

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tabletit
Bisoprolol Vitabalans 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tabletti: jokainen tabletti sisältää 5 mg bisoprololihemifumaraattia, vastaten 4,2 mg bisoprololia.

Bisoprolol Vitabalans 10 mg tabletti: jokainen tabletti sisältää 10 mg bisoprololihemifumaraattia, vastaten 8,5 mg bisoprololia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tabletti: valkoinen, pyöreä, kupera jakourteellinen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm.

Bisoprolol Vitabalans 10 mg tabletti: vaaleanruskea, täplikäs, pyöreä, kupera jakourteellinen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hypertensio.
- Krooninen, vakaa *angina pectoris*.

4.2 Annostus ja antotapa

Bisoprololi-tabletit tulee ottaa suun kautta. Tabletti tulee ottaa aamulla ja se nielaistaan riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Tabletti voidaan ottaa ruokailun yhteydessä.

Annostus tulisi sovittaa yksilöllisesti. Hoito tulisi aloittaa mahdollisimman pienellä annoksella. Joillekin potilaille 5 mg vuorokaudess voi olla riittävä. Tavallinen annos on 10 mg kerran vuorokaudessa ja korkein suositeltava annos on 20 mg vuorokaudessa.

Lievän verenpainetaudin hoidossa 2,5 mg Bisoprolol Vitabalansia saattaa olla riittävä. Korkeinta 20 mg annosta tulee käyttää vain erityistilanteissa.

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 20 ml/min, 0.33 ml/s), annos tulisi olla korkeintaan 10 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan tarvittaessa antaa kahtena osa-annoksena.

Maksan vajaatoiminta:

Annoksen säätämistä ei tarvita; mutta huolellinen seuranta on tarpeen. Potilaiden, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei tule ylittää 10 mg:n vuorokautista bisoprololihemifumaraattiannosta.

Vanhukset:

Annoksen säätäminen ei ole yleensä tarpeen. On suositeltavaa aloittaa hoito mahdollisimman pienellä annoksella.

Alle 12-vuotiaat lapset sekä kasvuiässä olevat nuoret:

Bisoprolol Vitabalansin käyttöä ei suositella lapsille, sillä turvallisuus ja tehokkuus tiedot ovat puutteelliset. (ks. kohta 5.2).

Hoidon keskeytys:

Hoitoa ei tulisi keskeyttää äkillisesti (ks. kohta 4.4). Annosta tulee laskea asteittain puolittamalla annos viikoittain.

4.3 Vasta-aiheet

Bisoprololi on kontraindisoitu potilailla, joilla on

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle
- akuutti sydämen vajaatoiminta tai sydämen vajaatoimintakohtauksen aikana dekompensoitio, joka vaatii laskimonsisäistä inotropista hoitoa
- sydämenperäinen shokki
- II tai III asteen eteis-kammiokatkos (ilman tahdistinta)
- sairas sinus -oireyhtymä
- sinus-eteiskatkos
- oireinen bradykardia, jossa syke on hoidon aikana 45-50 lyöntiä/min, tai alle 50 lyöntiä/min ennen hoitoa
- oireinen hypotensio (systolinen verenpaine alle 100 mm Hg)
- vakava keuhkoastma tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- vakava perifeerisiä valtimoita ahtauttava tauti ja vakava Raynaud'n oireyhtymä
- metabolinen asidoosi
- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- bisoprololia ei pidä käyttää floktafeniinin ja sultopridin kanssa

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Eräitä bisoprololia sisältäviä valmisteita käytetään kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa. Beetasalpaajien käyttö tässä indikaatiossa vaatii huolellista arviointia sekä hoidon alussa tapahtuvaa annoksen tarkkaa titraamista, jolloin annosta lisätään vähitellen. Koska tämä ei ehkä ole mahdollista Bisoprolol Vitabalans -valmisteella, sitä ei tulisi käyttää kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

Bisoprololin kombinointi verapamiili- ja diltiatseemi -tyyppisten kalsiumestäjien, keskushermoston kautta vaikuttavien verenpainelääkkeiden ja Vaughan-Williamsin luokan I rytmihäiriölääkkeiden kanssa ei yleensä ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Bisoprololia tulee käyttää varoen:

- samanaikaisesti amiodaronin kanssa: kontraktiiteetin automatismin ja johtumishäiriöiden (sympaattinen kompensatorinen suppressio, ks. kohta 4.5).
- bronkospasmissa (keuhkoastma, obstruktiivinen keuhkosairaus): keuhkoastmassa tai muissa kroonisissa obstruktiivisissa keuhkosairauksissa, jotka voivat aiheuttaa oireita, samanaikainen keuhkoputkia laajentava hoito on tarpeen. Hengitysteiden virtausvastusta voi satunnaisesti esiintyä astmapotilailla, tällöin beeta₂-stimulanttiannosta voidaan joutua nostamaan. On suositeltavaa suorittaa keuhkojen toimintakokeet ennen hoidon aloittamista.

- samanaikainen hoito antikolinesteraasien kanssa (mukaanlukien takriini): eteis-kammiojohtumisaika voi pidentyä ja/tai hidassykkeisyys voi korostua (ks. kohta 4.5).
- samanaikainen hoito inhalaatioanesteettien kanssa: reflektorisen takykardian heikkeneminen ja lisääntynyt riski hypotensioon (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Beetasalpauksen jatkuminen vähentää arytmiariskiä induktiossa ja intubaatiossa. Anestesiologia on informoitava, jos potilasta hoidetaan bisoprololilla.
- jodia sisältävät varjoaineet: beetasalpaajat voivat estää kompensatoriset kardiovaskulaariset reaktiot ja johtaa hypotension tai shokkiin, jonka jodia sisältävä varjoaine voi indusoida.
- diabetes mellitus, kun verensokeritaso vaihtelee huomattavasti. Hypoglykemian oireet saattavat peittyä. Verensokeritasoa tulee seurata bisoprololihoidon aikana.
- tyreotoksikoosi: oireet ja kliininen tyreotoksisuuden kuva saattaa peittyä bisoprololi hoidon taakse.
- ankan paaston aikana.
- siedätyshoidon aikana: Kuten muutkin beetasalpaajat bisoprololi voi lisätä sekä allergeeniherkkyyttä että anafylaktisten reaktioiden vakavuutta. Adrenaliinihoito ei aina anna toivottua terapeuttista vaikutusta. Suuremmat adrenaliiniannokset saattavat olla tarpeen anafylaktisen reaktion hoidossa.
- ensimmäisen asteen AV-katkoksessa.
- Prinzmetal-angina: beetasalpaajat voivat lisätä rintakipukohtausten määrää ja pidentää niiden kestoa.
- perifeerinen ahtauttava valtimosairaus/perifeeriset verenkiertohäiriöt kuten Raynaud'n oireyhtymä ja katkokävely: oireet saattavat pahentua erityisesti hoidon alussa.
- feokromosytoomapotilailla: bisoprololia tulee antaa vasta, kun alfasalpaus on saatu vakiinnutetuksi (ks. kohta 4.3).
- aiemmin todettu tai tämän hetkinen psoriaasi: beetasalpaaja (esim. bisoprololia) tulisi antaa vain perusteellisen hyöty/riski-analyysin jälkeen.
- jos potilaalla on piilolinssit: beetasalpaajat saattavat vähentää kyyneleritystä ja altistaa kuivasilmäisyydelle.

Bisoprololihoidon aloittaminen edellyttää säännöllistä seuranta erityisesti hoidettaessa iäkkäitä potilaita. Bisoprololihoitoa ei tule lopettaa äkillisesti etenkin iskeemistä sydänsairautta sairastavilta potilailta, ellei se nimenomaan ole tarpeen, sillä se voi johtaa sydänsairauden tilapäiseen pahenemiseen. Jos lääkitys lopetetaan äkillisesti potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus, seurauksena on riski saada kuolemaan johtava sydäninfarkti (ks. kohta 4.2).

Jos potilas on menossa leikkaukseen, tulee anestesia- ja leikkauksen aikana olla tietoinen beetasalpaajahoidosta. Jos beetasalpaajahoidon keskeyttäminen ennen leikkausta katsotaan tarpeelliseksi, se on tehtävä pienentämällä annosta vähitellen siten, että hoito on keskeytetty viimeistään 48 tuntia ennen anestesiaa.

Valmiste sisältää lääkeainetta, joka antaa positiivisen tuloksen antidoping-testissä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bisoprololia ei saa käyttää seuraavien lääkkeiden kanssa:

- floktafeniini: beetasalpaajat voivat estää floktafeniinin mahdollisesti aiheuttaman hypotension tai shokin aiheuttamia kompensatorisia kardiovaskulaarisia reaktioita.
- sultopridi: bisoprololia ei tule käyttää samanaikaisesti sultopridin kanssa, koska seurauksena on lisääntynyt ventrikulaarisen arytmiariski.

Seuraavia yhdistelmiä ei suositella:

- Verpamiilityypiset ja vähäisemmässä määrin diltiatseemityypiset kalsiumkanavasalpaajat (verapamiili, diltiatseemi, bepridiili): negatiivinen vaikutus supistumiseen, atrioventrikulaariseen johtumiseen ja verenpaineeseen (ks. kohta 4.4). Laskimoon annettu verpamiili saattaa aiheuttaa beetasalpaajaa käyttävälle potilalle vakavan hypotonian ja eteis-

kammiokatkoksen.

- klonidiini ja muut keskushermoston kautta vaikuttavat verenpainelääkkeet, kuten metyyliidopa, guanfasiini, moksonidiini, rilmenidiini: keskushermostoon vaikuttavien, verenpainetta alentavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa sydämen sykkeen hidaantumiseen, minuuttitilavuuden pientymiseen, sydämen vajaatoiminnan voimistumiseen ja vasodilataatioon. Lääkityksen äkillinen keskeyttäminen voi lisätä rebound-hypertension riskiä.
- monoamiinioksidaasin estäjät (paitsi MAO-B -estäjät): beetasalpaajan lisääntynyt hypotensiivinen vaikutus sekä riski hypertensiivisestä kriisistä.

Seuraavia lääkkeitä voidaan käyttää varoen yhdessä:

- ryhmän I rytmihäiriölääkkeet (esim. disopyramidi, kinidiini): vaikutus eteis-kammio johtumisaikaan voi tehostua ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus voi lisääntyä. Tarkka kliininen seuranta ja EKG:n monitorointi ovat tarpeen (ks. kohta 4.4).
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni): vaikutus eteis-kammio johtumisaikaan voi tehostua (ks. kohta 4.4).
- Dihydropyridiinityypiset kalsiumkanavasalpaajat: samanaikainen käyttö saattaa lisätä hypotension riskiä. Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kammion pumppauskyky saattaa heiketä entisestään. Potilailla, joilla on piilevä sydämen vajaatoiminta, beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi johtaa sydämen vajaatoimintaan.
- parasympatomimeetit (antikolinesteraasit, mukaan lukien takriini): samanaikainen käyttö saattaa pidentää atrioventrikulaarista johtumisaikaa ja/tai lisätä bradykardian vaaraa (ks. kohta 4.4).
- paikallisesti annettavat beetasalpaajat, glaukooman hoitoon käytettävät silmätipat mukaan lukien, saattavat voimistaa bisoprololin systeemisiä vaikutuksia.
- insuliini ja oraaliset sokeritautilääkkeet: verensokeritason aleneminen voi tehostua. Beetasalpaus voi peittää hypoglykemian oireita.
- digitalisglykosidit: pulssin aleneminen, atrioventrikulaarisen johtumisajan pidentyminen.
- anestesia-aineet: refleksitakykardian heikentyminen sekä hypotension lisääntynyt riski (ks. kohta 4.4).
- tulehduskipulääkkeet NSAID:t (prostaglandiinisynteesiä estävät aineet): bisoprololin heikentynyt hypotensiivinen vaikutus (NSAID:t inhiboivat vasodilatoivia prostaglandiineja ja natriumin retentiota saattaa ilmetä pyratsoloni-NSAID:ja käytettäessä).
- ergotamiinijohdannaiset: perifeeristen verenkiertohäiriöiden lisääntyminen.
- beetasympatomimeettiset aineet (esim. isoprenalini, dobutamini): yhteiskäyttö bisoprololin kanssa voi heikentää molempien lääkkeiden tehoa.
- sympatomimeetit, jotka aktivoivat sekä alfa- että beeta-adrenoseptoreita (kuten noradrenaliini, adrenaliini). Kombinointi bisoprololin kanssa voi tuoda esille alfa-adrenergisen vasokonstriktion, mikä johtaa verenpaineen nousuun ja vaihtelevaan klaudikaatio-oireeseen. Tällaiset yhteisvaikutukset ovat todennäköisempiä ei-selektiivisten beetasalpaajien kanssa.
- trisykliset antidepressiivit, barbituraatit, fenotiatsidit, muut antihypertensiiviset aineet ja orgaaniset nitraatit: lisääntynyt verenpainetta alentava vaikutus.
- baklofeeni: lisääntynyt antihypertensiivinen aktiivisuus.
- amifostiini: lisääntynyt verenpainetta laskeva vaikutus.
- muiden verenpainelääkkeiden sekä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä hypotension riskiä.

Yhteiskäyttöä on harkittava:

- meflokiini: lisääntynyt bradykardian riski.
- kortikosteroidit: vähentynyt antihypertensiivinen vaikutus johtuen nesteen ja suolan retentiosta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Bisoprololilla on farmakologisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasynntyneelle. Beeta-adrenoreseptorisalpaajat heikentävät istukan läpivirtausta,

mikä voi hidastaa sikiön kasvua, aiheuttaa sikiön kuoleman, keskenmenon tai ennenaikaisen synnytyksen. Haittavaikutuksia voi ilmetä sikiössä tai vastasyntyneessä (esim. hypoglykemia ja bradykardia). Jos beeta-adrenoreseptorisalpaajahoito on välttämätöntä, on suositeltavaa käyttää beeta-1-selektiivisiä salpaajia.

Bisoprololia ei tule käyttää raskauden aikana muutoin kuin selvästi välttämättömissä tapauksissa. Jos bisoprololihoito katsotaan välttämättömäksi, kohdun verenvirtausta ja sikiön kehitystä on seurattava. Jos raskauteen tai sikiöön kohdistuu haitallisia vaikutuksia, vaihtoehtoista hoitoa tulee harkita. Vastasyntyntä on seurattava tarkkaan. Hypoglykemian ja bradykardian oireet esiintyvät yleensä kolmen ensimmäisen elinpäivän aikana.

Imettäminen:

Ei tiedetä, erittykö bisoprololi äidinmaitoon, ja siksi imetystä ei suositella bisoprololihoiton aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sepelvaltimotautipotilailla tehdyissä tutkimuksissa bisoprololi ei vaikuttanut ajokykyyn. Koska lääkkeen aiheuttamat reaktiot kuitenkin vaihtelevat yksilöllisesti, ajokyky tai kyky käyttää koneita saattavat heiketä, erityisesti hoidon alussa ja annosta muutettaessa sekä alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintyvyyksiluokitus:

- hyvin yleiset ($\geq 1/10$),
- yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
- hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), ei tiedetä (ei voida arvioida olemassa olevan tiedon perustella).

Immuunijärjestelmän häiriöt:

- harvinaiset: allerginen riniitti, poikkeuksellisten klinisten oireiden kuten lupus syndrooman yhteydessä tumavasta-aineiden esiintymistä, joka häviää hoidon lopettamisen jälkeen.

Metaboliset ja nutritionaaliset häiriöt:

- harvinaiset: triglyseridien lisääntyminen, hypoglykemia.

Psykiatriset häiriöt

- melko harvinaiset: unihäiriöt, masennus.
- harvinaiset: painajaiset, hallusinaatiot.

Hermostoon liittyvät häiriöt:

- yleiset: väsymys, uupumus, huimaus, päänsärky (erityisesti hoidon alussa lieviä ja usein 1-2 viikossa ohimeneviä).
- harvinaiset: pyörtyminen.

Silmiin liittyvät häiriöt:

- harvinaiset: vähentynyt kyynelnesteen erityminen (merkitystä, jos potilas käyttää piilolinssijä).
- hyvin harvinaiset: sidekalvon tulehdus.

Korva ja tasapainoelimen häiriöt:

- harvinaiset: kuulon heikkeneminen.

Sydämeen liittyvät häiriöt:

- melko harvinaiset: bradykardia, AV-johtumishäiriöt (hidastunut AV-johtuminen tai olemassa

olevan AV-katkoksen paheneminen), aiemmin kehittyneen sydämen vajaatoiminnan paheneminen.

Verenkiertoelimistön häiriöt:

- yleiset: raajojen kylmyyden tai tunnottomuuden tunne, Raynaud'n oireyhtymä, olemassa olevan katkokävelyoireen paheneminen.
- melko harvinaiset: ortostaattinen hypotensio.

Hengityselimistön, rintakehän ja välikarsinan häiriöt:

- melko harvinaiset: bronkospasmit potilailla, joilla on keuhkoastma tai aikaisempi obstruktiivinen keuhkosairaus.
- harvinaiset: allerginen nuha.

Ruoansulatuselimistön häiriöt:

- yleiset: ruoansulatuselimistön häiriöt, kuten pahoinvointi, oksentaminen, ripuli, vatsakivut ja ummetus.

Maksan ja sapen häiriöt:

- harvinaiset: maksatulehdus.

Ihon ja pehmytosakudoksen häiriöt:

- harvinaiset: yliherkkyysoireet (kutina, punoitus, ihottuma).
- hyvin harvinaiset: beetasalpaajat voivat aiheuttaa tai pahentaa psoriaasia tai aiheuttaa psoriaasin kaltaista ihottumaa, hiustenlähtö.

Tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt:

- melko harvinaiset: lihasheikkous ja -krampit, nivelkivut.

Lisääntymiselimistön ja rintoihin liittyvät häiriöt:

- harvinaiset: potenssihäiriöt.

Yleisoireet:

- yleiset: uupuneisuus (esiintyy erityisesti hoidon alussa. On yleensä lievää ja häviää tavallisesti 1-2 viikon kuluessa).
- melko harvinaiset: astenia.

Tutkimukset:

- harvinaiset: suurentuneet triglyseridiarvot, suurentuneet maksaentsyymiarvot (ASAT, ALAT).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet:

Yleisimpiä odotettavissa olevia beetasalpaajan yliannostuksen merkkejä ovat bradykardia, hypotensio,

bronkospasmi, akuutti sydäninsuffiensi ja hypoglykemia. Herkkyys suurille bisoprololikerta-annoksille vaihtelee huomattavasti eri yksilöiden välillä ja sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat ovat todennäköisesti erittäin herkkiä.

Hoito:

Yliannostustapauksissa bisoprololihoito tulee keskeyttää ja elintoimintoja tukeva ja oireiden mukainen hoito aloittaa. Bisoprololin imeytymisen estämiseksi ruoansulatuskanavasta voidaan käyttää mahahuuhtelua tai absorbenttia (esim. aktiivihiili) ja laksatiivia (esim. natriumsulfaatti). Hengitystoimintaa tulee seurata ja, mikäli tarpeen, harkita hengityskoneen käyttöä. Bronkospasmin estoon käytetään isoprenaliinia tai beetasympatomimeettia.

Vähäiset käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, ettei bisoprololi juurikaan poistu elimistöstä dialyysin avulla. Kardiovaskulaarisia komplikaatioita tulee hoitaa oireenmukaisesti: AV-katkos (toisen tai kolmannen asteen) vaatii huolellisen tarkkailun ja se hoidetaan isoprenaliini-infuusiolla tai asentamalla laskimon kautta sydämentahdistin. Bradykardia voidaan hoitaa laskimonsisäisellä atropiinilla (tai N-metyyliatropiinilla). Verenpaineen laskua tai shokkia tulee hoitaa plasmaa korvaavilla valmisteilla ja vasopressoreilla. Hypoglykemiaa voidaan hoitaa i.v. glukoosilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetasalpaajat, selektiivinen.
ATC-koodi: C07 AB 07

Bisoprololi on tehokas, beeta₁-selektiivinen beetasalpaaja, jolta puuttuu luontainen sympatomimeettinen aktiivisuus. Kuten muidenkin beetasalpaajien kohdalla yksityiskohtainen vaikutusmekanismi hypertensiossa on epäselvä, vaikka tiedetäänkin, että bisoprololi alentaa merkittävästi plasman reniiniaktiivisuutta. *Angina pectoris* -potilailta beetareseptorisalpaus alentaa sydämen toimintatasoa ja vähentää hapentarvetta.

5.2 Farmakokineetiikka

Bisoprololi imeytyy lähes täydellisesti mahasuolikanavasta. Pienen ensikierron metabolian ansiosta bisoprololin biologinen hyötyosuus on n. 90 %. Bisoprololi sitoutuu noin 30 %:sesti plasman proteiineihin. Jakaantumistilavuus on 3,5 l/kg. Kokonaispuhdistuma on noin 15 l/h. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa (10-12 tuntia) varmistaa 24 tunnin vaikutusajan kerran päivässä annosteltuna. Bisoprololi eliminoituu kahta reittiä pitkin, n. 50 % metaboloituu maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka poistuvat munuaisten kautta. Loput 50 % poistuu munuaisten kautta muuttumattomana. Koska eliminaatiota tapahtuu sekä munuaisissa että maksassa, annoksen säätöä ei tarvita potilaille, joilla on joko maksan tai munuaisten vajaatoimintaa. Bisoprololin kinetiikka on lineaarista ja riippumatonta potilaan iästä. Potilaat, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA III luokka) bisoprololin pitoisuus plasmassa on suurempi, ja puoliintumisaika pitempi verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Annoksella 10 mg/vrk enimmäispitoisuus plasmassa on 64 ± 21 ng/ml ja puoliintumisaika 17 ± 5 tuntia vakaan tilan aikana. Kokemukset lapsista ovat rajoitetut ja annossuositusta ei ole vahvistettu. Siksi bisoprololin käyttöä lapsille ei voida suositella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaiset pre-kliiniset toksisuuskokeet eläimillä sekä genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset eivät viitaa erityiseen riskiin ihmisille. Kuten muutkin beetasalpaajat, bisoprololi oli suurilla annoksilla toksista kantaville rotille (alentunut ruokahalu ja painon lasku) ja alkioille/sikiöille (resorptioiden lisääntyminen, matala syntymäpaino, fyysisen kehityksen hidastuminen), mutta teratogeenisuudesta ei ole löydetty merkkejä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
magnesiumstearaatti,
mikrokiteinen selluloosa

Bisoprolol Vitabalans 10 mg:
keltainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 mg: 4 vuotta
10 mg: 5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tablettia (PVC/Al tai PVC/PVdC/Al läpipainopakkausissa).

Kaikkia vahvuuksia ja pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finland
Tel: +358 (3) 615 600
Fax: +358 (3) 618 3130

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Bisoprolol Vitabalans 5 mg: 22669
Bisoprolol Vitabalans 10 mg: 22670

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2008/12.7.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.05.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tabletter
Bisoprolol Vitabalans 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tablett: Varje tablett innehåller 5 mg bisoprololhemifumarat, vilket motsvarar 4,2 mg bisoprolol.

Bisoprolol Vitabalans 10 mg tablett: Varje tablett innehåller 10 mg bisoprololhemifumarat, vilket motsvarar 8,5 mg bisoprolol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Bisoprolol Vitabalans 5 mg tablett: Vita, runda, konvexa tabletter med brytskåra. Diametern är 8 mm.

Bisoprolol Vitabalans 10 mg tablett: Beigefärgade, prickiga, runda, konvexa tabletter med brytskåra. Diametern är 8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hypertoni.
- Kronisk, stabil *angina pectoris*.

4.2 Dosering och administreringsätt

Bisoprolol Vitabalans tabletter är för oral användning. Tabletten ska tas på morgonen och sväljas med tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten). Tabletten kan tas med mat.

Doseringen bör anpassas individuellt. Det rekommenderas att man startar med lägsta möjliga dos. Hos en del patienter kan 5 mg per dag vara tillräckligt. Den vanliga dosen är 10 mg en gång per dag, och den maximala rekommenderade dosen är 20 mg per dag.

För behandling av lindrig hypertension kan 2,5 mg bisoprolol vara tillräckligt. Den maximala dosen på 20 mg bör endast ges i undantagsfall.

Nedsatt njurfunktion

För patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 20 ml/min, 0,33 ml/s) bör dagsdosen inte överstiga 10 mg bisoprololhemifumarat. Denna dos kan vid behov delas upp på två doseringstillfällen.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs, men en noggrann uppföljning rekommenderas. För patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion bör den dagliga bisoprololhemifumaratdosen inte överstiga 10 mg.

Äldre patienter:

Normalt krävs ingen dosjustering. Det rekommenderas att behandlingen inleds med lägsta möjliga dosering.

Barn under 12 år och ungdomar:

Bisoprolol Vitabalans rekommenderas inte till barn beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 5.2).

Avslutande av behandling:

Behandlingen bör inte upphöra abrupt (se avsnitt 4.4). Dosen bör minskas gradvis genom en veckovis halvering av dosen.

4.3 Kontraindikationer

Bisoprolol är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- akut hjärtsvikt eller under episoder av hjärtinkompensation som kräver intravenös inotrop terapi
- kardiogen chock
- andra eller tredje gradens AV-block (utan pacemaker)
- sick-sinus-syndrom
- sinoatriellt block
- symtomatisk bradykardi med under 45-50 slag/min under behandling eller under 50 slag/min före behandlingsstart.
- symtomatisk hypotoni (systoliskt blodtryck under 100 mm Hg)
- svår bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- svår perifer arteriell ocklusiv sjukdom och svår Raynauds syndrom
- metabolisk acidosis
- obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4)
- kombination med floctafenin och sultoprid (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Vid behandling av kronisk hjärtsvikt används andra formuleringar som innehåller bisoprolol. Användning av betablockerare vid denna indikation kräver stor försiktighet och bör inledas med en mycket strikt titreringsfas. Under denna fas krävs gradvisa doshöjningar, vilket inte är möjligt med detta läkemedel. Detta läkemedel ska därför ej användas vid behandling av kronisk hjärtsvikt.

Kombination av bisoprolol med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, centralt verkande antihypertensiva medel samt med Klass I antiarytmika rekommenderas i allmänhet inte (se avsnitt 4.5).

Bisoprolol bör användas med försiktighet vid:

- samtidig behandling med amiodaron: risk för kontraktill automatism och överledningsstörningar (hämning av kompensatoriska sympatiska reaktioner, se avsnitt 4.5).
- bronkospasm (bronkialastma, obstruktiv luftvägssjukdom): vid bronkialastma eller andra kroniska obstruktiva luftvägssjukdomar som kan ge symptom bör bronkodilaterande terapi ges samtidigt. Ibland kan en ökning i luftvägarnas motstånd uppkomma hos patienter med astma. Därför kan doseringen av beta₂-stimulerare behöva ökas. Lungfunktionstest rekommenderas innan behandlingen inleds.
- samtidig behandling med kolinesterashämmare (inklusive takrin): atrioventrikulär överledningstid

kan bli förlängd och/eller bradykardi förvärras (se avsnitt 4.5).

- samtidig behandling med inhalationsanestetika: försvagning av reflxtakykardi och en ökad risk för hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.5). Fortsatt betablockering minskar risken för rytmstörningar under induktion och intubation. Anestesiologen bör informeras ifall patienten använder bisoprolol.
- joderade kontrastmedel: betablockerare kan dämpa kompensatoriska kardiovaskulära reaktioner i samband med hypotoni eller chock som orsakats av joderade kontrastmedel.
- diabetes mellitus med stora variationer i blodglukosvärden: symtom på hypoglykemi kan döljas. Blodglukosvärden bör övervakas under behandling med bisoprolol.
- tyreotoxikos: symtom och kliniska tecken på tyreotoxikos kan döljas under behandling med bisoprolol.
- strikt fasta.
- pågående desensibiliseringsterapi: som med andra betablockare kan bisoprolol öka både känsligheten mot allergener och svårighetsgraden för anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt. Högre doser av adrenalin kan vara nödvändiga.
- AV-block av första graden.
- Prinzmetals angina: hos patienter med Prinzmetals angina kan betablockerare öka antalet anginaattacker och öka deras duration.
- perifer arteriell ocklusiv sjukdom/perifera cirkulationsrubbingar, såsom Raynauds syndrom och claudicatio intermittens: Symtomen kan intensifieras speciellt i början av behandlingen.
- patienter med feokromocytom: bisoprolol får inte ges förrän efter alfa-receptorblockad (se avsnitt 4.3).
- befintlig eller tidigare förekommande psoriasis: betablockerare (t ex bisoprolol) bör endast ges efter noggrann risk/nytta-bedömning.
- om patienten använder kontaktlinser: betablockerare kan ge minskat tårflöde och ökad benägenhet till torra ögon.

Påbörjande av bisoprololbehandling kräver regelbunden övervakning, i synnerhet vid behandling av äldre patienter. Särskilt till patienter med ischemisk hjärtsjukdom får bisoprololbehandling inte avbrytas plötsligt förutom när det är klart indikerat, eftersom det kan leda till övergående försämring av hjärttillståndet. Det finns risk för hjärtinfarkt och plötslig död ifall behandlingen avbryts plötsligt hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom (se avsnitt 4.2).

Hos patienter som genomgår allmän narkos måste anestesiologen vara medveten om betablockad. Om det anses nödvändigt att sätta ut beta-blockadsterapi före operation, ska detta göras gradvis och avslutas helt ca 48 timmar före narkos.

Detta läkemedel innehåller en aktiv substans som ger positivt utslag vid dopingkontroll.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer:

- floktafenin: Betablockerare kan dämpa kompensatoriska kardiovaskulära reaktioner i samband med hypotension eller chock som kan induceras av floktafenin.
- sultoprid: Bisoprolol får inte administreras samtidigt med sultoprid eftersom det finns en ökad risk för ventrikulär arythmi.

Kombinationer som inte rekommenderas:

- kalciumantagonister av verapamil-typ och i mindre utsträckning av diltiazem-typ (verapamil, diltiazem, bepridil): negativ inverkan på kontraktilitet, atrioventrikulär överledning och blodtryck (se avsnitt 4.4). Intravenös tillförsel av verapamil hos patienter som behandlas med betablockerare kan leda till allvarlig hypotoni och atrioventrikulärt block.
- klonidin och andra centralt verkande antihypertensiva medel, d.v.s. metyldopa, guanfacin, moxonidin, rilmenidin: Samtidig användning av centralt verkande antihypertensiva läkemedel kan

leda till nedsatt hjärtfrekvens, nedsatt minutvolym, inklusive förvärrad hjärtsvikt och till vasodilatation. Abrupt utsättning kan öka risken för ”rebound hypertoni”.

- monoaminooxidashämmare (med undantag för MAO-B-hämmare): Förstärkt hypotensiv effekt av betablockerare, men även risk för hypertensiv kris.

Kombinationer som bör användas med försiktighet:

- klass I antiarytmika (t.ex. disopyramid, kinidin): Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas och negativ inotrop effekt kan öka. Noggrann klinisk övervakning och EKG-monitorering krävs (se avsnitt 4.4).
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron): Effekten på atrioventrikulär överledningstid kan förstärkas (se avsnitt 4.4).
- kalciumantagonister av dihydropyridin-typ: Samtidig användning kan öka risk för hypotension, och en ökad risk för ytterligare försämrad kammarpumpsfunktion hos patienter med hjärtsvikt kan inte uteslutas. Hos patienter med latent hjärtsvikt kan samtidig behandling med betablockerare leda till hjärtsvikt.
- Parasympatomimetika/kolinesterashämmare (inklusive takrin): Samtidig användning kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och/eller risken för bradykardi (se avsnitt 4.4).
- Topikala betablockerare, inklusive ögondroppar för behandling av glaukom: Kan bidra till de systemiska effekterna av bisoprolol.
- insulin och orala läkemedel mot diabetes: Intensifiering av blodsockersänkande effekt. Blockering av beta-adrenoreceptorer kan dölja symtom på hypoglykemi.
- digitalisglykosider: Minskad hjärtfrekvens, ökning av atrioventrikulär överledningstid.
- anestetika: Försämring av reflextakykardi och en ökad risk för hypotension (se avsnitt 4.4).
- Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID): Minskad antihypertensiv effekt av bisoprolol (hämmning av vasodilaterande prostaglandin av NSAID samt vatten- och natriumretention med pyrazolon-NSAID).
- ergotaminderivat: Förvärrade perifera cirkulationsstörningar.
- betasympatomimetika (t.ex. isoprenalin, dobutamin): kombination med bisoprolol kan minska effekten av båda substanserna.
- sympatomimetika som aktiverar både alfa- och beta-adrenoceptorer (t.ex. noradrenalin, adrenalin): Kombination med bisoprolol kan avslöja alfa-adrenoceptor-förmedlade vasokonstriktoreffekter av dessa läkemedel och leda till höjning av blodtryck och förvärrande av claudicatio intermittens. Dessa interaktioner anses vara mera sannolika med icke-selektiva betablockerare.
- tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner samt andra antihypertensiva läkemedel och organiska nitrater: Ökad blodtryckssänkande effekt.
- baklofen: Ökad blodtryckssänkande effekt.
- amifostin: Ökad blodtryckssänkande effekt.
- samtidig användning med antihypertensiva läkemedel liksom med andra läkemedel som kan sänka blodtrycket kan öka risken för hypotoni.

Kombinationer som kräver särskilt övervägande:

- meflokin: Ökad risk för bradykardi.
- kortikosteroider: Nedsatt antihypertensiv effekt på grund av vatten- och natriumretention.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

Bisoprolol har farmakologiska effekter som kan orsaka skada under graviditet och/eller på fostret/det nyfödda barnet. I allmänhet minskar betareceptorblockerare perfusionen genom placenta, vilket har förknippats med hämmad tillväxt, intrauterin fosterdöd och missfall eller för tidig födsel. Biverkningar (t.ex. hypoglykemi och bradykardi) kan förekomma hos fostret och det nyfödda barnet. Om behandling med betareceptorblockerare är nödvändig, är beta₁-selektiva adrenoreceptorblockerare att föredra.

Bisoprolol bör användas under graviditet endast då behandlingen är absolut nödvändig. Om behandling med bisoprolol anses nödvändig, skall placentablodflödet och fostrets tillväxt övervakas. Alternativ behandling bör övervägas ifall graviditeten eller fostret påverkas negativt. Det nyfödda barnet ska övervakas noga. Symtom på hypoglykemi och bradykardi uppkommer i allmänhet inom de första 3 dagarna.

Amning:

Det är inte känt om bisoprolol går över i modersmjölk. Amning rekommenderas därför inte under behandling med bisoprolol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I en studie på patienter med kranskärslsjukdom påverkade bisoprolol inte körförmågan. På grund av individuella variationer i reaktioner på läkemedlet kan dock förmågan att framföra fordon eller använda maskiner försämrats. Detta bör beaktas i synnerhet då behandlingen inleds, i samband med förändringar i medicinering samt vid alkoholintag.

4.8 Biverkningar

Biverkningar har klassificerats enligt följande frekvenser:

- 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)

Immunsystemet:

- Sällsynta: allergisk rinit, uppkomst av antinukleära antikroppar med exceptionella kliniska symtom, såsom lupussyndrom, som försvinner då behandlingen avslutas

Metabolism och nutrition:

- Sällsynta: förhöjda triglyceridvärden, hypoglykemi

Psykiska störningar:

- Mindre vanliga: sömnstörningar, depression
- Sällsynta: mardrömmar, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet:

- Vanliga: trötthet, utmattning, yrsel, huvudvärk (i synnerhet då behandlingen inleds; biverkningarna är i allmänhet lindriga och försvinner ofta inom 1-2 veckor)
- Sällsynta: synkope

Ögon:

- Sällsynta: minskat tårflöde (bör tas i beaktande om patienten använder kontaktlinser)
- Mycket sällsynta: konjunktivit

Öron och balansorgan:

- Sällsynta: nedsatt hörsel

Hjärtat:

- Mindre vanliga: bradykardi, AV-överledningsstörningar (långsam AV-överledning eller ökning av existerande AV-block), försämring av existerande hjärtsvikt

Blodkärl:

- Vanliga: köldkänsla eller domning av extremiteterna, Raynauds syndrom, förvärrande av existerande claudicatio intermittens
- Mindre vanliga: ortostatisk hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

- Mindre vanliga: bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller som tidigare har haft obstruktiv luftvägssjukdom
- Sällsynta: allergisk rinit

Magtarmkanalen:

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

Lever och gallvägar:

- Sällsynta: hepatit

Hud och subkutan vävnad:

- Sällsynta: överkänslighetsreaktioner (klåda, rodnad, utslag)
- Mycket sällsynta: betablockerare kan provocera eller försämra psoriasis eller inducera psoriasislignande utslag, alopeci

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

- Mindre vanliga: muskelsvaghet och kramper, artralgi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

- Sällsynta: potensstörningar

Allmänna symtom:

- Vanliga: trötthet (uppträder framförallt i början av behandlingen, symtomen är vanligen milda och försvinner oftast inom 1 till 2 veckor).
- Mindre vanliga: asteni

Undersökningar

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

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom:

De vanligaste symtomen att vänta vid överdosering av betablockerare är bradykardi, hypotension, bronkospasm, akut hjärtsvikt och hypoglykemi. Det finns en stor interindividuell variation i känsligheten för en hög dos av bisoprolol och patienter med hjärtinsufficiens är troligtvis mycket känsliga.

Behandling:

Vid överdosering skall bisoprololbehandlingen avbrytas och stödjande och symptomatisk behandling inledas. Absorption av bisoprolol i magtarmkanalen bör reduceras; magpumpning eller administration av adsorbenter (t ex aktivt kol) och laxerande preparat (t ex natriumsulfat) kan användas. Begränsade data tyder på att bisoprolol knappast är dialyserbar. Andning skall övervakas och respiratorbehandling inledas vid behov. Bronkospasm ska behandlas med bronkodilaterare, såsom isoprenalin eller beta₂-sympatomimetika.

Kardiovaskulära komplikationer bör behandlas symptomatiskt. AV-block (andra eller tredje graden) kräver noggrann övervakning och bör behandlas med isoprenalininfusion eller insättning av transvenös pacemaker. Vid bradykardi kan atropin (eller M-metylatropin) ges intravenöst. Blodtrycksfall eller chock bör behandlas med plasmastitution och vasopressorer. Hypoglykemi kan behandlas med intravenöst glukos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Bisoprolol är en potent, i hög grad beta₁-sektiv adrenoceptorblockerare utan egen sympatomimetisk effekt. I likhet med andra betablockerare är verkningsmekanismen vid hypertension oklar. Det är dock känt att bisoprolol sänker plasmareninaktiviteten märkbart. Hos patienter med angina pectoris leder beta-receptorblockad till minskad hjärtaktivitet och därmed nedsatt behov av syre.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bisoprolol absorberas nästan fullständigt från magtarmkanalen. Tillsammans med en mycket liten första passage-effekt i levern leder detta till hög biotillgänglighet på cirka 90 %. Plasmaproteinbindning av bisoprolol är ungefär 30 %. Distributionsvolymen är 3,5 l/kg. Total clearance är cirka 15 l/timme. Halveringstiden (10-12 timmar) resulterar i en effekt som varar 24 timmar efter en daglig dos. Bisoprolol utsöndras ur kroppen via två vägar: 50 % metaboliseras av levern till inaktiva metaboliter, som sedan utsöndras via njurarna. Resterande 50 % utsöndras via njurarna i ometaboliserad form. Eftersom elimineringen sker både i njurarna och i levern, krävs ingen dosjustering för patienter med försämrad leverfunktion eller njursvikt. 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 jämfört med friska försökspersoner. Maximal plasmakoncentration vid steady state är 64±21 ng/ml vid en daglig dos på 10 mg, och halveringstiden är 17±5 timmar. Det finns begränsat med data gällande barn, och en lämplig doseringsregim har inte fastställts. Användning av bisoprolol hos barn kan således inte rekommenderas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet eller karcinogenicitet visar inte på några särskilda risker för människa. Liksom andra betablockerare är bisoprolol modertoxiskt (minskad aptit och viktförlust) och embryo-/fostertoxiskt (ökad frekvens resorptioner, minskad födelsevikt hos avkomman, försenad fysisk utveckling) vid höga doser, men har inte visat sig vara teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumvätefosfatdihydrat

magnesiumstearat,
mikrokristallin cellulosa

Bisoprolol Vitabalans 10 mg:
gul järnoxid (E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 mg: 4 år
10 mg: 5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tabletter (PVC/Al- eller PVC/PVdC/Al-blister).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finland
Tel: +358 (3) 615 600
Fax: +358 (3) 618 3130

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bisoprolol Vitabalans 5 mg: 22669
Bisoprolol Vitabalans 10 mg: 22670

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17.10.2008/12.7.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.05.2022