

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprolol Aurobindo 1,25 mg, tabletten
Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg, tabletten
Bisoprolol Aurobindo 3,75 mg, tabletten
Bisoprolol Aurobindo 5 mg, tabletten
Bisoprolol Aurobindo 7,5 mg, tabletten
Bisoprolol Aurobindo 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bisoprolol Aurobindo 1,25 mg: Elke tablet bevat 1,25 mg bisoprololfumaraat.
Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg: Elke tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat.
Bisoprolol Aurobindo 3,75 mg: Elke tablet bevat 3,75 mg bisoprololfumaraat.
Bisoprolol Aurobindo 5 mg: Elke tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat.
Bisoprolol Aurobindo 7,5 mg: Elke tablet bevat 7,5 mg bisoprololfumaraat.
Bisoprolol Aurobindo 10 mg: Elke tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat.

Elke 1,25 mg tablet bevat 0,6522 mg natrium.
Elke 2,5 mg tablet bevat 1,3043 mg natrium.
Elke 3,75 mg tablet bevat 1,9564 mg natrium.
Elke 5 mg tablet bevat 2,6086 mg natrium.
Elke 7,5 mg tablet bevat 3,9063 mg natrium.
Elke 10 mg tablet bevat 5,2171 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Bisoprolol Aurobindo 1,25 mg: Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet, "1.25" ingedrukt en glad aan de andere kant.

Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg: Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet, "2" halvering "5" ingedrukt en glad aan de andere kant.

Bisoprolol Aurobindo 3,75 mg: Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet, "3.75" ingedrukt en glad aan de andere kant.

Bisoprolol Aurobindo 5 mg: Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet, "5" ingedrukt aan de linkerkant van de breuklijn en glad aan de andere kant.

Bisoprolol Aurobindo 7,5 mg: Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet met een breuklijn aan één kant.

Bisoprolol Aurobindo 10 mg: Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet, "10" ingedrukt aan de linkerkant van een breuklijn en glad aan de andere kant.

Bisoprolol Aurobindo alleen 5 mg 7,5 mg en 10 mg tabletten: Tabletten kunnen in gelijke helften worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bisoprolol is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

- Behandeling van essentiële hypertensie
- Behandeling van chronische, stabiele angina pectoris
- Behandeling van stabiel chronisch hartfalen met verminderde systolische linker ventriculaire functie als aanvulling op ACE-remmers en diuretica en optioneel hartglycosiden (zie rubriek 5.1 voor aanvullende informatie)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis dient individueel te worden aangepast.

Volwassenen:

Essentiële hypertensie

De dosering dient individueel te worden aangepast. De aanvangsdosis is gewoonlijk eenmaal daags 5 mg. Bij sommige patiënten kan 5 mg per dag voldoende zijn. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis worden verhoogd tot eenmaal daags 10 mg of tot het maximum van eenmaal daags 20 mg. Wanneer bevredigende klinische respons niet met behulp van monotherapie kan worden bereikt, kan een ander antihypertensivum, bijvoorbeeld een diureticum, aan de medicatie worden toegevoegd.

Chronische, stabiele angina pectoris

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 5 mg. Deze dosis kan indien nodig worden verhoogd tot eenmaal daags 10 mg. In exceptionele gevallen kan deze dosering worden verhoogd tot maximaal eenmaal daags 20 mg.

Stabiel chronisch hartfalen

Standaard behandeling van CHF omvat een ACE-remmer (of een angiotensinereceptorblokker in geval van intolerantie voor ACE-remmers), een bèta-blokker, diuretica en indien van toepassing, hartglycosiden. Patiënten dienen bij aanvang van de behandeling met bisoprolol stabiel te zijn (zonder acuut falen).

Het is raadzaam dat de behandelende arts ervaring heeft met de behandeling van chronisch hartfalen.

Tijdelijke verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie kunnen tijdens de titratieperiode en daarna optreden.

Titratiefase

Voor de behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol is een titratiefase nodig.

De behandeling met bisoprolol dient te worden gestart met een geleidelijke opwaartse titratie conform de volgende stappen:

- 1,25 mg eenmaal daags gedurende 1 week, indien goed verdragen verhogen tot
- 2,5 mg eenmaal daags gedurende nog 1 week, indien goed verdragen verhogen tot
- 3,75 mg eenmaal daags gedurende nog 1 week, indien goed verdragen verhogen tot
- 5 mg eenmaal daags gedurende de 4 volgende weken, indien goed verdragen verhogen tot
- 7,5 mg eenmaal daags gedurende de 4 volgende weken, indien goed verdragen verhogen tot
- 10 mg eenmaal daags voor de onderhoudstherapie.

De maximaal aanbevolen dosis is eenmaal daags 10 mg.

Nauwlettend monitoren van vitale functies (hartslag, bloeddruk) en symptomen van verergerend hartfalen wordt geadviseerd tijdens de titratiefase. Symptomen kunnen al binnen de eerste dag na aanvang van de behandeling optreden.

Aanpassing van de behandeling

Wanneer de maximale aanbevolen dosis niet goed wordt verdragen, kan geleidelijk verlaging van de dosis worden overwogen.

In geval van tijdelijke verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie wordt heroverweging van de dosering van de gelijktijdige medicatie aangeraden. Het kan ook nodig zijn de dosis bisoprolol tijdelijk te verlagen of stoppen te overwegen.

Wanneer de patiënt weer stabiel wordt dient de herintroductie en/of opwaartse titratie van bisoprolol altijd te worden overwogen.

Wanneer stoppen wordt overwogen wordt een geleidelijke dosisverlaging aanbevolen, daar abrupte terugtrekking kan leiden tot acute verslechtering van de conditie van de patiënt.

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

Patiënten met 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 kan het gebruik ervan bij pediatrische patiënten niet worden aanbevolen.

Wijze van toediening:

Bisoprololtabletten moeten in de ochtend worden ingenomen en kunnen met voedsel worden ingenomen. Ze dienen met vloeistof te worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- acuut hartfalen of gedurende episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope therapie vereist is
- cardiogene shock
- tweede of derdegraads AV-blok
- sick-sinussyndroom
- sinoatriaal blok
- symptomatische bradycardie
- symptomatische hypotensie
- ernstige astmatische bronchitis
- ernstige vormen van perifere arteriële occlusieve ziekte of ernstige vormen van het syndroom van Raynaud,
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)

- metabole acidose

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol dient te worden geïnitieerd met een speciale titratiefase.

Voornamelijk bij patiënten met ischemische hartziekte moet de behandeling met bisoprolol niet abrupt worden gestopt, tenzij duidelijk geïndiceerd, omdat dit kan leiden tot voorbijgaande verergering van hartfalen.

Bij de start en de stopzetting van de behandeling met bisoprolol is een regelmatige controle noodzakelijk.

Er is geen therapeutische ervaring met behandeling met bisoprolol bij hartfalen bij patiënten met de volgende ziekten en aandoeningen:

- insulineafhankelijke diabetes mellitus (type I)
- ernstige nierfunctiestoornis
- ernstige leverfunctiestoornis
- restrictieve cardiomyopathie
- congenitale hartziekte
- hemodynamisch significante organische klepziekte
- myocardinfarct binnen 3 maanden.

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van bisoprolol bij:

- bronchospasme (astmatische bronchitis, obstructieve luchtwegziekten)
- diabetes mellitus met grote schommelingen in bloedglucosewaarden. Symptomen van hypoglykemie kunnen worden gemaskeerd
- streng dieet houden
- lopende desensibilisatiebehandeling. Zoals met andere bètablokkers kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties verhogen. Behandeling met epinefrine kan mogelijk niet altijd het verwachte therapeutische effect hebben
- eerstegraads AV-blok
- Prinzmetal angina: er zijn gevallen van coronaire vaatspasme 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 ziekte. Met name bij het starten van de behandeling kan verergering van symptomen optreden.
- algehele anesthesie

Bij patiënten die algehele anesthesie ondergaan vermindert bètablokkering de incidentie van aritmieën en myocardiale ischemie tijdens inductie en intubatie en de postoperatieve periode. Thans wordt aanbevolen de instandhouding bètablokkering perioperatief te handhaven. De anesthesist moet op de hoogte zijn van bètablokkering in verband met de mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen, hetgeen resulteert in bradyaritmieën, vermindering van de reflextachycardie en het verminderde reflexvermogen om te compenseren voor bloedverlies. Wanneer het noodzakelijk wordt geacht de behandeling met bètablokkers vóór de chirurgische ingreep te staken, dient dit geleidelijk te worden gedaan en ongeveer 48 uur vóór anesthesie voltooid te zijn.

Combinatie van bisoprolol met calciumantagonisten van het verapamil- of diltiazemtype, met Klasse I antiaritmica en met centraal werkende antihypertensiva wordt over het algemeen niet aanbevolen, voor bijzonderheden zie rubriek 4.5.

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 Aurobindo met voorzichtigheid gebruikt worden. Bij patiënten met een obstructieve longaandoening moet de behandeling met bisoprolol bij de laagst mogelijke dosis beginnen en moeten de patiënten nauwlettend in het oog gehouden worden voor nieuwe symptomen (bv. dyspnoe, intolerantie voor lichaamsinspanning, hoest). Bij astmatische bronchitis of andere chronische obstructieve longziekten die symptomen kunnen veroorzaken, dient gelijktijdig bronchodilaterende behandeling te worden gegeven. Soms kan zich bij patiënten met astma een verhoging van de luchtwegweerstand voordoen, daarom moet de dosis bèta-2-stimulantia mogelijk worden verhoogd.

Patiënten met psoriasis of met een voorgeschiedenis van psoriasis dienen alleen bètablokkers (bijv. bisoprolol) te ontvangen na zorgvuldige overweging van de voordelen tegen de risico's.

Bij patiënten met feochromocytoom mag bisoprolol pas na alfa-receptorblokkering worden toegediend.

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-aanbevolen combinaties:

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.

- Klasse-I antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): Effect op atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt en het negatieve inotrope effect worden verhoogd.
- Centraal werkende antihypertensiva, zoals clonidine, en andere (bijv. methyldopa, moxonidine, rilmenidine): Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kunnen hartfalen verergeren door een daling in de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartslag en het hartminuutvolume, vasodilatatie). Abrupte onttrekking, met name indien voorafgaand aan het staken van bètablokkers, kan het risico van 'rebound-hypertensie' verhogen.

Combinaties waarmee men voorzichtig moet zijn:

- Calciumantagonisten zoals dihydropyridinederivaten met negatief inotroop effect (bijv. amlodipine, felodipine en nifedipine). Nifedipine verlaagt myocardiale contractiliteit door het beïnvloeden van de hoeveelheid calcium. Het gelijktijdige gebruik ervan bij patiënten die behandeling met bètablokkers ontvangen kan het risico op hypotensie verhogen en de ventriculaire pompfunctie met mogelijke ontwikkeling van hartfalen bij patiënten met latente hartinsufficiëntie verlagen. De negatieve inotropie van nifedipine kan hartfalen veroorzaken of verergeren.
- Klasse-III antiaritmica (bijv. amiodaron): Het effect op atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt.
- Topische bètablokkers (bijv. oogdruppels voor behandeling van glaucoom) kunnen bijdragen aan de systemische effecten van bisoprolol.

- Parasympathicomimetica: Gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd en het risico van bradycardie verhogen.
- Insuline en orale antidiabetica: Verhoging van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkering van bèta-adrenoceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.
- Anesthetica: Vermindering van de reflaxtachycardie en verhoging van het risico van hypotensie (voor verdere informatie over algehele anesthesie zie ook rubriek 4.4).
- Digitalisglycosiden: vermindering van hartfrequentie, toename van de atrioventriculaire geleidingstijd.
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): NSAID's kunnen het hypotensieve effect van bisoprolol verminderen.
- Bèta-sympathicomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine): 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 exacerbatie van claudicatio intermittens demaskeren. Er wordt aangenomen dat dergelijke interacties waarschijnlijker zijn met niet-selectieve bètablokkers.
- Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva evenals met andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagend potentieel (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazinen) kan het risico van hypotensie verhogen.

Te overwegen combinaties:

- Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie.
- Monoamine-oxidaseremmers (behalve MAO-B-remmers): Verhoogd hypotensief effect van de bètablokkers maar ook een risico van hypertensieve crisis.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mogelijke bijwerkingen op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap:

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke effecten kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen bèta-adrenoceptorblokkers placentaire perfusie, die in verband is gebracht met groei-achterstand, intra-uterien overlijden, abortus of een voortijdige bevalling. Nadelige effecten (bijv. hypoglykemie, bradycardie) kunnen bij de foetus en de pasgeboren baby optreden. Wanneer behandeling met bèta-adrenoceptorblokkers nodig is, genieten bèta₁-selectieve adrenoceptorblokkers de voorkeur.

Tenzij strikt noodzakelijk, dient bisoprolol niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt. Wanneer behandeling met bisoprolol wordt gezien als noodzakelijk, dienen de uteroplacentaire bloedstroming en de groei van de foetus gemonitord te worden. In geval van schadelijke effecten op zwangerschap of de foetus dient alternatieve behandeling te worden overwogen. De pasgeboren baby moet nauwlettend worden gemonitord. Symptomen van hypoglykemie en bradycardie zijn over het algemeen binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bisoprololfumaraat veroorzaakte in hoge doses maternale en embryo/foetale toxiciteit maar was niet teratogeen.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom wordt borstvoeding afgeraden tijdens toediening van bisoprolol.

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

In een onderzoek met patiënten met coronaire hartziekte was bisoprolol niet van invloed op de rijvaardigheid. In verband met individuele variaties in reacties op het geneesmiddel, kan het vermogen een voertuig te besturen of machines te bedienen echter worden aangetast. Dit dient met name te worden overwogen bij het begin van de behandeling en na medicatieverandering, evenals in verband met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De frequentieclassering van bijwerkingen is de volgende:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan- klassen volgens gegevensbank MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Psychische stoornissen			slaapstoornissen, depressie	nachtmerries, hallucinaties.	
Zenuwstelsel- aandoeningen		duizeligheid, hoofdpijn		syncope	
Oogaandoeningen				verminderd traanvocht (rekening mee houden als de patiënt contactlenzen draagt).	conjunctivitis.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				gehoorstoornissen .	
Hartaandoeningen	bradycardie.	verergering van hartfalen.	AV- geleidingsstoornis- sen.		

Bloedvat-aandoeningen		koude of gevoelloze extremiteiten, hypotensie	orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			bronchospasmen bij patiënten met bronchiale astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegklachten	allergische rhinitis.	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree, constipatie.			
Lever- en galaandoeningen				hepatitis.	
Huid- en onderhuid-aandoeningen				overgevoelighedsreacties (pruritus, opvliegers, rash en angio-oedeem).	alopecia. Bèta-blokkers kunnen psoriasis uitlokken of verergeren of op psoriasis gelijkende rash induceren
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			spierzwakte en -krampen.		
Voortplantingsstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				erectiele dysfunctie.	
Algemene aandoeningen		asthenie, vermoeidheid.			
Onderzoeken				verhoogde triglyceriden, verhoogde leverenzymen (ALAT, ASAT).	

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

Bij overdosering (bijv. dagelijkse dosis van 15 mg in plaats van 7,5 mg) zijn derdegraads AV-blok, bradycardie en duizeligheid gemeld. De vaakst voorkomende tekenen die worden verwacht bij een overdosering van een bètablokker zijn over het algemeen bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Tot nu toe zijn een paar gevallen van overdosering (maximum: 2000 mg) met bisoprolol gemeld bij patiënten die lijden aan hypertensie en / of coronaire hartziekte die bradycardie en/of hypotensie vertoonden: alle patiënten zijn hersteld. Er is een brede interindividuele variatie in gevoeligheid voor één enkele hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig. Daarom is het verplicht de behandeling van deze patiënten aan te vangen met een geleidelijke opwaartse titratie conform het in rubriek 4.2 gegeven schema.

Management

Over het algemeen moet men bij overdosering stoppen met de behandeling met bisoprolol en dient ondersteunende en symptomatische behandeling te worden gegeven.

Op basis van de verwachte farmacologische stappen en aanbevelingen voor andere bètablokkers kunnen de volgende algemene maatregelen worden overwogen wanneer dit klinisch gerechtvaardigd is.

Bradycardie: Dien intraveneus atropine toe. Wanneer de respons inadequaet is kan voorzichtig isoprenaline of een ander middel met positieve chronotrope eigenschappen worden gegeven. Onder bepaalde omstandigheden kan transveneuze pacemakerinsertie nodig zijn.

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

AV-blok (tweede- of derdegraads): Patiënten dienen zorgvuldig gemonitord en behandeld te worden met isoprenaline-infusie of er moet transveneus een hartpacemaker geplaatst worden.

Acute verslechtering van hartfalen: Diuretica, inotropica, vasodilantia i.v. toedienen.

Bronchospasme: Toediening van bronchodilatoren zoals isoprenaline, bèta-2-sympathicomimetica en/of aminofylline.

Hypoglykemie: Glucose i.v. toedienen.

Beperkte gegevens geven aan dat bisoprolol nauwelijks gedialyseerd kan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve bètablokkers

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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal werden 2647 patiënten geïncludeerd 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 < 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%). Ten slotte 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 totale studieperiode was 20 in de bisoprolol-groep en 15 in de placebogroep.

De CIBIS III trial onderzocht 1010 patiënten in de leeftijd van ≥ 65 jaar met mild tot matig chronisch hartfalen (CHF; NYHA-klasse II of III) en linker ventriculaire ejectiefraction ≤ 35 %, die niet eerder werden behandeld met ACE-remmers, bètablokkers of angiotensinereceptorblokkers. Patiënten werden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril gedurende 6 tot 24 maanden na een eerste behandeling gedurende 6 maanden met hetzij bisoprolol of enalapril. Er was een trend in de richting van hogere frequentie van verslechtering van chronisch hartfalen wanneer bisoprolol werd gebruikt als de behandeling gedurende de eerste 6 maanden. Niet-inferioriteit van een eerst behandeling met bisoprolol versus een eerste behandeling met enalapril werd niet bewezen in de per-protocol analyse, hoewel de twee strategieën voor het initiëren van de CHF-behandeling een soortgelijk percentage toonde van het primaire gecombineerde eindpunt overlijden en ziekenhuisopname aan het einde van het onderzoek (32,4 % in de bisoprolol-eerst groep vs. 33,1 % in de enalapril-eerst groep, per-protocol populatie). Het onderzoek toont aan dat bisoprolol ook kan worden gebruikt bij oudere patiënten met chronisch hartfalen met milde tot matige ziekte.

Bisoprolol wordt ook gebruikt voor de behandeling van hypertensie en angina.

Bij acute toediening bij patiënten met coronaire hartziekte zonder chronisch hartfalen verlaagt bisoprolol de hartslag en het slagvolume en daardoor het hartminuutvolume en het zuurstofverbruik. Bij chronische toediening daalt de aanvankelijk verhoogde perifere weerstand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bisoprolol wordt geabsorbeerd en heeft een biologische beschikbaarheid van ongeveer 90 % na orale toediening.

Distributie

Het distributievolume is 3,5 l/kg. De plasmaproteïnebinding van bisoprolol is ongeveer 30 %.

Biotransformatie en eliminatie

Bisoprolol wordt via twee routes uit het lichaam uitgescheiden. 50 % wordt door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten die vervolgens door de nieren worden uitgescheiden. De resterende 50 % wordt in niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden door de nieren. De totale klaring is ongeveer 15 l/u. De halfwaardetijd in plasma van 10-12 uur geeft een effect van 24 uur na eenmaal daagse dosering.

Lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en leeftijdsafhankelijk.

Speciale patiënten

Daar de eliminatie in dezelfde mate plaatsvindt in de nieren en de lever is een dosisaanpassing niet nodig voor patiënten met leverfunctiestoornis of nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen en met lever- of nierfunctiestoornis is niet onderzocht.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeniciteit. Zoals andere bètablokkers, veroorzaakte bisoprololfumaraat maternale (verminderde voedselopname en verminderd lichaamsgewicht) en embryo/foetale toxiciteit (verhoogde incidentie van resorptie, lager geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling) bij hoge doses maar was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Croscarmellose natrium
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte PVC/PVDC 250/60 of PVC/PCTFE (witte opake, 191µ/76µ) – blisterverpakkingen, afgesloten met 20 µm aluminiumfoliën.

Verpakkingen van 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90 en 100 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bisoprolol Aurobindo 1,25 mg (PVC/PCTFE): BE458915

Bisoprolol Aurobindo 1,25 mg (PVC/PVDC): BE458924

Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg (PVC/PCTFE): BE458933

Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg (PVC/PVDC): BE458942

Bisoprolol Aurobindo 3,75 mg (PVC/PCTFE): BE458951

Bisoprolol Aurobindo 3,75 mg (PVC/PVDC): BE458960

Bisoprolol Aurobindo 5 mg (PVC/PCTFE): BE458977

Bisoprolol Aurobindo 5 mg (PVC/PVDC): BE458986

Bisoprolol Aurobindo 7,5 mg (PVC/PCTFE): BE459004

Bisoprolol Aurobindo 7,5 mg (PVC/PVDC): BE459013

Bisoprolol Aurobindo 10 mg (PVC/PCTFE): BE459022

Bisoprolol Aurobindo 10 mg (PVC/PVDC): BE459031

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/2014

Datum van laatste verlenging: 06/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2022.

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2022.