

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tablet van 2,5 mg:

Elke tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat.

Tablet van 5 mg:

Elke tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat

Tablet van 10 mg:

Elke tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat

Hulpstof(fen) met bekend effect

Tablet van 5 mg:

Elke tablet bevat:

0,005 mg sunset yellow (E110)

Tablet van 10 mg:

Elke tablet bevat:

0,114 mg sunset yellow (E110)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Tablet van 2,5 mg:

Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten; ongeveer 9 mm x 7 mm; met zijdelingse inkepingen en bedrukt met 'BL & 2' aan beide kanten van de breukstreep op de ene zijde en met 'M' op de andere zijde.

Tablet van 5 mg:

Lichtgele, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met zijdelingse inkepingen; ongeveer 9 mm x 7 mm; 'BL' & '4' gegrift aan beide zijden van de breukstreep aan één kant van de tablet; 'M' gegrift aan de andere kant van de tablet.

Tablet van 10 mg:

Bleekoranje tot lichtoranje, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten zijdelingse inkepingen; ongeveer 9 mm x 7 mm; 'BL' & '6' gegrift aan beide zijden van de breukstreep aan één kant van de tablet; 'M' gegrift aan de andere kant van de tablet.

De tabletten van 2,5 mg, 5 mg en 10 mg kunnen verdeeld worden in gelijke dosissen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie.

Behandeling van chronische stabiele angina pectoris.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van hypertensie en van chronische stabiele angina pectoris

Volwassenen

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

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min) en bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen mag de dosering niet hoger zijn dan 10 mg eenmaal per dag. Deze dosering mag eventueel in helften worden verdeeld.

Ouderen

Normaal hoeft de dosering niet te worden aangepast. Het wordt aanbevolen te starten met de laagst mogelijke dosering.

Pediatrische populatie

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

Stopzetting van de behandeling

De behandeling mag niet ineens worden stopgezet (zie rubriek 4.4). De dosering moet traag worden verminderd door de dosis om de week te halveren.

Behandeling van stabiel chronisch hartfalen

Volwassenen

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.

Het wordt aangeraden dat de behandelende arts ervaring heeft met de behandeling van chronisch hartfalen.

Titratiefase

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

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 kan optreden tijdens de periode van verhoging van de dosering en daarna.

Een nauwgezette monitoring van vitale functies (hartslag, bloeddruk) en symptomen van verergering van hartfalen wordt aanbevolen tijdens de titratiefase. Er kunnen de eerste dag van de behandeling al symptomen optreden.

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 gelijktijdig toegediende 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 en/of de dosering ervan te verhogen.

Als een stopzetting wordt overwogen, wordt een geleidelijke verlaging van de dosering aanbevolen, omdat een plotselinge stopzetting kan leiden tot een acute verslechtering van de toestand van de patiënt.

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

Speciale populaties

Lever- of nierinsufficiëntie

Er is geen informatie over de farmacokinetiek van bisoprolol bij patiënten met chronisch hartfalen en een verminderde lever- of nierfunctie. Titratie van de dosering in die populaties dient dan ook met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.

Ouderen

Normaal hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Pediatrische populatie

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

Wijze van toediening

Voor gebruik door de mond.

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

4.3 Contra-indicaties

Bisoprolol is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen die worden opgesomd in rubriek 6.1.;
- acuut hartfalen of tijdens episoden van decompensatie bij hartfalen waarvoor een iv inotrope behandeling vereist is;
- cardiogene shock;
- tweede- of derdegraads AV blok;
- ziek sinussyndroom;
- sinoatriaal blok;
- symptomatische bradycardie;
- symptomatische hypotensie;
- ernstig bronchiaal astma;
- ernstige vormen van perifeer arterieel occlusief lijden of ernstige vormen van Raynaudsyndroom;
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4);
- metabole acidose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Alleen voor chronisch hartfalen:

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol moet worden gestart met een speciale titratiefase (zie rubriek 4.2).

Voor alle indicaties:

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).

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

Tablet van 5 mg en 10 mg:

Tablet bevat sunset yellow (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken.

Voorzorgen:

Alleen voor hypertensie of angina pectoris:

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van bisoprolol bij patiënten met hypertensie of angina pectoris en begeleidend hartfalen.

Alleen voor chronisch hartfalen:

Het starten en stopzetten van een behandeling met bisoprolol vergt een regelmatige monitoring. Voor de dosering en de wijze van toediening, zie rubriek 4.2.

Er is geen therapeutische ervaring met de behandeling met bisoprolol van hartfalen 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;
- myocardinfarct minder dan 3 maanden geleden.

Voor alle indicaties:

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van bisoprolol bij:

- bronchospasme (bronchiaal astma, obstructief longlijden);
- diabetes mellitus met sterke schommelingen van de bloedglucosewaarden; symptomen van hypoglykemie (bv. tachycardie, hartkloppingen, zweten) kunnen worden gemaskeerd;
- strikt nuchter blijven;
- lopende desensibilisatietherapie. Zoals andere bètablokkers kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties verhogen. Een behandeling met adrenaline zal niet altijd het verwachte therapeutische effect hebben;
- eerstegraads AV blok;
- Prinzmetal-angina: er zijn gevallen van coronair vasospasme waargenomen. Ondanks zijn hoge bèta1-selectiviteit kunnen aanvallen van angina niet volledig uitgesloten worden als bisoprolol toegediend wordt aan patiënten met Prinzmetalangina;
- perifere arterieel occlusief lijden. Een verergering van de symptomen kan optreden, vooral bij de start van de behandeling;
- algemene anesthesie

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.

De symptomen van thyrotoxicose kunnen worden gemaskeerd onder behandeling met bisoprolol.

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

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 om het behoud van bèta-blokkade peri-operatief voort te zetten. De anesthesist moet op de hoogte zijn van bèta-blokkade gezien de kans op interacties met andere geneesmiddelen met als gevolg bradyaritmie, een afzwakking van de reflxtachycardie 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.

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

Hoewel cardioselectieve (bèta-1-) bètablokkers wellicht minder effect hebben op de longfunctie dan niet-selectieve bètablokkers, moeten deze net als alle andere bètablokkers vermeden worden bij patiënten met obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, tenzij er dwingende redenen zijn voor hun gebruik. Indien dergelijke redenen aanwezig zijn, kan bisoprolol met voorzichtigheid worden gebruikt. Bij patiënten met obstructieve aandoeningen van de luchtwegen moet de behandeling met bisoprolol gestart worden in de laagst mogelijke dosering en moeten de patiënten nauwlettend worden gevolgd op nieuwe symptomen (bv. dyspneu, inspanningsintolerantie, hoesten). Bij bronchiaal astma of andere vormen van chronisch obstructief longlijden, die symptomen kunnen veroorzaken, wordt een concomitante bronchusverwijdende behandeling aanbevolen. Soms neemt de weerstand van de luchtwegen toe bij patiënten met astma. Daarom kan het nodig zijn de dosering van bèta₂-stimulantia te verhogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die niet worden aanbevolen:

Alleen voor chronisch hartfalen:

- Klasse I-antiaritmica (zoals disopyramide, kinidine, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): Effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt en het negatief inotroop effect kan toenemen.

Voor alle indicaties:

- Calciumantagonisten van het type verapamil en in mindere mate diltiazem: Negatieve invloed op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die worden behandeld met een bètablokker kan leiden tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok;
- Centraalwerkende antihypertensiva (bv. clonidine, methyldopa, moxonidine, rilmenidine): Gelijktijdig gebruik van centraalwerkende antihypertensiva kan de centrale sympathische tonus verder verlagen (en kunnen zo leiden tot een daling van de hartfrequentie en het hartdebiet, en tot vasodilatatie). Plotselinge stopzetting, vooral voorafgaand aan stopzetting van de bètablokker, kan het risico op "reboundhypertensie" verhogen.

Combinaties die met voorzichtigheid moeten worden gebruikt:

Alleen voor hypertensie of angina pectoris:

- Klasse I-antiaritmica (zoals disopyramide, kinidine, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): Effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt en het negatief inotroop effect kan toenemen.

Voor alle indicaties:

- Calciumantagonisten van het dihydropyridinetype (bv. nifedipine, amlodipine, felodipine): Gelijktijdig 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-antiaritmica (zoals amiodaron): Effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt;
- Topische bètablokkers (bv. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kunnen additief zijn bij de systemische effecten van bisoprolol;
- Parasympathomimetica: Gelijktijdig 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: Vermindering van de reflaxtachycardie 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 (NSAID's): NSAID's kunnen het hypotensieve effect van bisoprolol verminderen;
- Bèta-sympathicomimetica (bv. isoprenaline, dobutamine): Combinatie met bisoprolol kan het effect van beide stoffen verminderen;
- Sympathicomimetica die zowel de bèta- als de alfa-adrenoceptoren activeren (bv. noradrenaline, adrenaline): Combinatie met bisoprolol kan de door alfa-adrenoceptoren gemedieerde vaatvernauwende effecten van die middelen demaskeren, wat leidt tot een stijging van de bloeddruk en een verergering van claudicatio intermittens. Dergelijke interacties worden waarschijnlijker geacht met niet-selectieve bètablokkers;
- Sympathicomimetica: combinatie met bisoprolol kan het effect van beide geneesmiddelen verminderen. Er kunnen hogere doses epinefrine noodzakelijk zijn voor de behandeling van allergische reacties.
- Gelijkijdig gebruik met antihypertensiva en met andere geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen (zoals 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): Sterker hypotensief effect van bètablokkers, maar ook risico op hypertensieve crisis;

Pediatrische populatie

Interactiestudies werden alleen uitgevoerd bij volwassenen.

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 doorbloeding van de placenta, wat geassocieerd werd met groeiretardatie, mors in utero, abortus 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 noodzakelijk wordt geacht, wordt opvolging 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 van dichtbij worden opgevolgd. Symptomen van hypoglykemie en bradycardie zullen doorgaans tijdens de eerste 3 dagen optreden.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de excretie van bisoprolol in humane moedermelk of de veiligheid van blootstelling van zuigelingen aan bisoprolol. 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 individuele patiënt op de behandeling kan echter de

rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen afnemen. Daar moet rekening mee worden gehouden, vooral bij de start van de behandeling, bij verandering van de medicatie of in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities gelden voor de hieronder gebruikte frequentie-terminologie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10000$)

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

Psychische stoornissen:

Soms: slaapstoornis, depressie;

Zelden: nachtmerrie, hallucinatie.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid*, hoofdpijn*;

Zelden: syncope.

Oogaandoeningen:

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

Zeer zelden: conjunctivitis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: stoornissen van het gehoor.

Hartaandoeningen:

Zeer vaak: bradycardie (bij patiënten met chronisch hartfalen);

Vaak: verergering van een voorafbestaand hartfalen (bij patiënten met chronisch hartfalen);

Soms: AV geleidingsstoornissen; verergering van voorafbestaand hartfalen (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris); bradycardie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris).

Bloedvataandoeningen:

Vaak: koudegevoel of gevoelloosheid 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 obstructieve luchtwegaandoeningen;

Zelden: allergische rhinitis.

Maag-darmstelselaandoeningen:

Vaak: maag-darmklachten zoals nausea, braken, diarree, constipatie.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheidsreacties zoals pruritus, rood worden, uitslag en angio-oedeem;
Zeer zelden: bètablokkers kunnen psoriasis veroorzaken of verergeren of een psoriasisachtige uitslag veroorzaken, alopecie.
Zeer zelden: alopecie, bètablokkers kunnen psoriasis uitlokken of verergeren of een psoriasisachtige rash induceren.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierzwakte, spierkrampen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: erectiestoornis.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

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).

Pediatrische populatie

Geen gegevens beschikbaar.

Alleen voor hypertensie en angina pectoris:

*Deze symptomen treden vooral op bij de start van de behandeling. Ze zijn doorgaans licht en verdwijnen dikwijls binnen 1 tot 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:

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 (bv. dagdosis van 15 mg in plaats van 7,5 mg) werden derdegraads AV-blok, bradycardie en duizeligheid gemeld. In het algemeen zijn de frequentste tekenen die te verwachten zijn bij overdosering van een bètablokker bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Er is beperkte ervaring met overdosering van bisoprolol, er werden maar enkele gevallen van overdosering van bisoprolol (maximum: 2000 mg) gerapporteerd. Bij patiënten met hypertensie en/of coronaire hartziekte werden bradycardie en/of hypotensie gezien, alle patiënten herstelden. De gevoeligheid voor één enkele hoge dosis van bisoprolol verschilt sterk van het ene individu tot het andere en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig. Daarom is bij deze patiënten bij de start van de behandeling een geleidelijke verhoging van de dosering verplicht, volgens het schema in rubriek 4.2.

Behandeling

Als er een overdosering optreedt, wordt over het algemeen aanbevolen de behandeling met bisoprolol stop te zetten en een ondersteunende en symptomatische behandeling te geven.

Op grond van de verwachte farmacologische acties en aanbevelingen met andere bètablokkers kunnen de volgende algemene maatregelen worden overwogen indien klinisch wenselijk.

Bradycardie: Dien atropine intraveneus toe. Als de respons ontoereikend is, kan met de nodige voorzichtigheid isoprenaline of een ander middel met positieve chronotrope eigenschappen worden gegeven. Onder 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 opgevolgd en behandeld met een isoprenaline-infusie of plaatsing van een transveneuze cardiale pacemaker.

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

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

Hypoglykemie: Dien glucose iv toe.

Beperkte gegevens wijzen erop dat bisoprolol nauwelijks wordt gedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve bètablokkers, ATC-code: C07 AB07

Chronisch hartfalen:

Werkingsmechanisme

Bisoprolol is een krachtige, zeer bèta-1-selectieve adrenoreceptorblokker zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit en zonder relevante membraanstabilerende activiteit. Het heeft alleen een lage affiniteit voor de bèta-2-receptor van de gladde spieren van bronchiën en bloedvaten en voor de bèta-2-receptoren die een rol spelen bij de metabole regulering. Daarom zal bisoprolol naar verwachting doorgaans geen invloed uitoefenen op de weerstand van de luchtwegen en de door bèta-2 gemedieerde metabole effecten. Zijn bèta-1-selectiviteit houdt aan boven de therapeutische doseringen.

Klinische werkzaamheid:

In het totaal werden 2.647 patiënten opgenomen in de CIBIS II-studie. 83% (n = 2202) was in NYHA-klasse III en 17% (n = 445) in NYHA-klasse IV. Ze hadden een stabiel, symptomatisch systolisch hartfalen (ejectiefractie < 35%, gebaseerd op 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%) evenals het aantal episoden van hartfalen waarvoor een opname in het ziekenhuis 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 de start en de verhoging van de dosering van bisoprolol

werd ziekenhuisopname wegens bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%) en acute decompensatie (4,97%) waargenomen, maar niet frequenter dan in de placebogroep (0%, 0,3% en 6,74%). Het aantal gevallen van fataal en invaliderend CVA tijdens de totale 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 chronisch hartfalen (CHF; 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 ofwel bisoprolol of enalapril gedurende 6 maanden.

Er was een trend tot een hogere frequentie van verergering van chronisch hartfalen als bisoprolol werd gebruikt als behandeling tijdens de eerste 6 maanden. 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 CHF (32,4% in de groep bisoprolol eerst vs. 33,1% in de groep enalapril eerst, per-protocol populatie). In deze studie werd aangetoond dat bisoprolol ook kan worden gebruikt bij oudere patiënten met chronisch hartfalen met lichte tot matige ziekte.

Hypertensie of angina pectoris:

Werkingsmechanisme

Antiangineus mechanisme: Bisoprolol remt de cardiale bètareceptoren en remt zo de respons op sympathische activering. Dat resulteert in een daling van de hartfrequentie en de contractiliteit, waardoor de zuurstofbehoefte van de hartspier vermindert.

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.

Farmacodynamische effecten

Bisoprolol wordt gebruikt bij de behandeling van hypertensie en angina pectoris. Zoals met andere bèta-1-blokkerende middelen is het werkingsmechanisme bij hypertensie niet duidelijk. Het is evenwel bekend dat bisoprolol de plasmarenineactiviteit sterk verlaagt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bisoprolol wordt bijna volledig uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. Samen met het zeer kleine eerstestapassage-effect in de lever resulteert dat in een hoge biologische beschikbaarheid van ongeveer 90%.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van bisoprolol is ongeveer 30 %. Het distributievolume is 3,5 l/kg. De totale klaring is ongeveer 15 l/uur.

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd (10-12 uur) zorgt voor een doeltreffendheid gedurende 24 uur met een toediening eenmaal per dag.

Biotransformatie

50% wordt door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, die dan door de nieren worden uitgescheiden.

Eliminatie

Bisoprolol wordt via twee wegen uit het lichaam geëxcreteerd: 50% wordt door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, die dan door de nieren worden uitgescheiden. De resterende 50% wordt door de nieren in een niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden. Aangezien de eliminatie in dezelfde mate plaatsvindt in de nieren en de lever, is een aanpassing van de dosering niet vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie of nierinsufficiëntie.

Andere speciale populatie

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 ± 21 ng/ml bij toediening van 10 mg per dag en de halfwaardetijd is 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, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Zoals andere bètablokkers veroorzaakte bisoprolol maternale (verminderde voedselinname en lager lichaamsgewicht) en embryo-/foetotoxiciteit (hogere incidentie van resorptie, lager geboortegewicht van de nakomelingen, tragere lichamelijke ontwikkeling) bij hoge dosering, maar het was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet van 2,5 mg:

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Butylhydroxyanisole

Colloïdaal siliciumdioxide watervrij

Magnesiumstearaat

Natriumlaurylsulfaat

Geel ijzeroxide (E172)

Natriumcroscarmellose

Filmomhulling:

Titaniumdioxide (E171)

Talk

Hypromellose (E464)

Tablet van 5 mg:

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Butylhydroxyanisole

Colloïdaal siliciumdioxide watervrij

Magnesiumstearaat

Natriumlaurylsulfaat

Geel ijzeroxide (E172)

Natriumcroscarmellose

Filmomhulling:

Titaniumdioxide (E171)

Talk

Hypromellose (E464)

Chinoline geel (E104)

Sunset yellow (E110)

Indigokarmijn (E132)

Tablet van 10 mg:

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Butylhydroxyanisole

Colloïdaal siliciumdioxide watervrij

Magnesiumstearaat

Natriumlaurylsulfaat

Rood ijzeroxide (E172)

Natriumcroscarmellose

Filmomhulling:

Titaniumdioxide (E171)

Talk

Hypromellose (E464)

Geel ijzeroxide (E172)

Sunset yellow (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 2 jaar

Fles: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking: bewaren beneden 30°C. Fles: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Al blisterverpakkingen. De blisterverpakking bestaat uit heldere transparante PVC film met een rugzijde van aluminiumfolie bekleed met verzegelingslak en bevat 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten.

Witte HDPE flessen met witte opake polypropyleen dop met 10, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 500 en 1000 filmomhulde tabletten.

De fles bevat een geperforeerde HDPE trommel met silicagel en geactiveerd koolstof als droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Bisoprolol Viatrix 2,5 mg filmomhulde tabletten: BE384361 (blisterverpakking)
Bisoprolol Viatrix 2,5 mg filmomhulde tabletten: BE384377 (fles)
Bisoprolol Viatrix 5 mg filmomhulde tabletten: BE384386 (blisterverpakking)
Bisoprolol Viatrix 5 mg filmomhulde tabletten: BE384395 (fles)
Bisoprolol Viatrix 10 mg filmomhulde tabletten: BE384404 (blisterverpakking)
Bisoprolol Viatrix 10 mg filmomhulde tabletten: BE384413 (fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 februari 2011
Datum van laatste hernieuwing: 08 december 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2023