

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol ratiopharm 2,5 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg bisoprololifumaraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Stabiili krooninen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy sydämen vasemman kammion alentunut systolinen toiminta, ACE:n estäjien ja diureettien sekä tarvittaessa sydänglykosidien ohella (lisätiedot, ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan (CHF) tavanomainen hoito koostuu ACE:n estäjän (tai jos ACE:n estäjät eivät sovi, angiotensiinireseptorin salpaajan), beetasalpaajan, diureetin ja tarvittaessa sydänglykosidin yhdistelmästä. Potilaan tilan on oltava stabiili (ei akuuttia vajaatoimintaa), kun bisoprololihoito aloitetaan.

On suositeltavaa, että hoitavalla lääkärillä olisi kokemusta kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidosta.

Titrausvaiheen aikana tai sen jälkeen voi esiintyä tilapäistä sydämen vajaatoiminnan pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa.

#### Annostus

##### *Titrausvaihe*

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoiton aloitus vaatii titrausvaiheen.

Bisoprololihoito aloitetaan asteittaisella titrauksella seuraavasti:

- 1,25 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan. Jos annos on hyvin siedetty, suurennetaan annokseen
- 2,5 mg kerran vuorokaudessa seuraavan viikon ajaksi. Jos annos on hyvin siedetty, suurennetaan annokseen
- 3,75 mg kerran vuorokaudessa sitä seuraavan viikon ajaksi. Jos annos on hyvin siedetty, suurennetaan annokseen
- 5 mg kerran vuorokaudessa seuraavien neljän viikon ajaksi. Jos annos on hyvin siedetty, suurennetaan annokseen

- 7,5 mg kerran vuorokaudessa seuraavien neljän viikon ajaksi. Jos annos on hyvin siedetty, suurennetaan annokseen
- 10 mg kerran vuorokaudessa ylläpitohoitoa varten.

Suosittelua enimmäisvuorokausiannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Vitaalitoimintojen (sydämen syke, verenpaine) ja sydämen vajaatoiminnan pahenemiseen viittaavien oireiden huolellinen seuranta on suositeltavaa titrausvaiheen aikana. Oireita voi ilmetä jo ensimmäisen vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

#### *Hoidon muuttaminen*

Jos potilas ei siedä suositeltua enimmäisannosta hyvin, voidaan annoksen asteittaista pienentämistä harkita.

Mikäli ilmenee tilapäistä sydämen vajaatoiminnan pahenemista, hypotensiota tai bradykardiaa, on suositeltavaa harkita uudelleen muun samanaikaisen lääkityksen annostusta. Bisoprololihoitoon annostusta voi myös olla tarpeen pienentää tilapäisesti tai harkita sen lopettamista kokonaan.

Bisoprololihoitoon uudelleen aloittamista ja/tai titraamista ylöspäin olisi aina harkittava, kun potilaan tila on jälleen vakiintunut.

Jos hoito aiotaan lopettaa, annoksen asteittainen pienentäminen on suositeltavaa, sillä äkillinen käytön lopettaminen voi johtaa potilaan tilan akuuttiin huononemiseen.

Stabiiliin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito on yleensä pitkäaikaishoitoa.

#### *Maksan tai munuaisten vajaatoiminta*

Tietoa bisoprololin farmakokinetiikasta potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja maksan tai munuaisten vajaatoiminta, ei ole. Näitä potilaita hoidettaessa on siksi noudatettava erityistä varovaisuutta, kun annosta titrataan ylöspäin.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annostusta ei tarvitse säätää erikseen.

#### *Pediatriset potilaat*

Bisoprololin käytöstä lasten hoidossa ei ole kokemusta, joten tämän lääkkeen käyttöä lapsille ei voida suositella.

#### Antotapa

Tabletit otetaan aamuisin. Lääkkeen voi ottaa aterian yhteydessä, ja tabletit on nieltävä nesteen kera. Tabletteja ei saa pureskella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti sydämen vajaatoiminta tai sellaisten sydämen vajaatoimintaan liittyvien dekompensoitumisten yhteydessä, jotka vaativat laskimonsisäistä inotropista hoitoa
- kardiogeeninen sokki
- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos
- sairas sinus -oireyhtymä
- sinus-eteiskatkos
- oireinen bradykardia
- oireinen hypotensio
- vaikea keuhkoastma tai vaikea krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- vaikea-asteinen perifeerisiä valtimoita ahtaava sairaus tai vaikea Raynaud'n oireyhtymä

- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- metabolinen asidoosi.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Stabiilin kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito on aloitettava erityisellä titrausvaiheella.

Bisoprololin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta seuraavien tilojen yhteydessä:

- bronkopasmit (keuhkoastma, ahtauttavat hengitystiesairaudet)
- diabetes mellitus, jossa verensokeri vaihtelee paljon, sillä hypoglykemian oireet saattavat peittyä tiukka paasto
- meneillään oleva siedätyshoito, sillä muiden beetasalpaajien tavoin bisoprololi voi sekä lisätä herkkyyttä allergeeneille että pahentaa anafylaktisia reaktioita. Lisäksi on huomioitava, että adrenaliinihoito ei aina välttämättä aikaansaa toivottua hoitovastetta.
- ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos
- Prinzmetalin angina
- perifeerisiä valtimoita ahtauttava sairaus, sillä oireiden pahenemista voi esiintyä etenkin hoidon alkuvaiheessa.

Jos potilas on menossa yleisanestesiassa suoritettavaan toimenpiteeseen, on anestesialääkärin saatava tietää beetasalpaajalääkityksestä. Jos beetasalpaajahoidon keskeyttäminen katsotaan tarpeelliseksi, on keskeyttäminen tehtävä annosta asteittain pienentäen siten, että aikaa viimeisestä lääkeannoksesta anestesian alkuun on vähintään 48 tuntia.

Seuraavissa sairauksissa ja tiloissa ei ole kokemusta bisoprololin käytöstä sydämen vajaatoiminnan hoidossa:

- insuliiniriippuva diabetes mellitus (tyypin 1 diabetes)
- vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta
- vaikeasti heikentynyt maksan toiminta
- restriktiivinen sydänlihassairaus
- synnynnäinen sydänsairaus
- hemodynaamisesti merkittävä, orgaaninen läppävika
- sydäninfarkti viimeisten 3 kuukauden aikana.

Bisoprololin samanaikaista käyttöä verapamiilin tai diltiatseemin kaltaisten kalsiuminestäjien, luokan I rytmihäiriölääkkeiden tai keskushermoston kautta vaikuttavien verenpainelääkkeiden kanssa ei yleisesti ottaen suositella. Yksityiskohtaisemmat tiedot, ks. kohta 4.5.

Keuhkoastman tai jonkun muun mahdollisesti oireita aiheuttavan ja ahtauttavan keuhkosairauden yhteydessä suositellaan samanaikaisen keuhkoputkia laajentavan lääkeyhdistelmän käyttöä. Astmapotilailla hengitysteiden virtausvastus voi yksittäistapauksissa suurentua, joten beeta-2-stimulanttien annostuksen lisäämiseen voi olla tarvetta.

Muiden beetasalpaajien tavoin bisoprololikin saattaa lisätä sekä herkkyyttä allergeeneille, että anafylaktisten reaktioiden vakavuusastetta. Adrenaliinihoito ei aina anna odotettua terapeutista vastetta.

Beetasalpaajia (esim. bisoprololia) saa vasta huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen määrätä potilaille, joilla on psoriaasi tai joiden suvussa on esiintynyt psoriaasia.

Bisoprololihoito voi peittää tyreotoksikoosin oireita.

Bisoprololia saa antaa feokromosytoomapotilaille vasta alfareseptorisaippauksen jälkeen.

Stabiilin ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan bisoprololihoito aloittaminen ja lopettaminen edellyttää säännöllistä seurantaa. Annostelu ja antotapa on kuvattu kohdassa 4.2.

Bisoprololihoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti etenkin iskeemistä sydänsairautta sairastavien henkilöiden osalta, ellei välittömään keskeytykseen ole ehdotonta syytä, sillä äkillinen hoidon keskeytys voi johtaa sydänsairauden tilapäiseen pahenemiseen. Lisätiedot, ks. kohta 4.2.

#### Apuaineet

##### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Yhdistelmät, joita ei suositella

Verapamiilin, ja vähäisemmässä määrin diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät:

Negatiivinen vaikutus sydämen supistuvuuteen ja eteis-kammiojohtuvuuteen. Verapamiilin laskimonsisäinen anto beetasalpaajahoitoa saaville potilaille voi johtaa vaikeaan hypotensioon ja eteis-kammiokatkokseen.

Luokan I rytmihäiriölääkkeet:

Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan voi voimistua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus lisääntyä.

Keskushermoston kautta verenpainetta alentavat lääkkeet:

Keskushermoston kautta verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sydämen sykkeen hidastumista, minuuttitilavuuden pienentymistä ja vasodilataatiota. Hoidon äkillinen keskeyttäminen voi lisätä ns. rebound-hypertension riskiä.

##### Yhdistelmät, joiden käytössä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta

Dihydropyridiinityypiset kalsiuminestäjät:

Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotensioriskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samanaikainen käyttö voi myös lisätä riskiä kammioiden pumppauskyvyn heikentymiselle.

Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet:

Vaikutus eteis-kammiojohtumisaikaan saattaa voimistua.

Paikallisesti annettavat beetasalpaajat (esim. glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat):

Nämä voivat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.

Parasympatomimeetit:

Samanaikainen käyttö voi lisätä eteis-kammiojohtumisaikaa ja bradykardian riskiä.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet:

Verensokeria laskevan vaikutuksen voimistuminen. Beeta-adrenoreseptorien salpaus saattaa peittää hypoglykemian oireet.

Anestesia-aineet:

Reflektorisen takykardian vaimentuminen ja hypotensioriskin suureneminen (ks. myös kohta 4.4).

Digitalisglykosidit:

Sydämen sykkeen hidastuminen, eteis-kammiojohtumisen hidastuminen.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID):

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää bisoprololin hypotensiivistä vaikutusta.

Beetasympatomimeetit:

Yhdistelmä bisoprololin kanssa voi heikentää molempien lääkkeiden vaikutusta.

Sekä beeta- että alfa-adenoreseptoreja aktivoivat sympatomimeetit:  
Yhdistelmä bisoprololin kanssa voi johtaa verenpaineen nousuun.

Samanaikainen käyttö muiden verenpainelääkkeiden ja muiden verenpainetta mahdollisesti alentavien lääkkeiden kanssa:

Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotensioriskiä.

Moksisyylaatti:

Saattaa aiheuttaa vaikeaa posturaalista hypertensiota.

Yhdistelmät, joita tulee käyttää harkiten

Meflokiini:

Lisääntynyt bradykardian riski.

Monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO B:n estäjät):

Beetasalpaajan verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen, mutta myös hypertensiivisen kriisin riski.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Bisoprololin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei lääkettä pidetä selkeästi tarpeellisena. Jos hoito katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan kohdun ja istukan välisen verivirtauksen sekä sikiön kasvun seurantaa. Jos haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiöön havaitaan, suositellaan harkitsemaan muuhun lääkitykseen siirtymistä. Vastasyntynyttä lasta on seurattava huolellisesti. Hypoglykemian ja bradykardian oireet ilmaantuvat yleensä 3 ensimmäisen elinpäivän aikana.

##### Imetys

Imetystä ei suositella bisoprololihoitoon aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaan yksilöllisistä reaktioista riippuen tällä lääkkeellä saattaa olla vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tällaisten vaikutusten riski on huomioitava etenkin hoidon alkuvaiheessa, lääkitystä muutettaessa sekä alkoholin käytön yhteydessä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Alla olevat termit on käytetty kuvaamaan haittavaikutusten yleisyyttä:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

##### *Psyykkiset häiriöt*

Melko harvinaiset: unihäiriöt, masennus

Harvinaiset: painajaisunet, hallusinaatiot

##### *Hermosto*

Yleiset: huimaus, päänsärky

Harvinaiset: pyörtyminen

### *Silmät*

Harvinaiset: vähentynyt kyyneleritys  
Hyvin harvinaiset: sidekalvontulehdus

### *Kuulo ja tasapainoelin*

Harvinaiset: kuuloon liittyvät häiriöt

### *Sydän*

Hyvin yleiset: bradykardia  
Yleiset: olemassa olevan sydämen vajaatoiminnan paheneminen  
Melko harvinaiset: eteis-kammiojohtumishäiriöt

### *Verisuonisto*

Yleiset: kylmät tai puutuneet raajat, hypotensio  
Melko harvinaiset: ortostaattinen hypotensio

### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Melko harvinaiset: bronkospasmit keuhkoastmaatikoilla tai potilailla, joilla on ollut ahtauttava keuhkosairaus  
Harvinaiset: allerginen nuha

### *Ruoansulatuselimistö*

Yleiset: ruoansulatuselimistöön liittyvät vaivat, kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus

### *Maksa ja sappi*

Harvinaiset: hepatiitti

### *Iho ja ihonalainen kudος*

Harvinaiset: yliherkkyysoireet, kuten kutina, punoitus, ihottuma  
Hyvin harvinaiset: beetasalpaajat saattavat laukaista tai pahentaa psoriaasin, tai aiheuttaa psoriaasinkaltaista ihottumaa, alopecia

### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Melko harvinaiset: lihasheikkous tai lihaskouristukset

### *Sukupuolielimet ja rinnat*

Harvinaiset: potenssihäiriöt

### *Yleisoireet*

Yleiset: voimattomuus, uupumus

### *Tutkimukset*

Harvinaiset: triglyseridi- ja maksaentsyymiarvojen nousu (ASAT, ALAT)

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yleisimmät beetasalpaajan yliannostuksesta odotettavissa olevat oireet ovat bradykardia, hypotensio, bronkospasmit, akuutti sydämen vajaatoiminta ja hypoglykemia. Yksilöllinen herkkyys yksittäiselle isolle bisoprololiannokselle vaihtelee suuresti, ja sydämen vajaatoimintapotilaat ovat todennäköisesti erityisen herkkiä yliannoksen aiheuttamille vaikutuksille.

### Yliannostuksen hoito

Yleisohjeena yliannostustapauksissa suositellaan keskeyttämään bisoprololihoito ja aloittamaan tuki- sekä oireenmukainen hoito.

Rajallisen olemassa olevan tiedon perusteella bisoprololi ei juuri poistu dialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat  
ATC-koodi: C07AB07

Bisoprololi on hyvin selektiivisesti adrenergisiä beeta1-reseptoreita salpaava aine, jolla ei ole beeta2-reseptoreita stimuloivaa eikä solukalvoja stabiloivaa vaikutusta. Sillä on vain vähäinen affiniteetti keuhkoputkien ja verisuonten sileän lihaksen, sekä aineenvaihdunnan säätelyn beeta2-reseptoreihin. Näin ollen bisoprololin ei normaalisti odoteta vaikuttavan hengitysteiden virtausvastukseen eikä beeta2-välitteisiin metabolisiin reaktioihin. Bisoprololin beeta1-selektiivisyys ulottuu terapeuttisen annosalueen ulkopuolelle.

CIBIS II -tutkimukseen osallistui 2 647 potilasta. 83 % (n=2 202) potilaista kuului NYHA III -luokkaan ja 17 % (n=445) NYHA IV -luokkaan. Potilailla oli stabiili ja oireinen, systolinen sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio  $\leq 35$  %, perustuen kaikukardiografiatutkimukseen). Kokonaiskuolleisuus väheni 17,3 %:sta 11,8 %:iin (suhteellinen väheneminen: 34 %). Myös äkkikuolemien (3,6 % vs. 6,3 %; suhteellinen väheneminen 44 %) ja sairaalahoitoa vaatineiden vajaatoimintakohtausten (12 % vs. 17,6 %; suhteellinen väheneminen 36 %) määrät vähenivät. Lisäksi voitiin osoittaa merkitsevä potilaiden toimintakyvyn paraneminen NYHA-luokituksen mukaan. Bisoprololihoito alussa ja titrausvaiheessa muutama potilas joutui sairaalahoitoon bradykardian (0,53 %), hypotension (0,23 %) ja akuutin dekompensoitun (4,97 %) vuoksi, mutta näiden tapausten lukumäärät eivät olleet suuremmat kuin plaseboryhmässä (0 %, 0,3 % ja 6,74 %). Tutkimuksen aikaisten, kuolemaan tai toimintakyvyttömyyteen johtaneiden aivohalvauskohtausten lukumäärät olivat 20 bisoprololiryhmässä ja 15 plaseboryhmässä.

CIBIS III -tutkimukseen osallistui 1 010 iältään  $\geq 65$ -vuotiasta potilasta, joilla oli lievä tai kohtalainen krooninen sydämen vajaatoiminta (CHF; NYHA II- tai III-luokka), joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli  $\leq 35$  %, ja jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet ACE:n estäjiä, beetasalpaajia tai angiotensiinireseptorin salpaajia sairautensa hoitoon. Potilaat saivat aluksi 6 kuukauden ajan joko bisoprololia tai enalapriilia, ja sen jälkeen 6 - 24 kuukauden ajan bisoprololin ja enalapriilin yhdistelmää.

Ensimmäisten kuuden kuukauden aikana bisoprololia saaneiden ryhmässä näytti olevan suurempi taipumus kroonisen sydämen vajaatoiminnan pahenemiseen. Per-protocol -analyysillä ei kuitenkaan voitu osoittaa, että bisoprololi olisi aloitushoitona vähintään samanveroinen kuin enalapriili, vaikka molemmilla sydämen vajaatoiminnan hoidon aloitusstrategioilla esiintyi tutkimuksen lopussa yhtäläinen määrä ensisijaisena päätetapahtumana olleita kuolemantapauksia ja sairaalahoitojaksoja (32,4 % bisoprololia ensin saaneiden ryhmässä vs. 33,1 % enalapriilia ensin saaneiden ryhmässä, per-protocol -populaatio). Tutkimus osoitti, että

bisoprololia voidaan käyttää myös iäkkäiden sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidossa, kun sairaus on lievä tai kohtalainen.

Bisoprololia käytetään myös hypertension ja angina pectoriksen hoidossa. Kuten muidenkin beeta1-salpaajien osalta, bisoprololin vaikutusmekanismia hypertension hoidossa ei täysin tunneta. Bisoprololin tiedetään kuitenkin vähentävän plasman reniiniaktiivisuutta huomattavasti.

Kun bisoprololia annetaan lyhytaikaisesti sepelvaltimotautipotilaille, joilla ei ole kroonista sydämen vajaatoimintaa, se vähentää sydämen syketaajuutta ja iskutilavuutta ja siten myös sydämen minuuttitilavuutta ja hapenkulutusta. Pitkäaikaishoidossa aluksi kohonnut perifeerinen vastus vähenee. Näin ollen bisoprololi poistaa tai lieventää oireita tehokkaasti.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettuna bisoprololi imeytyy n. 90 %:sesti. Biologinen hyötyosuus on noin 90 %.

### Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutumisen aste on n. 30 %. Jakaantumistilavuus on 3,5 l/kg.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h. Puoliintumisaika plasmassa on 10 - 12 tuntia, ja vaikutus kestää 24 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran päivässä. Bisoprololi erittyy kahta reittiä: 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka sitten erittyvät munuaisten kautta, ja loput 50 % erittyy munuaisten kautta muuttumattomana. Koska bisoprololi eliminoituu samassa määrin sekä munuaisten että maksan kautta, annostusta ei tarvitse muuttaa heikentyneestä maksan toiminnasta tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille. Bisoprololin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla on stabiili sydämen vajaatoiminta ja heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, ei ole tutkittu.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Bisoprololin kinetiikka on lineaarista ja riippumatonta potilaan iästä.

Kun potilaalla on krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA III -luokka), on bisoprololin pitoisuus plasmassa korkeampi ja puoliintumisaika pidempi kuin terveillä koehenkilöillä. Steady state -vaiheessa maksimipitoisuus plasmassa on 10 mg:n vuorokausiannoksella  $64 \pm 21$  ng/ml, ja puoliintumisaika on  $17 \pm 5$  tuntia.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa, jotka koostuivat tavallisista turvallisuusfarmakologisista kokeista, toistuvien annosten toksisuuskokeista, genotoksisuuskokeista ja karsinogeenisuuskokeista, ei nähty mitään viitteitä erityisestä vaarasta ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi aiheutti suurina annoksina toksisuusreaktioita tiineissä emoissa (vähentynyt ravinnonotto ja painon lasku) sekä alkio-/sikiötoksisuutta (resorptioiden lisääntyminen, tavallista pienempi syntymäpaino, hidastunut fyysinen kehitys), mutta bisoprololi ei ollut teratogeenista.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa,  
kolloidinen, vedetön piidioksidi,  
kroskarmelloosinatrium,

natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A),  
magnesiumstearaatti.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

OPA/PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

*Pakkauskoot:* 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23914

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.8.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Bisoprolol ratiopharm 2,5 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 2,5 mg bisoprololfumarat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit eller nästan vit, rund, bikonvex tablett försedd med brytskåra på den ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Stabil kronisk hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion som tillägg till ACE-hämmare och diuretika och vid behov hjärtglykosider (för närmare information, se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

En standardbehandling av kronisk hjärtsvikt (CHF) består av en kombination av en ACE-hämmare (eller en angiotensinreceptorblockerare vid intolerans mot ACE-hämmare), en betablockerare, diuretika och vid behov hjärtglykosider. Patienten ska vara stabil (utan akut svikt) när en behandling med bisoprolol inleds.

Det rekommenderas att den behandlande läkaren har erfarenhet av behandling av kronisk hjärtsvikt.

En övergående försämring av hjärtsvikten, hypotoni eller bradykardi kan förekomma under och efter titreringsperioden.

#### Dosering

##### *Titreringsfas*

En behandling med bisoprolol vid stabil kronisk hjärtsvikt kräver en titreringsfas.

Behandlingen med bisoprolol ska inledas med en gradvis upptitrering enligt följande steg:

- 1,25 mg en gång per dag under en vecka. Om detta tolereras väl, ökas dosen till
- 2,5 mg en gång per dag under ytterligare en vecka. Om detta tolereras väl, ökas dosen till
- 3,75 mg en gång per dag under ytterligare en vecka. Om detta tolereras väl, ökas dosen till
- 5 mg en gång per dag under de följande 4 veckorna. Om detta tolereras väl, ökas dosen till
- 7,5 mg en gång per dag under de följande 4 veckorna. Om detta tolereras väl, ökas dosen till
- 10 mg en gång per dag som underhållsbehandling.

Högsta rekommenderade dos är 10 mg en gång dagligen.

Noggrann kontroll av vitalfunktionerna (hjärtfrekvens, blodtryck) och eventuella symtom som tyder på förvärrad hjärtsvikt rekommenderas under titreringsfasen. Symtom kan uppträda redan under det första behandlingsdygnet.

#### *Modifiering av behandlingen*

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

Vid övergående försämring av hjärtsvikten, hypotoni eller bradykardi, rekommenderas en omprövning av doseringen av samtidig medicinering. Det kan också vara nödvändigt att tillfälligt minska dosen av bisoprolol eller att överväga utsättning av detta läkemedel.

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

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

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

#### *Njur- eller leverinsufficiens*

Information om bisoprolols farmakokinetik hos patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt lever- eller njurfunktion saknas. En upptitrering hos dessa patienter bör därför utföras med särskild försiktighet.

#### *Äldre patienter*

Ingen särskild dosjustering krävs.

#### *Pediatrik population*

Det finns ingen erfarenhet av behandling med bisoprolol hos barn, så en behandling med detta läkemedel kan därför inte rekommenderas.

#### Administreringsätt

Tabletterna ska tas på morgonen. Läkemedlet kan tas i samband med måltid, och tabletterna ska sväljas tillsammans med vätska utan att tugga på tabletterna.

### **4.3 Kontraindikationer**

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation där i.v. inotrop terapi är nödvändig
- kardiogen chock
- AV-block av andra eller tredje graden
- sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome)
- sinoatriellt block
- symtomatisk bradykardi
- symtomatisk hypotoni
- svår bronkialastma eller svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom
- svåra former av perifer arteriell ocklusiv sjukdom eller svår form av Raynauds syndrom
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- metabol acidosis.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

En behandling med bisoprolol vid stabil kronisk hjärtsvikt ska startas med en särskild titreringsfas.

Bisoprolol ska användas med särskild försiktighet i samband med följande tillstånd:

- bronkospasmer (bronkialastma, obstruktiva luftvägssjukdomar).
- *diabetes mellitus* med stora svängningar i blodsockerhalten, eftersom symtomen på hypoglykemi kan maskeras.
- strikt fasta.
- pågående desensibiliseringsterapi, då bisoprolol i likhet med andra beta-blockerare kan öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Dessutom bör observeras att adrenalinbehandling inte alltid ger önskad terapeutisk effekt.
- AV-block av första graden.
- Prinzmetals angina.
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom, eftersom symtomen kan intensifieras speciellt i början av behandlingen.

Om patienten ska genomgå något ingrepp under generell anestesi, ska anestesiläkaren informeras om patientens betablockerande behandling. Om det anses nödvändigt att sätta ut beta-blockaden före ingreppet, ska detta göras gradvis och medicineringen avslutas minst 48 timmar före narkosen.

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

- insulinberoende *diabetes mellitus* (typ 1-diabetes)
- gravt nedsatt njurfunktion
- gravt nedsatt leverfunktion
- restriktiv kardiomyopati
- medfödd hjärtsjukdom
- hemodynamiskt signifikant, organisk klaffsjukdom
- hjärtinfarkt under de senaste 3 månaderna.

En kombination av bisoprolol och kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, klass I-antiarytmika eller centralverkande antihypertensiva läkemedel rekommenderas i allmänhet inte. För mer detaljerad information, se avsnitt 4.5.

Vid bronkialastma eller andra symtomorsakande kroniskt obstruktiva lungsjukdomar bör bronkdilaterande terapi ges samtidigt. Ibland kan en ökning av luftvägsmotståndet inträffa hos patienter med astma, och därför kan dosen av beta-2-stimulerande läkemedel behöva höjas.

I likhet med andra betablockerare kan bisoprolol öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden vid anafylaktiska reaktioner. En adrenalinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.

Patienter med psoriasis eller anamnes på psoriasis ska endast ges betablockerare (t.ex. bisoprolol) efter noggrann bedömning av nytta gentemot risker.

En behandling med bisoprolol kan dölja symtomen på tyreotoxikos.

Bisoprolol får ges till patienter med feokromocytom först efter alfareceptorblockad.

Initiering och utsättning av en behandling av stabil kronisk hjärtsvikt med bisoprolol kräver regelbunden övervakning. För dosering och administreringssätt, se avsnitt 4.2.

En bisoprololbehandling får inte avbrytas plötsligt; särskilt inte hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom, om det inte är absolut indicerat. Detta eftersom ett plötsligt avbrytande kan leda till en övergående förvärring av hjärtsjukdomen. För närmare information, se avsnitt 4.2.

### Hjälpämnen

#### *Natrium*

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Kombinationer som inte rekommenderas

Verapamil, och i mindre utsträckning även kalciumantagonister av diltiazemtyp:

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

Klass I-antiarytmika:

Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och den negativa inotropa effekten ökas.

Centralverkande antihypertensiva läkemedel:

Samtidig användning av centralverkande antihypertensiva läkemedel kan sänka hjärtfrekvens och hjärtminutvolym samt orsaka vasodilatation. En abrupt utsättning kan öka risken för "rebound hypertoni".

### Kombinationer som kräver särskild försiktighet

Kalciumantagonister av dihydropyridin-typ:

Ett samtidigt bruk kan öka risken för hypotoni. Hos patienter med hjärtsvikt kan ett samtidigt bruk dessutom öka risken för försvagad ventrikulär kontraktilitet.

Klass III antiarytmiska läkemedel:

Effekten på den atrioventrikulära överledningstiden kan förstärkas.

Lokalt administrerade betablockerare (t.ex. ögondroppar för behandling av glaukom):

Dessa kan förstärka de systemiska effekterna av bisoprolol.

Parasympatomimetika:

En samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och risken för bradykardi.

Insulin och perorala antidiabetika:

Ökad blodsockersänkande effekt. En blockad av beta-adrenoreceptorerna kan dölja symtom på hypoglykemi.

Anestetika:

Dämpad reflex takykerdi och ökad risk för hypotoni (se även avsnitt 4.4).

Digitalisglykosider:

Minskad hjärtfrekvens och ökad atrioventrikulär överledningstid.

Icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID)

NSAID kan försvaga den antihypertensiva effekten hos bisoprolol.

Beta-sympatomimetika:

En kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda medlen.

Sympatomimetika som aktiverar både beta- och alfa-adrenoreceptorer:

En kombination med bisoprolol kan leda till blodtrycksökning.

Samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel eller andra läkemedel som kan sänka blodtrycket:

Ett samtidigt bruk kan öka risken för hypotoni.

Moxisyilat:

Kan möjligen orsaka grav postural hypertoni.

## Kombinationer som kräver särskild eftertanke

Meflokin:

Ökad risk för bradykardi.

Monoaminoxidashämmare (förutom MAO B-hämmare):

Förstärker den hypotensiva effekten av betablockerare, men leder även till risk för hypertensiv kris.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Bisoprolol rekommenderas inte under pågående graviditet, såvida inte bruk av läkemedlet anses nödvändigt. Om en behandling med bisoprolol anses nödvändig, rekommenderas övervakning av uteroplacentalt blodflöde och fostrets tillväxt. Om skadliga effekter på graviditeten eller på fostret observeras, ska alternativ behandling övervägas. Det nyfödda barnet ska övervakas noggrant. Symtom på hypoglykemi och bradykardi förväntas vanligtvis inom de 3 första dagarna efter födseln.

### Amning

Amning rekommenderas inte under behandlingen med bisoprolol.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Beroende på patientens individuella reaktioner, kan detta läkemedel inverka på förmågan att framföra fordon och att använda maskiner. Risken för sådana effekter ska beaktas särskilt vid behandlingens start, i samband med dosförändringar och i samband med alkoholintag.

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningsfrekvenserna har definierats enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

### *Psykiska störningar*

Mindre vanliga: sömnstörningar, depression

Sällsynta: mardrömmar, hallucinationer

### *Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga: yrsel, huvudvärk

Sällsynta: synkope

### *Ögon*

Sällsynta: minskat tårflöde

Mycket sällsynta: konjunktivit

### *Öron och balansorgan*

Sällsynta: störningar som rör hörseln

### *Hjärtat*

Mycket vanliga: bradykardi

Vanliga: förvärrad hjärtsvikt (hos patienter med hjärtsvikt)

Mindre vanliga: störningar i den atrioventrikulära överledningen

### *Blodkärl*

Vanliga: känsla av kyla eller domning i ben och armar, hypotoni  
Mindre vanliga: ortostatisk hypotoni

### *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Mindre vanliga: bronkospasmer hos patienter med bronkialastma eller anamnes på någon obstruktiv lungsjukdom  
Sällsynta: allergisk snuva

### *Magtarmkanalen*

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

### *Lever och gallvägar*

Sällsynta: hepatit

### *Hud och subkutan vävnad*

Sällsynta: överkänslighetsreaktioner som klåda, rodnad och utslag  
Mycket sällsynta: beta-blockerare kan provocera fram eller förvärra psoriasis, eller inducera psoriasis-liknande utslag, alopeci

### *Muskuloskeletala systemet och bindväv*

Mindre vanliga: muskelsvaghet och -kramper

### *Reproduktionsorgan och bröstkörtel*

Sällsynta: potensstörningar

### *Allmänna symtom*

Vanliga: asteni, utmattning

### *Undersökningar*

Sällsynta: förhöjda triglycerid- och leverenzymvärden (ASAT, ALAT)

### 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:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

De mest förväntade tecknen vid överdosering av en betablockerare är bradykardi, hypotoni, bronkospasmer, akut hjärtinsufficiens och hypoglykemi. Den interindividuella variationen i känslighet för en enda hög dos av bisoprolol varierar i stor grad, och patienter med hjärtsvikt är troligtvis särskilt känsliga för de effekter en överdos orsakar.

### Behandling vid fall av överdosering

Allmän rekommendation vid fall av överdosering är ett avbrytande av behandlingen med bisoprolol samt insättande av understödande och symtomatisk vård.

På basen av de begränsade data som finns att tillgå, avlägsnas bisoprolol knappast alls via dialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva beta-receptorblockerare  
ATC-kod: C07AB07

Bisoprolol är ett ämne som ytterst selektivt blockerar de adrenerga beta-1-receptorerna och som saknar betareceptorstimulerande och membranstabiliserande effekter. Den uppvisar endast låg affinitet till beta-2-receptorerna i den glatta muskulaturen i bronker och blodkärl, liksom till de beta-2-receptorer som är involverade i metabolisk reglering. Därför förväntas bisoprolol vanligtvis inte ha inverkan på luftvägsmotståndet och på beta-2-medierade metabola reaktioner. Beta-1-selektiviteten hos bisoprolol sträcker sig över gränserna för terapeutiska doser.

I CIBIS II-studien inkluderades totalt 2 647 patienter. 83 % (n = 2 202) tillhörde NYHA klass III och 17 % (n = 445) NYHA klass IV. Patienterna hade stabil, symtomatisk, systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion  $\leq 35$  % baserat på ekokardiografi). Den totala mortaliteten 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 vilka krävde intagning på sjukhus (12 % mot 17,6 %; relativ reduktion 36 %) observerades. En signifikant förbättring av funktionsstatus enligt NYHA-klassificeringen kunde också påvisas. Vid insättning och under titreringsfasen av bisoprolol noterades bradykardi (0,53 %), hypotoni (0,23 %) och akut hjärtdekomensation (4,97 %) som krävde vård på sjukhus, men dessa var ej vanligare än i placebogrupperna (0 %, 0,3 % och 6,74 %). Antalet fatala och invalidiserande strokes under den totala studietiden var 20 i bisoprololgruppen och 15 i placebogrupperna.

I CIBIS III-studien undersöktes 1 010 patienter i åldern  $\geq 65$  år med mild till måttlig kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass II eller III), en vänsterkammarejektionsfraktion på  $\leq 35$  % och 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-protocol-analysen kunde man dock inte visa att bisoprolol som inledande behandling skulle ha varit 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-protocol-population). Studien visade att bisoprolol också kan användas hos äldre hjärtsviktspatienter med mild till måttlig sjukdom.

Bisoprolol används också för behandling av hypertoni och *angina pectoris*. Som med andra beta-1-blockerande medel är verkningsmekanismen vid hypertoni inte helt känd, men man vet dock att bisoprolol markant sänker reninaktiviteten i plasma.

Då bisoprolol ges under en kort tidsperiod till patienter med kranskärslsjukdom utan kronisk hjärtsvikt, minskar läkemedlet hjärtfrekvensen och slagvolymen och därmed också hjärtminutvolymen och hjärtats syrekonsumention. Vid kronisk administrering minskar den initialt höjda perifera resistensen. Detta gör att bisoprolol är effektivt för att eliminera eller minska symtomen.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Peroralt administrerat bisoprolol absorberas till cirka 90 %. Biotillgängligheten är cirka 90 %.

#### Distribution

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

#### Metabolism och eliminering

Total clearance är cirka 15 l/timme. Halveringstiden i plasma är 10 - 12 timmar och effektdurationen 24 timmars då läkemedlet doseras en gång per dag. Bisoprolol utsöndras från kroppen på två sätt: 50 % metaboliseras till inaktiva metaboliter i levern och utsöndras sedan via njurarna. Återstående 50 % utsöndras via njurarna i oförändrad form. Eftersom elimineringen sker till lika stor del via njurarna och levern behövs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Farmakokinetiken hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt och med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats.

#### Linjäritet/icke linjäritet

Kinetiken för bisoprolol är linjär och oberoende av ålder.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA-klass III) är plasmanivåerna av bisoprolol högre och halveringstiden längre än hos friska personer. Maximal plasmakoncentration vid steady-state är  $64 \pm 21$  ng/ml vid en daglig dos på 10 mg, och halveringstiden är  $17 \pm 5$  timmar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I likhet med andra betablockerare orsakade bisoprolol i höga doser toxiska effekter på dräktiga moderdjur (minskat födointag och sänkt kroppsvikt) samt hos embryon/foster (ökat antal resorptioner, sänkt födelsevikt och tillväxthämning), men läkemedlet var inte teratogent.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa,  
kolloidal, vattenfri kiseldioxid,  
kroskarmellosnatrium,  
natriumstärkelseglykolat (typ A),  
magnesiumstearat.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA/PVC/aluminiumblister.

Förpackningar: 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
89079 Ulm  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

23914

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17.12.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

3.8.2020