

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprolol Sandoz 2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 1,2 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, ronde filmomhulde tablet bedrukt met “BIS 2.5” aan één kant.

De tablet kan in gelijke helften worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van stabiel chronisch hartfalen met een verminderde systolische linkerventrikelfunctie samen met ACE-remmers en diuretica en eventueel hartglycosiden (voor meer informatie zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Stabiel chronisch hartfalen

De standaardbehandeling van chronisch hartfalen bestaat uit een ACE-remmer (of een angiotensine II-receptorantagonist in geval van intolerantie voor ACE-remmers), een bètablokker, diuretica en, indien van toepassing, hartglycosiden. De patiënten moeten stabiel zijn (zonder acuut falen) als de behandeling met bisoprolol wordt gestart.

De behandelende arts heeft bij voorkeur ervaring met de behandeling van chronisch hartfalen.

Fase van verhoging van de dosering

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol vergt een fase van verhoging van de dosering.

De behandeling met bisoprolol moet worden gestart met een geleidelijke verhoging van de dosering volgens de volgende stappen:

- 1,25 mg eenmaal per dag gedurende 1 week; indien goed verdragen, verhogen tot
- 2,5 mg eenmaal per dag gedurende nog een week; indien goed verdragen, verhogen tot
- 3,75 mg eenmaal per dag gedurende nog een week; indien goed verdragen, verhogen tot

- 5 mg eenmaal per dag gedurende de volgende 4 weken; indien goed verdragen, verhogen tot
- 7,5 mg eenmaal per dag gedurende de volgende 4 weken; indien goed verdragen, verhogen tot
- 10 mg eenmaal per dag als onderhoudsbehandeling.

De maximale aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal per dag.

Een voorbijgaande verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie kunnen optreden tijdens de periode van verhoging van de dosering en daarna.

Een nauwgezette monitoring van vitale tekenen (hartslag, bloeddruk) en symptomen van verergering van hartfalen wordt aanbevolen tijdens de fase van verhoging van de dosering. Er kunnen al symptomen optreden de eerste dag na starten van de behandeling.

Wijziging van de behandeling

Als de maximale aanbevolen dosering niet wordt verdragen, kan worden overwogen om de dosering geleidelijk te verlagen.

In geval van tijdelijke verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie wordt aanbevolen de dosering van de concomitante medicatie te herzien. Het kan ook noodzakelijk zijn om de dosering van bisoprolol tijdelijk te verlagen of om te overwegen bisoprolol stop te zetten.

Als de patiënt weer stabiel wordt, moet altijd worden overwogen om bisoprolol te hervatten of de dosering ervan te verhogen.

Duur van de behandeling

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol is doorgaans een langetermijnbehandeling.

De behandeling met bisoprolol mag niet ineens worden stopgezet omdat dat zou kunnen leiden tot een tijdelijke verergering van de aandoening. Vooral bij patiënten met ischemisch hartlijden mag de behandeling niet plotseling worden stopgezet. Een geleidelijke verlaging van de dagdosering wordt aanbevolen.

Nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen informatie over de farmacokinetiek van bisoprolol bij patiënten met chronisch hartfalen en een verminderde lever- of nierfunctie. Extra voorzichtigheid is dan ook geboden bij het verhogen van de dosering bij die patiënten.

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor orale toediening.

Bisoprolol tabletten moeten 's morgens worden ingenomen en kunnen worden ingenomen met voedsel. Ze moeten met vloeistof worden ingeslikt en mogen niet worden gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Bisoprolol is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- acuut hartfalen of tijdens episoden van gedecompenseerd hartfalen waarvoor een iv inotrope behandeling vereist is
- cardiogene shock,
- tweede- of derdegraads atrioventriculair blok
- sick-sinussyndroom
- sinoatriaal blok
- symptomatische bradycardie
- symptomatische hypotensie
- ernstig bronchiaal astma of ernstig chronisch obstructief longlijden
- ernstige vormen van perifere arterieel occlusief lijden of ernstige vormen van Raynaudsyndroom
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)
- metabole acidose

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol moet worden gestart met een speciale fase van verhoging van de dosering (zie rubriek 4.2).

Vooraf bij patiënten met ischemisch hartlijden mag de behandeling met bisoprolol niet ineens worden stopgezet tenzij duidelijk geïndiceerd, omdat dat zou kunnen leiden tot een tijdelijke verergering van de hartaandoening (zie rubriek 4.2).

Bij de start en het stopzetten van een behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol is regelmatige monitoring vereist. Voor de dosering en de wijze van toediening, zie rubriek 4.2.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van bisoprolol bij:

- bronchospasme (bronchiaal astma, chronisch obstructief longlijden (COPD)). Hoewel cardioselectieve (β_1) bètablokkers 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 dit geneesmiddel gebruikt worden, zij het met de nodige voorzichtigheid. Bij patiënten met een obstructieve longaandoening, moet de behandeling met bisoprolol bij de laagst mogelijke dosis beginnen en de patiënten moeten nauwlettend in het oog gehouden worden voor nieuwe symptomen (bv. dyspnoe, intolerantie voor lichaamsinspanning, hoest). Bij astma bronchiale of andere chronisch obstructieve longziekten die symptomen kunnen veroorzaken, dient tegelijkertijd bronchodilatatoire therapie te worden gegeven. In een enkel geval kan een toename van de luchtwegweerstand optreden bij patiënten met astma, vandaar dat mogelijk de dosering van β_2 -stimulantia moet worden verhoogd.
- diabetes mellitus met sterke schommelingen van de bloedglucosewaarden. De symptomen van hypoglykemie (bv. tachycardie, hartkloppingen of zweten) kunnen worden gemaskeerd.
- strikt vasten
- lopende desensibilisatietherapie. Zoals andere bètablokkers kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties verhogen. Een behandeling met adrenaline geeft niet altijd het verwachte therapeutische effect.
- eerstegraads AV blok
- Prinzmetalangina. Er zijn gevallen van coronaire vaatspasme waargenomen. Ondanks de hoge β_1 -selectiviteit kunnen angina-aanvallen niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina.
- Perifere arterieel occlusief lijden. De symptomen kunnen verergeren, vooral bij het starten van de behandeling.
- Algemene anesthesie
Bij patiënten die een algemene anesthesie ondergaan, verminderen bètablokkers de incidentie van ritmestoornissen en myocardischemie tijdens de inductie en de intubatie en in de postoperatieve

periode. Momenteel wordt aanbevolen een onderhoudstherapie met bètablokkers perioperatief voort te zetten. De anesthesist moet op de hoogte worden gebracht van het gebruik van een bètablokker gezien de kans op interacties met andere geneesmiddelen met als gevolg bradyaritmie, een afzwakking van de reflaxtachycardie en een verminderd reflexvermogen om te compenseren voor bloedverlies. Als het nodig wordt geacht de behandeling met de bètablokker voor de operatie stop te zetten, moet dat geleidelijk gebeuren en moet dat ongeveer 48 uur voor de anesthesie afgerond zijn.

Patiënten met psoriasis of met een voorgeschiedenis van psoriasis mogen alleen bètablokkers (zoals bisoprolol) krijgen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.

Bij patiënten met een feochromocytoom mag bisoprolol pas worden toegediend na alfareceptorblokkade.

Een behandeling met bisoprolol kan de symptomen van thyrotoxicose maskeren.

Combinatie van bisoprolol met calciumantagonisten van het verapamil- of diltiazem-type, met klasse I anti-arrhythmica en met centraal werkende antihypertensiva wordt over het algemeen niet aangeraden; voor details, zie rubriek 4.5.

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

- insulineafhankelijke diabetes mellitus (type I)
- ernstige nierinsufficiëntie
- ernstig verminderde leverfunctie
- restrictieve cardiomyopathie
- aangeboren hartziekte
- hemodynamisch significant organisch kleplijden
- myocardinfaarct minder dan 3 maanden geleden

Bisoprolol Sandoz bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde 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 type verapamil en in mindere mate diltiazem: negatieve invloed op de contractiekracht en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die worden behandeld met een bètablokker, kan leiden tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok.

Klasse I-antiarritmica (bv. kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): het effect op de atrioventriculaire-geleidingstijd kan worden gepotentieerd en het negatieve inotrope effect kan toenemen.

Centraalwerkende antihypertensiva zoals clonidine en andere (bv. methyldopa, moxonodine, rilmenidine): concomitant gebruik van centraalwerkende antihypertensiva kan het hartfalen verergeren door een daling van de centrale sympathische tonus (daling van de hartfrequentie en het hartdebiet, vasodilatatie). Plotselinge stopzetting, vooral voor stopzetting van de bètablokker, kan het risico op "reboundhypertensie" verhogen.

Combinaties die met de nodige voorzichtigheid moeten worden gebruikt

Calciumantagonisten van het dihydropyridinetype zoals felodipine en amlodipine: concomitant gebruik kan het risico op hypotensie verhogen en een toename van het risico op verdere verslechtering van de ventrikelpompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet worden uitgesloten.

Klasse III-antiarritmica (bv. amiodaron): het effect op de atrioventriculaire-geleidingstijd kan worden gepotentieerd.

Topische bètablokkers (bv. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kunnen additief zijn bij de systemische effecten van bisoprolol.

Parasympathicomimetische geneesmiddelen: concomitant gebruik kan de atrioventriculaire-geleidingstijd en het risico op bradycardie verhogen.

Insuline en orale antidiabetica: toename van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van bèta-adrenoceptoren kan de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Anaesthetica: attenuatie van de reflextachycardie en toename van het risico op hypotensie (voor verdere informatie over algemene anesthesie zie ook rubriek 4.4).

Digitalisglycosiden: Daling van de hartfrequentie, toename van de atrioventriculaire-geleidingstijd.

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAIDs): NSAID's kunnen het hypotensieve effect van bisoprolol tegengaan.

β -sympathicomimetica (bv. isoprenaline, dobutamine): combinatie met bisoprolol kan het effect van beide stoffen verminderen.

Sympathicomimetica die zowel de β - als de α -adrenoceptoren activeren (bv. noradrenaline, adrenaline): de combinatie met bisoprolol kan de door α -adrenoceptoren gemedieerde vaatvernauwende effecten van die geneesmiddelen onthullen, wat leidt tot een stijging van de bloeddruk en een verergering van claudicatio intermittens. Dergelijke interacties zijn waarschijnlijker met niet-selectieve bètablokkers.

Concomitant gebruik met antihypertensiva of met andere geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen (bv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico op hypotensie verhogen.

Combinaties waar rekening mee moet worden gehouden

Mefloquine: hoger risico op bradycardie

Monoamineoxidase-remmers (behalve MAO-B-remmers): een sterker bloeddrukverlagend effect van bètablokkers, maar ook risico op hypertensieve crisis.

Rifampicine: lichte daling van de halfwaardetijd van bisoprolol mogelijk door inductie van geneesmiddelenmetaboliserende enzymen in de lever. Normaal is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

Ergotaminederivaten: verergering van perifere circulatiestoornissen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die een schadelijke invloed kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen bèta-

adrenoceptorblokkers de perfusie van de placenta, wat kan leiden tot groeiretardatie, mors in utero, miskraam of vroege arbeid. Er kunnen bijwerkingen (bv. hypoglykemie en bradycardie) optreden bij de foetus en de pasgeboren zuigeling. Als een behandeling met bèta-adrenoceptorblokkers noodzakelijk is, zijn bèta₁-selectieve adrenoceptorblokkers te verkiezen.

Bisoprolol wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als een behandeling met bisoprolol noodzakelijk wordt geacht, wordt monitoring van de uteroplacentaire bloedstroom en de foetale groei aanbevolen. In geval van schadelijke effecten op de zwangerschap of de foetus wordt aanbevolen een andere behandeling te overwegen. De pasgeboren zuigeling moet nauwgezet worden gevolgd. Symptomen van hypoglykemie en bradycardie zijn doorgaans te verwachten binnen de eerste 3 dagen.

Borstvoeding

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

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

In een studie bij patiënten met coronair hartlijden verstoorde bisoprolol de rijvaardigheid niet. Afhankelijk van de respons van de patiënt kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken verstoord zijn. Daar moet rekening mee worden gehouden, vooral bij de start van de behandeling, bij een verandering van medicatie of in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities gelden voor de bewoordingen die voor de frequentie worden gebruikt:

zeer vaak (□ 1/10), vaak (□ 1/100 tot < 1/10), soms (□ 1/1000 tot < 1/100), zelden (□ 1/10.000 tot < 1/1000), zeer 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: Syncope

Oogaandoeningen

Zelden: verminderde transecretie (daar moet rekening mee worden gehouden als de patiënt contactlenzen draagt)

Zeer zelden: conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: gehoorstoornissen.

Hartaandoeningen

Zeer vaak: bradycardie bij patiënten met chronisch hartfalen

Vaak: verergering van een vooraf bestaand hartfalen bij patiënten met chronisch hartfalen

Soms: AV-geleidingsstoornissen.

Bloedvataandoeningen

Vaak: koude- of verdoofd gevoel in de extremiteiten, hypotensie (vooral bij patiënten met hartfalen)

Soms: orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: bronchospasme bij patiënten met bronchiaal astma of een voorgeschiedenis van obstructief longlijden

Zelden: allergische rinitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: maagdarmlachten zoals nausea, braken, diarree, constipatie

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties zoals jeuk, rood worden, uitslag en angio-oedeem

Zeer zelden: bètablokkers kunnen psoriasis veroorzaken of verergeren of een psoriasisachtige uitslag of alopecie veroorzaken

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierzwakte en spierkrampen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: erectiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, vermoeidheid

Onderzoeken

Zelden: stijging van de 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, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij overdosering (bv. dagdosering van 15 mg in plaats van 7,5 mg) werden een derdegraads AV blok, bradycardie en duizeligheid gerapporteerd. De frequentste tekenen die te verwachten zijn bij een overdosering van een bètablokker, zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Tot nog toe werden enkele gevallen van overdosering (maximum: 2000 mg) van bisoprolol gerapporteerd bij patiënten met hypertensie en/of coronair hartlijden, die bradycardie en/of hypotensie ontwikkelden; alle patiënten herstelden. Er is een brede interindividuele variatie in de gevoeligheid voor één enkele hoge dosis van bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig. Daarom moet de behandeling bij die patiënten worden gestart met een dosering die geleidelijk wordt verhoogd volgens het schema dat wordt gegeven in rubriek 4.2.

Management

In geval van een overdosering moet de behandeling met bisoprolol over het algemeen worden stopgezet en moet een ondersteunende en symptomatische behandeling worden gegeven. Volgens beperkte gegevens wordt bisoprolol nauwelijks uitgedialyseerd. Op grond van de verwachte

farmacologische effecten en aanbevelingen met andere bètablokkers moeten de volgende algemene maatregelen worden overwogen indien klinisch wenselijk.

Bradycardie: dien atropine intraveneus toe. Als de respons inadequaet is, kan voorzichtig isoprenaline of een ander middel met positieve chronotrope eigenschappen worden gegeven. In bepaalde omstandigheden kan transveneuze plaatsing van een pacemaker noodzakelijk zijn.

Hypotensie: er moeten vocht en vasopressoren intraveneus worden toegediend. Intraveneus glucagon kan nuttig zijn.

(Tweede- of derdegraads) AV-blok: de patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd en behandeld met een isoprenaline-infuus of transveneuze insertie van een pacemaker.

Acute verergering van hartfalen: dien diuretica, inotrope farmaca, vasodilatoren iv toe.

Bronchospasme: dien een bronchusverwijdende behandeling toe zoals isoprenaline, bèta₂-sympathicomimetica en/of aminofylline.

Hypoglykemie: dien glucose iv toe.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bètablokkers, selectieve. ATC-code: C07AB07

Werkingsmechanisme

Bisoprolol is een zeer beta₁-selectieve adrenoceptorblokker die geen intrinsieke sympathicomimetische en relevante membraanstabilerende activiteit heeft. Het heeft slechts een lage affiniteit voor de beta₂-receptoren van de gladde spieren van de bronchi en de bloedvaten en de beta₂-receptoren die een rol spelen bij de metabole regulering. Daarom zal bisoprolol doorgaans naar verwachting geen invloed hebben op de weerstand van de luchtwegen en de door beta₂ gemedieerde metabole effecten. Zijn beta₁-selectiviteit houdt aan boven de therapeutische doseringen.

Bisoprolol wordt gebruikt bij de behandeling van hypertensie, angina pectoris en hartfalen. Zoals met andere beta₁-blokkers is het werkingsmechanisme bij hypertensie niet duidelijk. Het is evenwel bekend dat bisoprolol de plasmarenineactiviteit sterk vermindert.

Anti-angineus mechanisme: door remming van de cardiale bètareceptoren remt bisoprolol de respons op sympathische activering. Dat resulteert in een daling van de hartfrequentie en de contractiekracht en vermindert zo de zuurstofbehoefte van de hartspeer.

De indicatie hartfalen werd onderzocht in de CIBIS II-studie. Die studie werd uitgevoerd bij 2647 patiënten van wie 83% (N = 2202) in NYHA-klasse III en 17% (N = 445) in NYHA-klasse IV. Ze hadden een stabiel symptomatisch systolisch hartfalen (ejectiefraction ≤ 35% bij echocardiografie). De totale mortaliteit daalde van 17,3% tot 11,8% (relatieve daling 34%). De incidentie van plotselinge dood daalde (3,6% vs. 6,3%, relatieve daling 44%) en ook werd een daling waargenomen van het aantal episoden van hartfalen waarvoor een ziekenhuisopname vereist was (12% vs. 17,6%, relatieve daling 36%). Tot slot werd een significante verbetering van de functionele toestand volgens de NYHA-classificatie aangetoond. Tijdens het starten van bisoprolol en het verhogen van de dosering diende een aantal patiënten in het ziekenhuis te worden opgenomen wegens bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%) en acute decompensatie (4,97%), maar het aantal ziekenhuisopnames was niet hoger dan in de placebogroep (0%, 0,3% en 6,74%). Het aantal gevallen van fataal en invaliderend CVA tijdens de hele studieperiode was 20 in de bisoprololgroep en 15 in de placebogroep.

In de CIBIS III-studie werden 1010 patiënten van 65 jaar of ouder met licht tot matig ernstig chronisch hartfalen (NYHA-klasse II of III) en een linkerventrieklejectiefractie $\leq 35\%$ onderzocht die nog geen behandeling hadden gekregen met ACE-remmers, bètablokkers of angiotensine II-receptorantagonisten. De patiënten werden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril gedurende 6 tot 24 maanden na een initiële behandeling met bisoprolol of enalapril gedurende 6 maanden.

Er was een trend tot een hogere frequentie van verergering van chronisch hartfalen bij de patiënten die de eerste 6 maanden werden behandeld met bisoprolol. Non-inferioriteit van bisoprolol eerst versus enalapril eerst werd niet bewezen bij analyse per protocol, hoewel de incidentie van het primaire samengestelde eindpunt van overlijden en ziekenhuisopname op het einde van de studie vergelijkbaar was met de twee strategieën voor het starten van de behandeling van chronisch hartfalen (32,4% in groep eerst bisoprolol vs. 33,1% in de groep eerst enalapril, per-protocolpopulatie). In die studie werd aangetoond dat bisoprolol ook kan worden gebruikt bij oudere patiënten met een licht tot matig ernstig chronisch hartfalen.

Bij acute toediening bij patiënten met coronair hartlijden zonder chronisch hartfalen verlaagt bisoprolol de hartfrequentie en het slagvolume en dus het hartdebiet en de zuurstofconsumptie. 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

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

Biotransformatie en eliminatie

De totale klaring is ongeveer 15 l/uur. De halfwaardetijd in het plasma van 10-12 uur geeft een effect van 24 uur na toediening eenmaal per dag.

Bisoprolol wordt via twee wegen uit het lichaam verwijderd. 50% wordt door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, die dan door de nieren worden uitgescheiden. De resterende 50% wordt door de nieren in niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en hangt niet af van de leeftijd.

Speciale populatie

Aangezien de eliminatie in gelijke mate plaatsvindt door de nieren en de lever, is normaal gesproken geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie of nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen en een verminderde lever- of nierfunctie is niet onderzocht. Bij patiënten met chronisch hartfalen (NYHA-stadium III) zijn de plasmaconcentraties van bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd langer dan bij gezonde vrijwilligers. De maximale plasmaconcentratie in evenwichtstoestand is $64_{\pm 21}$ ng/ml bij toediening van 10 mg per dag en de halfwaardetijd is $17_{\pm 5}$ 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 en carcinogeen potentieel. Zoals andere bètablokkers veroorzaakte bisoprolol maternale (verminderde voedselinname en lager lichaamsgewicht) en embryo-/foetotoxiciteit (hogere incidentie van resorptie, lager geboortegewicht van de jongen, tragere lichamelijke ontwikkeling) bij hoge dosering, maar het was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Cellulose, microkristallijne
Maïszetmeel, gepregelatiniseerd
Natriumcroscarmellose
Watervrij colloïdaal silica
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Lactosemonohydraat
Hypromellose
Macrogol 4000
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 60 maanden.

Fles: 36 maanden.

Houdbaarheid na eerste opening:

Fles: 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Fles:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bewaaramstandigheden na eerste opening van de fles: bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in OPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakkingen en zitten in een kartonnen doos of zijn verpakt in een HDPE-fles met PE dop.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30 filmomhulde tabletten

Fles: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 250, 500 filmomhulde tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De filmomhulde tablet kan worden verdeeld door ze op een stevig oppervlak te leggen met de breukstreep naar boven gericht. De filmomhulde tablet wordt verdeeld door lichte druk uit te oefenen met de duim.

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

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

Sandoz nv/sa Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Bisoprolol Sandoz 2.5 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE327354

Bisoprolol Sandoz 2,5 mg filmomhulde tabletten (fles): BE407477

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Blister: 03 November 2008

Fles: 09 December 2011

Datum van laatste verlenging: 05 Augustus 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2022