

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprolol EG 5 mg tabletten
Bisoprolol EG 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bisoprolol EG 5 mg tabletten:

Elke tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 136 mg lactosemonohydraat.

Bisoprolol EG 10 mg tabletten:

Elke tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat.
Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 131 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Bisoprolol EG 5 mg tabletten:

De tabletten zijn lichtgeel gevlekt, rond en plat met schuine rand en bevatten de volgende identificatiegegevens: BI centraal boven de breukstreep en 5 eronder. De tabletten kunnen gedeeld worden in gelijke helften.

Bisoprolol EG 10 mg tabletten:

De tabletten zijn beige gevlekt, rond en plat met schuine rand en bevatten volgende identificatiegegevens: BI centraal boven de breukstreep en 10 eronder. De tabletten kunnen gedeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie.
Chronische stabiele angina pectoris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering moet individueel aangepast worden. Men raadt aan de behandeling te beginnen met de laagst mogelijke dosis. Bij sommige patiënten kan 5 mg per dag voldoende zijn. De gebruikelijke dosis bedraagt 10 mg eenmaal daags met een aanbevolen maximale dosis van 20 mg per dag.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen is er normaal geen doseringsaanpassing vereist. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 20 ml/min.) bedraagt de maximale dosis 10 mg eenmaal daags. Deze dosis kan eventueel gedeeld worden in twee helften.

Ervaring met het gebruik van bisoprolol bij nierdialysepatiënten is beperkt; er zijn echter geen aanwijzingen dat het doseringsschema veranderd moet worden.

Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen is er normaal geen doseringsaanpassing vereist. Een aanpassing van de dosering is niet vereist. De patiënt dient wel van nabij gevolgd te worden.

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen mag de dagelijkse dosering van 10 mg bisoprolol niet overschreden worden.

Bejaarden:

Een aanpassing van de dosering is normaal niet vereist. Men raadt aan te beginnen met de laagst mogelijke dosis.

Pediatrische patiënten :

Er is geen ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel bij pediatrische patiënten. Het gebruik ervan bij pediatrische patiënten kan dan ook niet aanbevolen worden.

Duur van de behandeling

De behandeling met bisoprolol is over het algemeen van lange duur. De behandeling mag niet plots stopgezet worden, aangezien dit kan leiden tot een voorbijgaande verergering van de toestand (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). De dosis moet geleidelijk afgebouwd worden door wekelijkse halvingen van de dosis.

Wijze van toediening

Bisoprolol EG 5 mg en 10 mg tabletten zijn bestemd voor orale toediening. De tabletten dienen 's ochtends ingenomen te worden met voldoende vloeistof (bijv. één glas water). De tabletten kunnen met een maaltijd ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

Bisoprolol dient niet gebruikt te worden bij patiënten met:

- acuut hartfalen of gedurende episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope therapie vereist is
- cardiogene shock
- tweede- of derdegraads AV-blok (zonder pacemaker)
- sick sinus syndroom
- sinoatriaal blok
- symptomatische bradycardie
- symptomatische hypotensie
- ernstig bronchiaal astma of ernstige chronische obstructieve longaandoening
- ernstige vormen van perifere arteriële occlusieve aandoening of de ziekte van Raynaud
- onbehandeld feochromocytoom (zie 4.4).
- metabole acidose

Bisoprolol is gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor bisoprolol of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Vooraf bij patiënten met ischemische hartziekten mag het staken van de behandeling met bisoprolol niet plotseling gebeuren, tenzij dit duidelijk geïndiceerd is, omdat dit kan leiden tot tijdelijke verslechtering van de hartaandoening (zie rubriek 4.2).

Voorzorgen

Bisoprolol dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hypertensie of angina pectoris en daarmee gepaard gaand hartfalen.

Bisoprolol dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij:

- diabetes mellitus met sterke schommelingen in bloedglucosewaarden. Symptomen van hypoglykemie (bijv. tachycardie, palpitations of zweten) kunnen gemaskeerd worden.
- streng vasten
- lopende desensibilisatietherapie. Zoals andere bètablokkers, kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen versterken en anafylactische reacties verergeren. Een behandeling met adrenaline geeft niet altijd het gewenste therapeutische effect
- eerstegraads AV-blok
- Prinzmetalangina
- perifere arteriële occlusieve aandoening. De klachten kunnen verergeren, vooral in het begin van de behandeling.

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

De symptomen van thyreotoxicose kunnen gemaskeerd worden door de behandeling met bisoprolol.

Bij patiënten met feochromocytoom mag bisoprolol pas toegediend worden na blokkade van de α -receptoren.

Bij patiënten die algemene anesthesie ondergaan vermindert de bètablokkade de incidentie van aritmie en myocardiale ischemie gedurende de inductie en intubatie, en gedurende de postoperatieve periode. Tegenwoordig wordt aanbevolen de bètablokkade perioperatief voort te zetten. De anesthesist moet worden geïnformeerd over de bètablokkade wegens de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen, resulterend in bradyaritmieën, verzwakking van de reflaxtachycardie en een verminderde reflex om bloedverlies te compenseren. Indien het noodzakelijk wordt geacht de bètablokkerende therapie te beëindigen voorafgaand aan de chirurgie, dan moet dit geleidelijk gebeuren en ongeveer 48 uur voor de anesthesie voltooid zijn.

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 EG gebruikt worden, zij het met de nodige voorzichtigheid. Bij bronchiaal astma of andere chronische obstructieve luchtwegaandoeningen die symptomen kunnen veroorzaken, wordt concomitante bronchodilaterende therapie aanbevolen. Incidenteel kan een toename van de luchtwegweerstand optreden bij patiënten met astma, waardoor de dosering van β_2 -stimulantia mogelijk verhoogd moet worden.

Lactose: dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- **Combinaties die afgeraden worden**

Calciumantagonisten van het verapamiltype en in mindere mate van het diltiazemtype:

Negatieve invloed op contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten met bètablokkers kan leiden tot uitgesproken hypotensie en atrioventriculaire blokkade.

Centraal werkende antihypertensiva (bijv. clonidine, methyldopa, moxonidine, rilmenidine):

Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan de centrale sympathische tonus verder verlagen en daardoor leiden tot vermindering van hartritme en hartgeleiding en tot vasodilatatie. Plots stoppen van de behandeling, vooral voorafgaand aan het stoppen van de behandeling met een bètablokker, kan het risico op “rebound hypertensie” verhogen.

- **Combinaties die voorzichtigheid vereisen**

Klasse I-antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon):

Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden en het negatieve inotrope effect toenemen.

Calciumantagonisten van het dihydropyridinetype (bijv. felodipine en amlodipine):

Gelijktijdig gebruik verhoogt mogelijk het risico op hypotensie en een toename van het risico op een verdere achteruitgang van de ventriculaire pompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet uitgesloten worden.

Klasse III-antiaritmica (bijv. amiodaron):

Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden.

Parasympathicomimetische geneesmiddelen:

Gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd en het risico op bradycardie doen toenemen.

Topische bètablokkers (bijv. oogdruppels bij glaucoombehandeling) kunnen het systemische effect van bisoprolol versterken.

Insuline en orale antidiabetica:

Toename van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van de β -adrenoreceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.

Anesthetica:

Vermindering van de reflextachycardie en toename van het risico op hypotensie (voor meer informatie over algemene anesthesie, zie rubriek 4.4).

Digitalisglycosiden:

Toename van atrioventriculaire geleidingstijd, vermindering van de hartslag.

Niet-Steroïdale Anti-Inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's):

NSAID's kunnen het hypotensieve effect van bisoprolol verminderen.

Bètasymphaticomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine):

Combinatie met bisoprolol kan de effecten van beide geneesmiddelen verminderen.

Symphaticomimetica die zowel bèta- als alfa-adrenoreceptoren activeren (bijv. noradrenaline, adrenaline):

Combinatie met bisoprolol kan het alfa-adrenoreceptorgemedieerde vasoconstrictie-effect opheffen van deze middelen waardoor de bloeddruk stijgt en claudicatio intermittens toeneemt. Deze wisselwerkingen worden geacht eerder voor te komen bij non-selectieve bètablokkers.

Door gelijktijdig gebruik met antihypertensieve middelen of andere geneesmiddelen met een bloeddrukverlagende werking (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico op hypotensie toenemen.

- **Combinaties die goed overwogen dienen te worden**

Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie

Monoamineoxidaseremmers (behalve MAO-B-remmers): versterkt hypotensief effect van de bètablokkers maar ook risico op een hypertensieve crisis.

Rifampicine: Een lichte daling van de halfwaardetijd van bisoprolol is mogelijk door inductie van leverenzymen die geneesmiddelen metaboliseren. Over het algemeen is geen aanpassing van de dosering nodig.

Ergotamine derivaten: Verergering van de perifere circulatiestoornissen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen data beschikbaar over mogelijke effecten van bisoprolol op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke gevolgen kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen β -adrenoceptorblokkers de doorbloeding van de placenta, wat in verband gebracht werd met groeivertraging, intra-uterien overlijden, abortus of voortijdige bevalling. Bijwerkingen (bijv. hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en het pasgeboren kind. Indien behandeling met β -adrenoceptorblokkers nodig is, verdienen β 1-adrenoceptorblokkers de voorkeur.

Bisoprolol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Indien een behandeling nodig geacht wordt, is controle van de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus aanbevolen. Als er schadelijke gevolgen voor de zwangerschap of de foetus optreden, is het overwegen van een alternatieve behandeling aanbevolen. Het pasgeboren kind dient van nabij gevolgd te worden. Over het algemeen zijn symptomen van hypoglykemie en bradycardie te verwachten binnen de eerste drie dagen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van bisoprolol in de moedermelk of over de veiligheid van blootstelling aan bisoprolol bij kinderen. Het is dan ook niet aan te raden borstvoeding te geven tijdens het gebruik van bisoprolol.

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

Tijdens een onderzoek van patiënten met coronaire hartaandoeningen had bisoprolol geen nadelige invloed op de rijprestaties. Echter, afhankelijk van de individuele reactie van de patiënt op de behandeling kan een effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen niet uitgesloten worden. Dit

is vooral van belang in het begin van de behandeling, bij wijziging van de dosering of in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak ($\geq 10\%$), vaak ($\geq 1\%$ en $< 10\%$), soms ($\geq 0,1\%$ en $< 1\%$), zelden ($\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$), zeer zelden ($< 0,01\%$).

Onderzoeken

Zelden: verhoogde triglyceriden, toename van de leverenzymen (ALAT, ASAT)

Hartaandoeningen

Soms: stoornissen in de AV-geleiding; verergering van bestaand hartfalen (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris); bradycardie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid*, hoofdpijn*

Zelden: syncope

Oogaandoeningen

Zelden: verminderd traanvocht (van belang bij patiënten die lenzen gebruiken)

Zeer zelden: conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: gehoorstoornissen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: bronchospasme bij patiënten met bronchiaal astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegaandoeningen

Zelden: allergische rhinitis

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken, diarree, constipatie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties zoals jeuk, opvliegers, rash

Zeer zelden: alopecia. Bètablokkers kunnen psoriasis veroorzaken of verergeren, of psoriasisachtige rash induceren.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: spierzwakte, spierkrampen

Bloedvataandoeningen

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

Algemene aandoeningen

Vaak: vermoeidheid*

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

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: potentiële stoornissen

Psychische stoornissen

Soms: depressie, slaapstoornissen

Zelden: nachtmerries, hallucinaties

*Deze symptomen treden vooral op in het begin van de behandeling. Over het algemeen zijn ze licht van aard en verdwijnen ze 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 de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

De meest voorkomende symptomen die te verwachten zijn bij een overdosis met een bètablokker zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Er is beperkte ervaring met overdosering van bisoprolol, slechts enkele gevallen van overdosering met bisoprolol werden gemeld. Bradycardie en/of hypotensie werden gemeld. Alle patiënten herstelden. Er is een brede interindividuele variatie in de gevoeligheid voor een enkele hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk erg gevoelig.

Over het algemeen wordt aanbevolen bij een overdosis de behandeling met bisoprolol te staken en ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling te starten.

Op basis van de verwachte farmacologische werkingen en aanbevelingen voor andere bètablokkers, kunnen de volgende algemene maatregelen overwogen worden indien klinisch gerechtvaardigd.

Bradycardie: Intraveneus atropine toedienen. Indien de respons onvoldoende is, kan isoprenaline of een ander middel met positief chronotrope eigenschappen voorzichtig worden toegediend. Onder sommige omstandigheden kan plaatsing van een transveneuze pacemaker nodig zijn.

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

AV-blok (tweede- of derdegraads): Patiënten dienen zorgvuldig opgevolgd te worden en behandeld met een isoprenaline-infusie of plaatsing van een tijdelijke pacemaker.

Acute verslechtering van hartfalen: Toedienen van i.v.-diuretica, inotrope middelen, vasodilaterende middelen.

Bronchospasme: Toedienen van bronchodilaterende therapie zoals isoprenaline, β_2 -sympathicomimetica en/of aminofylline.

Hypoglykemie: Toedienen van i.v.-glucose.

Beperkte gegevens tonen aan dat bisoprolol nauwelijks te dialyseren is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve β_1 -blokkers, ATC-code: C07AB07

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

Bisoprolol heeft geen uitgesproken negatief inotroop effect. Zoals bij andere β_1 -blokkers is het werkingsmechanisme bij hypertensie onduidelijk maar het is bekend dat bisoprolol de plasmarenineactiviteit aanzienlijk onderdrukt.

Bij acute toediening bij patiënten met coronaire hartziekten zonder chronisch hartfalen, vermindert bisoprololfumaraat de hartfrequentie en het slagvolume en dus het hartminuutvolume en zuurstofverbruik. Bij chronische toediening wordt de initieel verhoogde perifere weerstand verlaagd. Kortom, bisoprolol is effectief in het elimineren en verminderen van de symptomen.

Bisoprolol vermindert de sympathico-adrenerge respons door blokkade van de β -receptoren in het hart. Dit veroorzaakt een vermindering in hartslag en contractiliteit, met als gevolg een verminderde myocardiale zuurstofconsumptie, wat het gewenste effect is bij angina pectoris met onderliggende coronaire hartziekte.

Gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met hypertensie of coronaire hartziekte hebben aangetoond dat het effect van 10 mg bisoprolol per dag vergelijkbaar is met dat van 100 mg atenolol of 100 mg metoprolol per dag.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bisoprolol wordt bijna volledig geabsorbeerd uit het spijsverteringskanaal. Samen met het zeer beperkte first pass-effect in de lever, resulteert dit in een hoge biologische beschikbaarheid van ongeveer 90%. De plasma-eiwitbinding van bisoprolol bedraagt ongeveer 30 %. Het distributievolume bedraagt 3,5 l/kg. De totale klaring is ongeveer 15 l/u.

Bisoprolol wordt op twee manieren door het lichaam geëlimineerd: 50% wordt door de lever omgezet in inactieve metabolieten die vervolgens via de nieren uitgescheiden worden. De resterende 50 % wordt door de nieren in niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden. Aangezien de eliminatie in gelijke mate plaatsvindt door de nieren en de lever, is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met leverfunctiestoornissen of nierinsufficiëntie.

Bisoprolol bereikt het maximale effect 3-4 uur na orale toediening. De plasma eliminatiehalfwaardetijd van 10-12 uur biedt 24 uur effect na een eenmaal daagse dosering.

Het maximale bloeddrukverlagende effect van bisoprolol is over het algemeen bereikt na 2 weken.

De kinetiek van bisoprolol is lineair en leeftijdsonafhankelijk.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische 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 carcinogeen potentieel. Zoals andere bètablokkers veroorzaakte bisoprolol bij hoge doses toxiciteit bij de moeder (verminderde voedselinname en verminderd lichaamsgewicht) en bij het embryo/de foetus (verhoogde incidentie van resorpties, lager geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling), maar was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Bisoprolol EG 5 mg tabletten:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumstearaat (E572)
Crospovidon (E1201)
Geel PB 22812 (lactosemonohydraat en geel ijzeroxide (E172))

Bisoprolol EG 10 mg tabletten:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumstearaat (E572)
Crospovidon (E1201)
Beige PB 27215 (lactosemonohydraat en rood en geel ijzeroxide (E172))

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bisoprolol 5 mg en 10 mg tabletten zijn beschikbaar in de volgende presentaties:

Blisterverpakkingen uit PVC/PVdC/aluminiumfolie, verpakt in een bedrukte kartonnen doos. Elke doos bevat 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

Bisoprolol EG 5 mg tabletten: BE444857
Bisoprolol EG 10 mg tabletten: BE444866

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/11/2013

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2019
Datum van herziening van de tekst: 05/2019