patienter med iskæmisk hjertesygdom må seponering af behandling med bisoprolol ikke ske pludseligt, med mindre det er klart indiceret, da dette kan føre til forbigående forværring af hjertetilstanden (se pkt. 4.2).

Initiering og seponering af behandling med bisoprolol nødvendiggør regelmæssig overvågning.

Der er ingen terapeutisk erfaring med bisoprololbehandling af hjerteinsufficiens hos patienter med følgende sygdomme og tilstande:

* insulinkrævende diabetes mellitus (type I)
* svært nedsat nyrefunktion
* svært nedsat leverfunktion
* restriktiv kardiomyopati
* medfødt hjertesygdom
* hæmodynamisk signifikant organisk hjerteklapsygdom
* myokardieinfarkt inden for 3 måneder

Bisoprolol skal anvendes med forsigtighed ved:

* bronkospasme (bronkial astma, obstruktive luftvejssygdomme)
* diabetes mellitus med store udsving i blodglucoseværdier. Symptomer på hypoglykæmi (f.eks. takykardi, palpitationer eller svedtendens) kan være maskerede.
* streng faste
* igangværende desensibiliseringsbehandling. Bisoprolol kan i lighed med andre betablokkere øge både følsomheden for allergener og sværhedsgraden af anafylaktiske reaktioner. Epinephrinbehandling giver ikke altid den forventede terapeutiske virkning.
* førstegrads-AV-blok
* Prinzmetals angina
* perifer arteriel okklusiv sygdom. Forværring af symptomer kan forekomme, især ved start af behandlingen.
* generel anæstesi

Hos patienter, der er i generel anæstesi, reducerer betablokade forekomsten af arytmier og myokardieiskæmi under induktion og intubation og i den postoperative periode. Det anbefales aktuelt at fortsætte vedligeholdelses-betablokade perioperativt. Narkoselægen skal være opmærksom på betablokade på grund af risikoen for interaktioner med andre lægemidler, der resulterer i bradyarytmier, svækkelse af reflekstakykardi og nedsat refleksevne til kompensering for blodtab. Hvis det vurderes nødvendigt at afbryde betablokkerbehandling før operation, skal dette ske gradvist og være gennemført ca. 48 timer før anæstesi.

Bisoprolol bør almindeligvis ikke kombineres med calciumantagonister af verapamil- eller diltiazemtypen, med klasse I-antiarytmika og med centralt virkende antihypertensiva. For yderligere oplysninger henvises til pkt. 4.5.

Selvom kardioselektive (beta1)-betablokkere kan have mindre virkning på lungefunktionen end ikke-selektive betablokkere, skal disse i lighed med alle betablokkere undgås hos patienter med obstruktive luftvejssygdomme, med mindre der er tvingende kliniske årsager til anvendelse heraf. Hvis dette er tilfældet, skal Cardiospir anvendes med forsigtighed. Hos patienter med obstruktive luftvejssygdomme skal behandlingen med bisoprolol påbegyndes med den lavest mulige dosis, og patienterne skal overvåges nøje for nye symptomer (f.eks. dyspnø, anstrengelses-intolerans, hoste). Ved bronkial astma eller andre kroniske obstruktive lungesygdomme, der kan forårsage symptomer, skal der samtidig gives bronkodilaterende behandling. Der kan lejlighedsvis forekomme en forøgelse af luftvejsresistensen hos patienter med astma. Det kan derfor muligvis være nødvendigt at øge dosen af beta2-stimulerende midler.

Patienter med psoriasis eller med psoriasis i anamnesen bør kun gives betablokkere (f.eks. bisoprolol) efter en nøje afvejning af benefit/risk-forholdet.

Hos patienter med fæokromocytom må bisoprolol ikke administreres før efter alfa-receptorblokade.

Symptomer på en tyreotoksikose kan være maskeret under behandling med bisoprolol.

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

Kombinationer, der ikke bør anvendes

*Calciumantagonister af verapamitypen og i mindre grad af diltiazemtypen:* Negativ påvirkning af kontraktilitet og atrioventrikulær ledning. Intravenøs administration af verapamil hos patienter, der er i behandling med β-blokker, kan føre til svær hypotension og atrioventrikulær blok.

*Klasse I-antiarytmika (f.eks. quinidin, disopyramid; lidocain, phenytoin; flecainid, propafenon):* Virkningen på den atrioventrikulære ledningstid kan blive forstærket, og en negativ inotropisk virkning kan blive forøget.

*Centralt virkende antihypertensiva, såsom clonidin og andre (f.eks. methyldopa, moxonodin, rilmenidin):* Samtidig anvendelse af centralt virkende antihypertensiva kan forværre hjerteinsufficiens ved et fald i den centrale sympatiske tonus (reduktion af hjertefrekvens og hjerteoutput, vasodilatation). Pludselig seponering, især hvis det sker før seponering af betablokker, kan øge risikoen for "tilbageslags-hypertension".

Kombinationer, der skal anvendes med forsigtighed

*Calciumantagonister af dihydropyridintypen, såsom felodipin og amlodipin:* Samtidig anvendelse kan øge risikoen for hypotension, og en forøgelse af risikoen for en yderligere forværring af den ventrikulære pumpefunktion hos patienter med hjerteinsufficiens kan ikke udelukkes.

*Klasse-III-antiarytmika (f.eks. amiodaron):* Virkningen på den atrioventrikulære ledningstid kan blive forstærket.

*Topiske betablokkere (f.eks. øjendråber til glaukombehandling)* kan forøge de systemiske virkninger af bisoprolol.

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

*Insulin og orale antidiabetika:* Forøgelse af den blodsukkersænkende virkning. Blokade af beta-adrenoreceptorer kan maskere symptomer på hypoglykæmi.

*Anæstetika:* Reducering af reflekstakykardi og forøgelse af risikoen for hypotension (for yderligere oplysninger om generel anæstesi se også pkt. 4.4.).

*Digitalisglycosider:* Reduktion af hjertefrekvens, forøgelse af den atrioventrikulære ledningstid.

*Ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID’er):* NSAID’er kan reducere den hypotensive virkning af bisoprolol.

*β-sympatomimetika (f.eks. isoprenalin, dobutamin):* Kombination med bisoprolol kan reducere virkningen af begge lægemidler.

*Sympatomimetika, der aktiverer både β- og α-adrenoceptorer (f.eks. noradrenalin, adrenalin):* Kombination med bisoprolol kan demaskere de α-adrenoceptormedierede vasokonstriktorvirkninger af disse lægemidler, hvilket fører til blodtryksstigning og forværret intermitterende claudikation. Sådanne interaktioner betragtes som mest sandsynlige med ikke-selektive β-blokkere.

*Anvendelse sammen med antihypertensiva samt andre lægemidler med blodtrykssænkende potentiale (f.eks. tricykliske antidepressiva, barbiturater, phenothiaziner)* kan øge risikoen for hypotension.

Kombinationer, der skal overvejes før anvendelse

*Mefloquin:* øget risiko for bradykardi.

*Monoaminoxidasehæmmere (bortset fra MAO-B-hæmmere):* Forøget hypotensiv virkning af betablokkerne, men også risiko for hypertensiv krise.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Bisoprolol har farmakologiske virkninger, der kan skade graviditeten og/eller fosteret/det nyfødte barn. Generelt reducerer beta-adrenoceptorblokkere placental perfusion, hvilket har været forbundet med retarderet vækst, intrauterin død, abort eller tidlige fødselsveer. Der kan forekomme bivirkninger (f.eks. hypoglykæmi og bradykardi) hos fosteret og det nyfødte barn. Hvis behandling med beta-adrenoceptorblokkere er nødvendig, er beta1-selektive adrenoceptorblokkere at foretrække.

Bisoprolol bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er strengt nødvendigt. Hvis behandling med bisoprolol vurderes nødvendig, skal den uteroplacentale blodgennem­strømning og fostervæksten overvåges. I tilfælde af skadelige virkninger på graviditeten eller fosteret skal alternativ behandling overvejes. Det nyfødte barn skal overvåges nøje. Symptomer på hypoglykæmi og bradykardi kan almindeligvis forventes i løbet af de første 3 dage.

Amning

Det er uvist, om dette lægemiddel udskilles i human mælk. Derfor frarådes anvendelse af bisoprolol under amning.

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

Ikke mærkning.

I et studie med patienter med koronar hjertesygdom påvirkede bisoprolol ikke evnen til at føre motorkøretøj. På grund af individuelle variationer i reaktioner på lægemidlet kan evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner dog være påvirket.

Der bør tages hensyn til dette, især ved behandlingsstart og ved skift af medicin samt i forbindelse med alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne, der er anført nedenfor, er klassificeret efter MedDRA-hyppighed og systemorganklasse. Den anvendte hyppighedsterminologi defineres som følger:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Psykiske forstyrrelser**  Ikke almindelig  Sjælden | Søvnforstyrrelser, depression  Mareridt, hallucinationer |
| **Nervesystemet**  Almindelig  Sjælden | Svimmelhed, hovedpine  Synkope |
| **Øjne**  Sjælden  Meget sjælden | Reduceret tåreflåd (skal med i betragtning, hvis patienten bruger linser)  Konjunktivitis |
| **Øre og labyrint**  Sjælden | Høreforstyrrelser |
| **Hjerte**  Meget almindelig  Almindelig  Ikke almindelig | Bradykardi  Forværring af hjerteinsufficiens  AV-ledningsforstyrrelser |
| **Vaskulære sygdomme**  Almindelig  Ikke almindelig | Følelse af kulde eller følelsesløshed i ekstremiteterne, hypotension  Ortostatisk hypotension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  Ikke almindelig  Sjælden | Bronkospasme hos patienter med bronkial astma eller obstruktiv luftvejssygdom i anamnesen  Allergisk rhinitis |
| **Mave-tarm-kanalen**  Almindelig | Gener fra mave-tarm-kanalen, såsom kvalme, opkastning, diarré, konstipation |
| **Lever og galdeveje**  Sjælden | Hepatitis |
| **Hud og subkutane væv**  Sjælden  Meget sjælden | Overfølsomhedsreaktioner (kløe, rødme, udslæt)  Alopeci, betablokkere kan fremkalde eller forværre psoriasis eller inducere psoriasislignende udslæt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**  Ikke almindelig | Muskelsvaghed og kramper |
| Det reproduktive system og mammae  Sjælden | Potensforstyrrelser |
| **Almene symptomer**  Almindelig | Asteni, træthed |
| **Undersøgelser**  Sjælden | Forhøjet niveau af triglycerider, forhøjet niveau af 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)

E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er ved overdosering (f.eks. en daglig dosis på 15 mg i stedet for 7,5 mg) blevet rapporteret tredjegrads-AV-blok, bradykardi og svimmelhed. Generelt er de mest almindelige tegn, der forventes ved overdosering af en betablokker, bradykardi, hypotension, bronkospasme, akut hjerteinsufficiens og hypoglykæmi. Der er til dato rapporteret nogle få tilfælde af overdosering (maksimalt: 2000 mg) med bisoprolol hos patienter med hypertension og/eller koronar hjertesygdom, som fremviste bradykardi og/eller hypotension; alle patienter kom sig. Der er en bred individuel variation i følsomhed over for en enkelt høj dosis af bisoprolol, og patienter med hjerteinsufficiens er sandsynligvis meget følsomme. Det er derfor bydende nødvendigt at starte behandlingen af disse patienter med en gradvis optitrering ifølge skemaet i pkt. 4.2.

Håndtering

Hvis der forekommer overdosering, skal bisoprololbehandlingen standses, og der skal iværksættes støttende og symptomatisk behandling. Begrænsede data tyder på, at bisoprolol er meget dårligt dialyserbart. Baseret på de forventede farmakologiske virkninger og anbefalinger for andre betablokkere skal følgende generelle tiltag overvejes, når det er klinisk berettiget.

*Bradykardi:* Administrér intravenøst atropin. Hvis responset er utilstrækkeligt, kan der med forsigtighed gives isoprenalin eller et andet lægemiddel med positive kronotropiske egenskaber. Under visse omstændigheder kan transvenøs indføring af pacemaker være nødvendig.

*Hypotension:* Administrér intravenøse væsker og vasopressorer. Intravenøs glucagon kan være gavnlig.

*AV-blok (af anden eller tredje grad)*: Patienter skal overvåges nøje og behandles med isoprenalininfusion eller transvenøs indføring af hjertepacemaker.

*Akut forværring af hjerteinsufficiens:* Administrér i.v.-diuretika, inotropiske midler, vasodilaterende midler.

*Bronkospasme:* Administrér bronkodilatatorbehandling, såsom isoprenalin, beta2- sympatomimetika og/eller aminophyllin.

*Hypoglykæmi:* Administrér i.v.-glucose.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 07 AB 07. Betablokerende midler, selektive.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Bisoprolol er et stærkt beta1-selektivt adrenoceptorblokerende middel, uden egenstimulering og relevant membranstabiliserende aktivitet. Det fremviser kun lav affinitet til beta2-receptorer i de glatte muskler i bronkier og blodkar samt til beta2-receptorerne, der er impliceret i metabolisk regulering. Det forventes derfor generelt ikke, at bisoprolol påvirker luftvejsresistensen og beta2-medierede metaboliske virkninger. Dets beta1-selektivitet går ud over det terapeutiske dosisinterval.

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 2647 patienter blev inkluderet i CIBIS II-studiet. 83 % (n = 2202) var i NYHA-klasse III, og 17 % (n = 445) var i NYHA-klasse IV. De havde stabil symptomatisk systolisk hjerteinsufficiens (udstødningsfraktion ≤ 35 % baseret på ekkokardiografi). Samlet dødelighed blev reduceret fra 17,3 % til 11,8 % (relativ reduktion 34 %). Der blev observeret et fald i pludselige dødsfald (3,6 % vs. 6,3 %, relativ reduktion 44 %) og et reduceret antal hjerteinsufficiensanfald, der krævede hospitalsindlæggelse (12 % vs. 17,6 %, relativ reduktion 36 %). Endelig blev der påvist en signifikant forbedring af den funktionelle status i henhold til NYHA-klassifikationen. Under start og titrering af bisoprolol blev der observeret hospitalsindlæggelser som følge af bradykardi (0,53 %), hypotension (0,23 %) og akut dekompensation (4,97 %), men de var ikke hyppigere end i placebogruppen (0 %, 0,3 % og 6,74 %). Antallet af dødelige og invaliderende apopleksitilfælde i løbet af den samlede studieperiode var 20 i bisoprololgruppen og 15 i placebogruppen.

CIBIS III-studiet undersøgte 1010 patienter i alderen ≥ 65 år med let til moderat kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II eller III) og venstre ventrikulær udstødningsfraktion på ≤ 35 %, der ikke tidligere havde været behandlet med ACE-hæmmere, betablokkere eller angiotensinreceptorblokkere. Patienterne blev behandlet med en kombination af bisoprolol og enalapril i 6 til 24 måneder efter en initiel 6 måneders behandling med enten bisoprolol eller enalapril.

Der var en tendens mod en højere hyppighed af forværring af kronisk hjerteinsufficiens, når bisoprolol blev anvendt som den initielle 6 måneders behandling. Der blev ikke påvist noninferioritet af bisoprolol-først- vs. enalapril-først-behandling i per-protokol-analysen, omend de to strategier for initiering af behandling af kronisk hjerteinsufficiens viste en tilsvarende hyppighed af det primære kombinerede endepunkt dødsfald og indlæggelse ved studieafslutning (32,4 % i bisoprolol-først-gruppen vs. 33,1 % i enalapril-først-gruppen, per-protokol-population). Studiet viser, at bisoprolol også kan anvendes hos ældre patienter med kronisk hjerteinsufficiens med let til moderat sygdomsgrad.

Bisoprolol anvendes også til behandling af hypertension og angina.

Ved akut administration hos patienter med koronar hjertesygdom uden kronisk hjerteinsufficiens reducerer bisoprolol hjertefrekvensen og slagvolumenet og således hjerteoutput og oxygenforbrug. Ved kronisk administration falder den initielt forøgede perifere resistens.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Bisoprolol absorberes og har en biotilgængelighed på ca. 90 % efter oral administration.

Fordeling

Fordelingsvolumen er 3,5 l/kg. Plasmaproteinbindingen af bisoprolol er ca. 30 %.

Biotransformation og elimination

Bisoprolol udskilles fra kroppen ad to veje. 50 % metaboliseres af leveren til inaktive metabolitter, der herefter udskilles via nyrerne. De resterende 50 % udskilles via nyrerne i ikke-metaboliseret form. Samlet clearance er ca. 15 l/t. Halveringstiden i plasma på 10-12 timer giver en 24 timers virkning efter dosering én gang daglig.

Linearitet

Kinetikken for bisoprolol er lineær og uafhængig af alder.

Særlig population

Da eliminationen finder sted i samme grad i nyrerne og leveren er en dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Farmakokinetikken hos patienter med stabil kronisk hjerteinsufficiens samt nedsat lever- eller nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Plasmaniveauerne af bisoprolol er højere, og halveringstiden er forlænget hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III) sammenlignet med 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.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogenicitet. I lighed med andre betablokkere forårsagede bisoprolol ved høje doser toksicitet hos moderen (nedsat fødeindtagelse og nedsat legemsvægt) og embryoet/fosteret (forøget forekomst af resorptioner, reduceret fødselsvægt hos afkommet, retarderet fysisk udvikling), men det var ikke teratogent.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Crospovidon

Mikrokrystallinsk cellulose

Majsstivelse

Calciumhydrogenphosphat, vandfrit

Filmovertræk:

Dimethicon

Polyethylenglycol 400

Titandioxid (E171)

Hypromellose

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Tabletterne er emballeret i transparente PVC/aluminium-blistere.

Pakningsstørrelser: 30 tabletter.

**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)**

59202

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. april 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. maj 2018