

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprolol AB 2,5 mg filmomhulde tabletten
Bisoprolol AB 5 mg filmomhulde tabletten
Bisoprolol AB 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat overeenkomend met 2,12 mg bisoprolol.
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat overeenkomend met 4,24 mg bisoprolol.
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat overeenkomend met 8,48 mg bisoprolol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bisoprolol AB 2,5 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie 'P' en een breukstreep aan de ene zijde en '2' aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Bisoprolol AB 5 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie 'P' en een breukstreep aan de ene zijde en '5' aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Bisoprolol AB 10 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie 'P' en een breukstreep aan de ene zijde en '10' aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie.

Behandeling van chronische stabiele angina.

Behandeling van stabiel chronisch hartfalen met verminderde systolische linkerventrikelfunctie als aanvulling op ACE-remmers, diuretica en, optioneel, hartglycosiden (zie voor aanvullende informatie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van hypertensie en chronische stabiele angina pectoris

Volwassenen

De dosering moet individueel worden aangepast. Het wordt aanbevolen om met 5 mg per dag te beginnen. De gebruikelijke dosis is 10 mg eenmaal daags met een maximale aanbevolen dosis van 20

mg per dag.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <20 ml / min) of leverinsufficiëntie mag de dosis niet meer dan 10 mg eenmaal daags overschrijden. Deze dosering kan uiteindelijk in helften worden verdeeld.

Ouderen

Er is normaal geen dosisaanpassing nodig. Het wordt aanbevolen om met de laagst mogelijke dosis te beginnen.

Pediatrische populatie

Er is geen ervaring met bisoprolol bij kinderen, daarom kan het gebruik ervan niet voor kinderen worden aanbevolen.

Beëindiging van de behandeling

De behandeling moet niet abrupt worden gestopt (zie rubriek 4.4). De dosering moet langzaam worden afgebouwd door per week de dosis te halveren.

Behandeling voor stabiel chronisch hartfalen

Volwassenen

Standaardbehandeling van chronisch hartfalen bestaat uit een ACE-remmer (of een angiotensinereceptor-blokker in geval van intolerantie voor ACE-remmers), β -blokker, diuretica en indien van toepassing hartglycosiden. Patiënten dienen stabiel te zijn (zonder acute decompensatie) wanneer de behandeling met bisoprolol wordt gestart.

Het verdient aanbeveling dat de behandelend arts ervaren is in de behandeling van chronisch hartfalen.

Voorbijgaande verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie kan voorkomen tijdens en na afloop van de titratieperiode.

Titratiefase

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol vereist een titratiefase.

De behandeling met bisoprolol wordt gestart met een geleidelijke ophoging in de volgende stappen:

1,25 mg eenmaal per dag gedurende 1 week, indien goed verdragen verhogen tot
2,5 mg eenmaal per dag gedurende een volgende week, indien goed verdragen verhogen tot
3,75 mg eenmaal per dag gedurende een volgende week, indien goed verdragen verhogen tot
5 mg eenmaal per dag gedurende de 4 volgende weken, indien goed verdragen verhogen tot
7,5 mg eenmaal per dag gedurende de 4 volgende weken, indien goed verdragen verhogen tot
10 mg eenmaal per dag gedurende de onderhoudsbehandeling.

De maximale aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal per dag.

Het wordt aangeraden de vitale functies (hartslag, bloeddruk) en symptomen van verergering van hartfalen tijdens de titratiefase nauwgezet te controleren. De symptomen kunnen al binnen de eerste dagen na het starten van de therapie voorkomen.

Aanpassing van de behandeling

Indien de maximaal aanbevolen dosis niet goed wordt verdragen, kan geleidelijke dosisverlaging worden overwogen.

In geval van voorbijgaande verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie wordt heroverweging van de dosering van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen aangeraden. Het kan ook noodzakelijk

zijn om tijdelijk de dosering van bisoprolol te verlagen of stoppen te overwegen.

Het hervatten en/of optitreren van de dosis van bisoprolol dient altijd te worden overwogen wanneer de patiënt weer stabiel wordt.

Indien wordt overwogen om te stoppen, wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen, omdat abrupt stoppen kan leiden tot acute verslechtering van de toestand van de patiënt.

Behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol is over het algemeen een langetermijnbehandeling.

Specifieke patiënten

Verminderde nier- of leverfunctie

Er bestaan geen gegevens over de farmacokinetiek van bisoprolol bij patiënten met chronisch hartfalen en een verminderde lever- of nierfunctie. Het optitreren van de dosis bij deze populatie dient dan ook met extra voorzichtigheid te geschieden.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig.

Pediatrische patiënten

Er is geen pediatrische ervaring met bisoprolol, daarom wordt het gebruik bij kinderen niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Bisoprolol tabletten dienen 's ochtends ingenomen te worden en kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel. Ze dienen doorgeslikt te worden met wat vloeistof en dienen niet gekauwd te worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bisoprolol is gecontra-indiceerd bij patiënten met chronisch hartfalen met:

- acuut hartfalen of gedurende episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope therapie vereist is
- cardiogene shock
- tweede- of derdegraads AV-block (zonder pacemaker)
- sick-sinus syndroom
- sino-atriaal block
- symptomatische bradycardie
- symptomatische hypotensie
- ernstig bronchiale astma of ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen
- latere stadia van perifere arteriële occlusieve aandoeningen of van het syndroom van Raynaud
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)
- metabole acidose

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Alleen van toepassing op chronisch hartfalen:

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol dient te worden gestart met een speciale titreringsfase (zie rubriek 4.2).

Van toepassing op alle indicaties:

Vooraf bij patiënten met ischemische hartziekte moet de stopzetting van de behandeling met bisoprolol niet plotseling worden uitgevoerd, tenzij duidelijk aangegeven, omdat deze overgang kan leiden tot verergering van de hartaandoening (zie rubriek 4.2).

Waarschuwingen

Alleen van toepassing op hypertensie of angina pectoris:

Bisoprolol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hoge bloeddruk of angina pectoris en bijbehorend hartfalen.

Van toepassing op chronisch hartfalen:

Bij de start en beëindiging van de behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol is een regelmatige controle noodzakelijk. Voor dosering en wijze van toediening: zie rubriek 4.2.

Er bestaat geen therapeutische ervaring met bisoprolol bij de behandeling van hartfalen bij patiënten met de volgende aandoeningen en omstandigheden:

- insulineafhankelijke diabetes mellitus (type I)
- ernstig verminderde nierfunctie
- ernstig verminderde leverfunctie
- restrictieve cardiomyopathie
- aangeboren hartaandoening
- hemodynamisch significante organische hartklepaandoening
- myocardi infarct binnen 3 maanden

Van toepassing op alle indicaties:

Bisoprolol dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij:

- bronchospasmen (bronchiale astma, obstructieve luchtwegaandoeningen). Bij bronchiale astma of andere chronische obstructieve longziekten, die symptomen kunnen veroorzaken, wordt aanbevolen dat bronchodilatatie therapie gelijktijdig wordt gegeven. Af en toe kan een toename van de luchtwegweerstand optreden bij patiënten met astma, daarom moet de dosis beta2- stimulanten mogelijk worden verhoogd.
- diabetes mellitus met sterke schommelingen in bloedglucosewaarden; hypoglykemische symptomen (bijvoorbeeld tachycardie, hartkloppingen of zweten) kunnen gemaskeerd worden
- streng vasten
- voortgaande desensibilisatie therapie. Net als andere bètablokkers kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties verhogen. Epinefrinebehandeling levert niet altijd het verwachte therapeutische effect op.
- eerstegraads AV-block
- Prinzmetal-angina: Er zijn gevallen van coronaire vasospasmen waargenomen. Ondanks de hoge bèta1-selectiviteit kunnen angina-aanvallen niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina
- perifere arteriële occlusieve aandoeningen (verergering van klachten kan met name tijdens het begin van de behandeling optreden)
- algemene anesthesie

Bij patiënten die algehele anesthesie ondergaan vermindert β -blokkade de incidentie van aritmie en myocardiale ischemie tijdens inductie en intubatie en de postoperatieve periode. Het wordt tegenwoordig aangeraden om de onderhoud β -blokkade perioperatief te handhaven. De anesthesist dient zich bewust te zijn van de β -blokkade in verband met mogelijke interacties met andere geneesmiddelen met als gevolg bradyaritmieën, verzwakking van de reﬂextachycardie en een verminderd reﬂexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het nodig geacht wordt om de

behandeling met een β -blokker te staken voorafgaand aan chirurgie, dan dient dit geleidelijk te worden gedaan en 48 uur voor anesthesie volledig te zijn beëindigd.

Combinatie van bisoprolol met calciumantagonisten van het verapamil- of diltiazemtype, met klasse I-antiarrhythmica en met centraal werkende antihypertensiva wordt over het algemeen niet aanbevolen, zie rubriek 4.5 voor meer details.

Hoewel cardioselectieve bètablokkers (bèta 1) minder effect kunnen hebben op de longfunctie dan niet-selectieve bètablokkers, moeten deze zoals alle bètablokkers vermeden worden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er zeer overtuigende klinische redenen zijn voor hun gebruik. Als dergelijke redenen gelden, mag bisoprolol met voorzichtigheid worden gebruikt. Bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen dient de behandeling met bisoprolol te worden gestart aan de laagst mogelijk dosis en de patiënten dienen nauwgezet te worden opgevolgd voor nieuwe symptomen (bijv. dyspnoe, inspanningsintolerantie, hoest).

Bij patiënten met psoriasis of met psoriasis in de anamnese dienen β -blokkers (bijvoorbeeld bisoprolol) alleen te worden gegeven na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

Bij patiënten met een feochromocytoom dient bisoprolol pas te worden toegediend na blokkade van de alfa-receptoren.

Door behandeling met bisoprolol kunnen de symptomen van thyrotoxicose worden gemaskeerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen combinaties:

Alleen van toepassing op chronisch hartfalen:

Klasse I antiarrhythmica (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan gepotentieerd zijn en het negatieve inotrope effect toegenomen.

Van toepassing op alle indicaties:

Calciumantagonisten van het verapamil type en in mindere mate van het diltiazem type: negatieve invloed op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die met een bètablokker behandeld worden kan leiden tot ernstige hypotensie en een atrioventriculair blok.

Centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen, zoals clonidine en andere (bijvoorbeeld methyldopa, moxonidine, rilmenidine): gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen kan hartfalen verergeren door een verlaging van de centrale sympathicus tonus (vermindering van de hartslag en cardiale output, vasodilatatie). Het abrupt staken, met name voorafgaand aan het stoppen met een bètablokker, kan het risico van "rebound" hypertensie verhogen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik in combinatie met:

Geldt alleen voor hypertensie of angina pectoris:

Klasse I-anti-aritmica (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide; lidocaïne, fenytoïne; flecaïnide propafenon): het effect op atrio-ventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt en negatief inotropisch effect kan toenemen.

Van toepassing op alle indicaties

Calciumantagonisten van het dihydropyridine type zoals felodipine en amlodipine: gelijktijdig gebruik kan het risico van hypotensie verhogen en een toename van het risico van een verdere verslechtering van de ventriculaire pompfunctie kan bij patiënten met hartfalen niet worden uitgesloten.

Klasse III antiarrhythmica (bijvoorbeeld amiodaron): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd

kan versterkt worden.

Topische bètablokkers (bv. oogdruppels voor glaucoombehandeling) kunnen de systemische effecten van bisoprolol versterken.

Parasympathicomimetica: gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd en het risico van bradycardie verhogen.

Insuline en orale antidiabetica: versterking van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van β -adrenoreceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.

Anaesthetica: afname van de reflex tachycardie en toename van het risico van hypotensie (voor verdere informatie over algemene anaesthetica zie tevens rubriek 4.4).

Digitalisglycosiden: Vermindering van hartfrequentie, toename van de atrioventriculaire geleidingstijd.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): NSAID's kunnen het hypotensieve effect van bisoprolol verminderen.

β -sympathicomimetica (bijvoorbeeld isoprenaline, dobutamine): de combinatie met bisoprolol kan het effect van beide middelen verminderen.

Sympathicomimetica die zowel de bèta- als alfa-adrenoreceptoren activeren (bijvoorbeeld noradrenaline, adrenaline): de combinatie met bisoprolol kan de alfa-adrenoreceptor gemedieerde vasoconstrictieve effecten van deze middelen die leiden tot bloeddrukstijging en verergering van claudicatio intermittens demaskeren. Er wordt aangenomen dat dergelijke interacties waarschijnlijker zijn met niet-selectieve bètablokkers.

Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva en andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende potentie (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico van hypotensie verhogen.

Combinaties waarmee rekening dient te worden gehouden:

Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie.

Mono-amine-oxidase remmers (met uitzondering van MAO-B remmers): versterkt hypotensief effect van bètablokkers, maar ook het risico van hypertensieve crisis.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke gevolgen kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen β -adrenoreceptorblokkers de doorbloeding van de placenta, wat in verband is gebracht met groeivertraging, intra-uteriene dood, abortus of voortijdige bevalling. Bijwerkingen (bijvoorbeeld hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en het pasgeboren kind. Indien behandeling met β -adrenoreceptorblokkers noodzakelijk is, dan hebben β_1 -selectieve adrenoreceptorblokkers de voorkeur.

Bisoprolol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, behalve als het onmiskenbaar noodzakelijk is. Als behandeling met bisoprolol noodzakelijk geacht wordt, dienen de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus gecontroleerd te worden. Als er schadelijke gevolgen voor de zwangerschap of de foetus optreden, dient een alternatieve behandeling overwogen te worden. Het pasgeboren kind dient strikt gecontroleerd te worden. Over het algemeen zijn symptomen van hypoglykemie en bradycardie binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is dan ook niet aan te raden borstvoeding te geven tijdens het gebruik van bisoprolol.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Tijdens een onderzoek bij patiënten met coronaire hartaandoeningen had bisoprolol geen nadelige invloed op de rijprestaties. Door individuele variatie in reacties op het geneesmiddel kan echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken nadelig beïnvloed worden. Dit dient met name overwogen te worden bij de start van de behandeling en bij wijzigingen van medicatie, als ook in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de frequentiebenamingen die hieronder worden gebruikt:

Ze~~er~~ vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Ze~~er~~ zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Psychische stoornissen:

Soms: slaapstoornissen, depressie

Zelden: nachtmerries, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid*, hoofdpijn*

Zelden: verlies van bewustzijn.

Oogaandoeningen:

Zelden: verminderd traanvocht (rekening mee houden als contactlenzen worden gedragen)

Ze~~er~~ zelden: conjunctivitis.

Evenwichtsorgaandoeningen:

Zelden: gehoorverslechtering.

Hartaandoeningen:

Ze~~er~~ vaak: bradycardie (bij patiënten met chronisch hartfalen).

Vaak: verergering van reeds bestaand hartfalen (bij patiënten met chronisch hartfalen) Soms:

AV-geleidingsstoornissen, verergering van reeds bestaand hartfalen (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris); bradycardie (bij patiënten met hypertensie en angina pectoris).

Bloedvataandoeningen:

Vaak: gevoel van koude of gevoelloze extremiteiten, hypotensie vooral bij patiënten met hartfalen.

Soms: orthostatische hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: bronchospasmen bij patiënten met bronchiale astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegklachten.

Zelden: allergische rhinitis.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree, constipatie.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis.

Huid-en onderhuidaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheidsreacties (pruritus, opvliegers, huiduitslag en angio-oedeem).

Zeer zelden: β -blokkers kunnen psoriasis tweegbrengen of verergeren of op psoriasis gelijkende huiduitslag induceren, alopecia.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Soms: spierzwakte en -krampen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: erectiele dysfunctie.

Algemenaandoeningen:

Vaak: asthenie (bij patiënten met chronisch hartfalen), vermoeidheid*

Soms: asthenie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris)

Onderzoeken:

Zelden: verhoogde triglyceriden, verhoogde leverenzymen (ALAT, ASAT).

Alleen van toepassing op hypertensie of angina pectoris

* Deze symptomen komen vooral in het begin van de therapie voor. Ze zijn over het algemeen mild en verdwijnen meestal binnen 1 - 2 weken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou.

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest bekende tekenen die te verwachten zijn bij overdosering van een β -blokker zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Tot op heden zijn enkele gevallen van overdosering met bisoprolol gemeld bij patiënten die leden aan hypertensie en/of coronaire hartaandoeningen waarbij bradycardie en/of hypotensie geconstateerd werden; alle patiënten herstelden. Er bestaat een grote interindividuele variatie in de gevoeligheid voor één enkele hoge dosis bisoprolol, patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig.

Management

Als zich een overdosering voordoet dient de bisoprololbehandeling te worden gestaakt en dient voor ondersteunende en symptomatische behandeling te worden gezorgd.

Gebaseerd op de te verwachte farmacologische werking en aanbevelingen voor andere β -blokkers moeten, indien klinisch gerechtvaardigd, de volgende algemene maatregelen worden overwogen.

Bradycardie: dien intraveneus atropine toe. Als de respons onvoldoende is, kan isoprenaline of een ander middel met positieve chronotrope eigenschappen voorzichtig gegeven worden. Onder bepaalde omstandigheden kan het transveneus plaatsen van een pacemaker noodzakelijk zijn.

Hypotensie: intraveneuze vloeistoffen en vasopressoren dienen toegediend te worden. Intraveneus glucagon kan nuttig zijn.

AV-block (tweede- of derdegraads): patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd en behandeld te worden met een isoprenaline-infuus of met een transveneus geplaatste hartpacemaker.

Acute verergering van hartfalen: dien i.v. diuretica, inotrope middelen, vasodilatoire middelen toe.

Bronchospasmen: dien bronchodilatoire therapie toe, zoals isoprenaline, β_2 -sympathicomimetica en/of aminofylline.

Hypoglykemie: dien i.v. glucose toe.

Beperkte gegevens suggereren dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: bèta-blokkers, selectief
ATC-code: C07AB07.

Werkingsmechanisme

Bisoprolol is een hoog β_1 -selectief adrenoceptorblokkerend middel zonder intrinsieke stimulerende en relevante membraanstabilerende werking. Het vertoont slechts lage affiniteit voor zowel de β_2 -receptor in de gladde spieren van de bronchiën en vaten als voor de β_2 -receptoren van de metabole regulering. Daarom is het in het algemeen niet te verwachten dat bisoprolol de luchtwegweerstand en de β_2 -gemedieerde metabole effecten beïnvloedt. De β_1 -selectiviteit van bisoprolol blijft bestaan bij doseringen boven de therapeutische doseringsschaal.

Chronisch hartfalen:

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal werden 2647 patiënten geïnccludeerd in het CIBIS II-onderzoek. 83% (n = 2202) was in NYHA klasse III en 17% (n = 445) in NYHA klasse IV. Ze hadden stabiel symptomatisch systolisch hartfalen (ejectiefraction $\leq 35\%$, gebaseerd op echocardiografie). Totale mortaliteit werd gereduceerd van 17,3% naar 11,8% (relatieve vermindering van 34%). Er werd een vermindering van plotse dood (3,6% vs. 6,3%, relatieve vermindering 44%) geconstateerd, alsmede een verminderd aantal episoden van hartfalen die een ziekenhuisopname vereiste (12% vs. 17,6%, relatieve vermindering 36%). Tenslotte is een significante verbetering van de functionele status volgens de NYHA-classificatie bewezen. Tijdens de initiatie en titratie van bisoprolol werden ziekenhuisopname als gevolg van bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%) en acute decompensatie (4,97%) geconstateerd, maar ze kwamen niet vaker voor dan in de placebogroep (0%, 0,3% en 6,74%). Het aantal fatale en invaliderende infarcten tijdens de studie was 20 in de bisoprolol-groep en 15 in de placebogroep.

In de klinische studie CIBIS III werden 1010 patiënten van 65 jaar en ouder onderzocht die leden aan mild tot matig chronisch hartfalen (CHF; NYHA klasse II of III) en een linkerventrikel ejectie fractie $\leq 35\%$, die nog niet eerder behandeld waren met ACE-remmers, bètablokkers, of angiotensine-receptorblokkers. De patiënten werden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril gedurende 6-24 maanden, na een initiële behandeling van 6 maanden met of bisoprolol of enalapril.

Er was een trend naar het vaker voorkomen van verslechtering van hartfalen wanneer bisoprolol was gebruikt als initiële behandeling. Non-inferioriteit van eerst-bisoprolol ten opzichte van eerst-enalapril werd niet bewezen in de per protocol analyse, alhoewel de twee strategieën voor het starten van de CHF behandeling een gelijkwaardige ratio liet zien van het primair gecombineerd eindpunt dood en ziekenhuisopname bij het einde van de studie (32,4% in de eerst-bisoprolol groep ten opzichte van 33,1% in de eerst-enalapril groep, per protocol populatie). De studie toont aan dat bisoprolol ook gebruikt kan worden bij ouderen met chronisch mild tot matig hartfalen.

Hypertensie en angina pectoris:

Bisoprolol wordt ook toegepast bij de behandeling van hypertensie en angina pectoris. Zoals bij andere Beta-1-blokkers is de methode van het optreden bij hypertensie onduidelijk. Het is echter bekend dat bisoprolol de plasma renine activiteit significant vermindert.

Antianginaal mechanisme: Bisoprolol belemmert door het remmen van de bèta receptoren van het hart het signaal dat wordt gegeven aan sympathische activatie. Dat resulteert in de afname van harts slag en contractiliteit waardoor de zuurstofbehoefte van de hartspier wordt verminderd.

Bij acute toediening bij patiënten met coronaire hartziekten zonder chronisch hartfalen, vermindert bisoprolol de hartfrequentie en het slagvolume en dus het hartminuutvolume en zuurstofverbruik. Bij chronische toediening vermindert de initieel verhoogde perifere weerstand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en Distributie

Bisoprolol wordt geabsorbeerd vanuit het maag-darmstelsel en heeft een biologische beschikbaarheid van ongeveer 90% na orale toediening. De plasma-eiwitbinding van bisoprolol is ongeveer 30%. Het verdelingsvolume is 3,5 l/kg. De totale klaring is ongeveer 15 l/uur.

De plasmahalfwaardetijd van 10 - 12 uur geeft een 24-uurs effect na een eenmaal daagse dosering. Biotransformatie en eliminatie

Biotransformatie en Eliminatie

Bisoprolol wordt op twee manieren uit het lichaam uitgescheiden. 50% wordt door de lever omgezet in inactieve metabolieten en vervolgens uitgescheiden via de nieren. De overige 50% wordt door de nieren in niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden. Aangezien de eliminatie in de nieren en de lever in dezelfde mate plaatsvindt, is een doseringsaanpassing niet vereist voor patiënten met een verminderde leverfunctie of nierinsufficiëntie.

Andere speciale patiënten

Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen (NYHA III) zijn de plasmaspiegels van bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd verlengd vergeleken met gezonde vrijwilligers. De maximale plasmaconcentratie bij steady state is 64 ± 21 ng/ml bij een dagelijkse dosis van 10 mg en de halfwaardetijd bedraagt 17 ± 5 uur.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeniteit.

Zoals andere β -blokkers veroorzaakte bisoprolol bij hoge doses toxiciteit bij de moeder (verminderde voedselinname en verminderd lichaamsgewicht) en bij de embryo/foetus (toegenomen incidentie van resorpties, verminderd geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling), maar bisoprolol was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffsfaat (watervrij)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Crospovidon (Type A)
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Hypromellose 6cP (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bisoprolol AB filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in PA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 14, 20, 28, 30, 56, 60 en 100 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bisoprolol AB 2,5 mg filmomhulde tabletten: BE531733

Bisoprolol AB 5 mg filmomhulde tabletten:	BE531742
Bisoprolol AB 10 mg filmomhulde tabletten:	BE531760

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

29/06/2018 – 16/05/2022.

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 06/2022.

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2022.