

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprolol Teva 1,25 mg tabletten

Bisoprolol Teva 2,5 mg tabletten

Bisoprolol Teva 3,75 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bisoprolol Teva 1,25 mg: elke tablet bevat 1,25 mg bisoprololfumaraat.

Bisoprolol Teva 2,5 mg: elke tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat.

Bisoprolol Teva 3,75 mg: elke tablet bevat 3,75 mg bisoprololfumaraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

1,25 mg: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet.

2,5 mg: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet met een breukstreep aan één kant.

3,75 mg: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet.

Alleen Bisoprolol Teva 2,5 mg tabletten: De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van essentiële hypertensie.
- Behandeling van chronische stabiele angina pectoris
- Behandeling van stabiel chronisch hartfalen met een verminderde systolische linkerventrikelfunctie, 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

De dosering moet individueel worden aangepast.

Volwassenen:

Essentiële hypertensie.

De dosering moet individueel worden aangepast. Het wordt aanbevolen te starten met de laagst mogelijke dosering. Bij sommige patiënten kan 5 mg per dag toereikend zijn. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosering worden verhoogd tot 10 mg eenmaal per dag of een maximum van 20 mg eenmaal per dag. Als er geen bevredigende klinische respons kan worden verkregen met een monotherapie, kan er een ander antihypertensivum, bijvoorbeeld een diureticum, aan worden toegevoegd.

Chronische, stabiele angina pectoris

De aanbevolen dosering is 5 mg eenmaal per dag. Indien nodig kan die dosering worden verhoogd tot 10 mg eenmaal per dag. In uitzonderlijke gevallen kan die dosering worden verhoogd tot hoogstens 20 mg eenmaal per dag.

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.

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

Titratiefase

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 nauwgezette monitoring van vitale tekenen (hartslag, bloeddruk) en symptomen van verergering van hartfalen wordt aanbevolen tijdens de titratiefase. 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.

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.

Pediatrie patiënten

Er is geen ervaring met het gebruik van bisoprolol bij kinderen, daarom kan het gebruik van bisoprolol niet worden aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Ouderen:

Er is geen dosisaanpassing nodig. De dosering verandert niet bij het verouderen tenzij de patiënt nier- of leverinsufficiëntie heeft, zie verder.

Nier- of leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met lichte tot matig ernstige lever- of nierfunctiestoornissen hoeft de dosering normaal niet te worden aangepast. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 20 ml/min) en bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wordt aanbevolen een dagdosering van 10 mg bisoprololfumaraat niet te overschrijden.

De ervaring met het gebruik van bisoprolol bij dialysepatiënten is beperkt, maar er zijn geen aanwijzingen dat het doseringsschema moet worden aangepast.

Er is geen informatie over de farmacokinetiek van bisoprolol bij patiënten met chronisch hartfalen en een verminderde nier- of leverfunctie. Bij de behandeling van die patiënten is bijzondere voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosering.

Wijze van toediening:

De tabletten worden 's morgens ingenomen met of zonder voedsel. De tabletten worden ingeslikt met wat vloeistof en mogen niet worden gekauwd.

Alleen voor Bisoprolol Teva 2,5 mg tabletten:

De tabletten kunnen als volgt in gelijke doses worden verdeeld: De tabletten moeten op een vlakke, harde ondergrond (bijvoorbeeld een tafel) worden gelegd en verdeeld door met de wijsvingers van beide handen rechts en links van de breuklijn aan de buitenkant van de tablet in de richting van de ondergrond te drukken.

Stopzetting van de behandeling:

De behandeling met bisoprolol mag niet ineens worden stopgezet, vooral niet als de patiënt ischemisch hartlijden heeft. In de plaats daarvan moet de dosering stapsgewijze worden verlaagd, bijvoorbeeld over 1-2 weken. Anders kunnen de symptomen van de hartziekte verergeren.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- acuut hartfalen of tijdens episoden van decompensatie bij hartfalen waarvoor intraveneuze inotrope therapie vereist is,
- cardiogene shock,
- ziekessinussyndroom,
- sinoatriaal blok,
- tweede- of derdegraads atrioventriculair blok,
- symptomatische bradycardie,
- symptomatische hypotensie,
- onbehandeld feochromocytoom, zie rubriek 4.4,
- ernstig bronchiaal astma,
- ernstige vormen van perifeer arterieel occlusief lijden en syndroom van Raynaud,
- 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).

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

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),
- sterk verminderde nierfunctie (serumcreatinine hoger dan 300 mmol/l),
- verminderde leverfunctie,
- restrictieve cardiomyopathie,
- aangeboren hartziekte,
- hemodynamisch significant organisch kleplijden,
- myocardinfarct minder dan 3 maanden geleden.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van bisoprolol bij:

- stabiel chronisch hartfalen (bisoprolol geïndiceerd voor behandeling na de initiële titratiefase),
- bronchospasme (bronchiaal astma, obstructief longlijden),
- diabetes mellitus met sterke schommelingen van de bloedglucosewaarden. Symptomen van hypoglykemie (bv. tachycardie, hartkloppingen en zweten) kunnen worden gemaskeerd,

Samenvatting van de productkenmerken

- 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,
- Prinzmetals angina; Er zijn gevallen van coronaire vasospasmen waargenomen. Ondanks de hoge bèta₁-selectiviteit kunnen angina-aanvallen niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina,
- perifere arterieel occlusief lijden. De symptomen zouden 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.

Een combinatie van bisoprolol met calciumantagonisten van het type verapamil of diltiazem, klasse I-antiaritmica en centraal werkende antihypertensiva wordt doorgaans niet aanbevolen. Voor details zie rubriek 4.5.

Hoewel cardioselectieve bètablokkers (bèta₁) minder effect kunnen hebben op de longfunctie dan niet-selectieve bètablokkers, moeten deze zoals alle bètablokkers vermeden worden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er zeer overtuigende klinische redenen zijn voor hun gebruik. Als dergelijke redenen gelden, mag bisoprolol met voorzichtigheid worden gebruikt. Bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen dient de behandeling met bisoprolol te worden gestart aan de laagst mogelijk dosis en de patiënten dienen nauwgezet te worden opgevolgd voor nieuwe symptomen (bijv. dyspnoe, inspanningsintolerantie, hoest). Bij 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 moet de dosering van bèta₂-stimulantia misschien worden verhoogd.

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

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

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

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

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

Hulpstoffen

Natrium

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

Combinaties die niet worden aanbevolen:

Alleen van toepassing op CHF:

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

Van toepassing op alle indicaties:

- calciumantagonisten van het type verapamil en in mindere mate diltiazem: negatief effect op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil aan patiënten die worden behandeld met een bètablokker, kan leiden tot ernstige hypotensie en een atrioventriculair blok.
- centraal werkende antihypertensiva (zoals clonidine, methyldopa, moxonidine, rilmenidine): concomitant gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan het hartfalen verergeren doordat de centrale sympathische tonus daalt (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 voorzichtigheid moeten worden gebruikt:

Alleen van toepassing op hypertensie of angina pectoris:

- Klasse I antiarritmica: Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt en het negatieve inotrope effect kan toenemen.

Van toepassing op alle indicaties:

- calciumantagonisten zoals dihydropyridinederivaten met een negatief inotroop effect (bv. amlodipine, felodipine en nifedipine). Nifedipine verlaagt de contractiliteit van het myocard door een effect op de hoeveelheid calcium. Concomitant gebruik bij patiënten die worden behandeld met een bètablokker, kan het risico op hypotensie en vermindering van de pompfunctie van het

ventrikel verhogen met mogelijke ontwikkeling van hartfalen bij patiënten met latente hartinsufficiëntie. De negatieve inotropie van nifedipine kan hartfalen uitlokken of verergeren.

- klasse III-antiarritmica (zoals amiodaron): het effect op de atrioventriculaire-geleidingstijd kan toenemen.
- sympathicomimetica die zowel de bèta- als de alfa-adrenoreceptoren activeren (zoals noradrenaline, adrenaline): combinatie met bisoprolol kan de alfa-adrenoceptorgemedieerde vaatvernauwende effecten van die stoffen onthullen, wat kan leiden tot een stijging van de bloeddruk en een toename van claudicatio intermittens; Dergelijke interacties treden gemakkelijker op met niet-selectieve bètablokkers.
- topische bètablokkers (bv. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kunnen additief zijn bij de systemische effecten van bisoprolol.
- digitalisglycosiden: toename van de atrioventriculaire-geleidingstijd, daling van de hartfrequentie
- parasymphaticomimetica: concomitant gebruik kan de atrioventriculaire-geleidingstijd en het risico op bradycardie verhogen.
- insuline en orale antidiabetica: toename van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van bèta-adrenoreceptoren kan de symptomen van hypoglykemie maskeren.
- anestetica: afzwakking van de reflextachycardie en hoger risico op hypotensie (voor meer informatie over algemene anesthesie zie ook rubriek 4.4)
- niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID'S): NSAID'S kunnen het bloeddrukverlagende effect van bisoprolol tegengaan.
- bètasymphaticomimetica (zoals isoprenaline, dobutamine): combinatie met bisoprolol kan het effect van beide geneesmiddelen verminderen.
- concomitant gebruik met antihypertensiva en met andere geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen (zoals tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines), kan het risico op hypotensie verhogen.
- moxisylaat: veroorzaakt mogelijk ernstige posturale hypertensie.

Combinaties waar rekening mee moet worden gehouden:

- monoamino-oxidaseremmers (behalve MAO-B-remmers): sterker bloeddrukverlagend effect van de bètablokker, maar ook risico op hypertensieve crisis.
- mefloquine: hoger risico op bradycardie.
- ergotaminederivaten: verergering van perifere circulatiestoornissen.
- rifampicine: lichte verkorting van de halfwaardetijd van bisoprolol, mogelijk door inductie van geneesmiddelenmetaboliserende enzymen in de lever. Normaal hoeft de dosering niet te worden aangepast.

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

groei retardatie, mors in utero, abortus of vroege arbeid. Bijwerkingen (zoals hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en de pasgeboren zuigeling. Als een behandeling met bèta-adrenoceptorblokkers noodzakelijk is, zijn bèta₁-selectieve adrenoceptorblokkers te verkiezen.

Bisoprolol mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als een behandeling met bisoprolol noodzakelijk wordt geacht, moeten de uteroplacentaire bloedstroom en de foetale groei worden gemonitord. In geval van schadelijke effecten op de zwangerschap of de foetus moet een alternatieve behandeling worden overwogen. De pasgeboren zuigeling moet van dichtbij worden gemonitord. Symptomen van hypoglykemie en bradycardie zullen doorgaans 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 had bisoprolol geen invloed op de rijvaardigheid. Wegens individuele variaties van de reacties op het geneesmiddel kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen echter verstoord zijn. Daar moet rekening mee worden gehouden, vooral bij de start van de behandeling, bij verandering van medicatie en bij gebruik van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt geklasseerd:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
- zeer zelden ($\geq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Psychische stoornissen

Soms: Depressie, slaapstoornissen
Zelden: Nachtmerries, hallucinaties

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

Samenvatting van de productkenmerken

Zelden:	Gehoorstoornissen
<u>Hartaandoeningen</u>	
Zeer vaak:	Bradycardie (bij patiënten met chronisch hartfalen)
Vaak:	Verergering van een vooraf bestaand hartfalen (bij patiënten met chronisch hartfalen)
Soms:	AV-geleidingsstoornissen, verergering van vooraf bestaand hartfalen (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris), bradycardie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris)
<u>Bloedvataandoeningen</u>	
Vaak:	Koude- of verdoofd gevoel in de extremiteiten, hypotensie (vooral bij patiënten met hartfalen)
Soms:	Orthostatische hypotensie
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>	
Soms:	Bronchospasme bij patiënten met bronchiaal astma of een voorgeschiedenis van obstructief longlijden
Zelden:	Allergische rinitis
<u>Maag-darmstelselaandoeningen</u>	
Vaak:	Maag-darmklachten zoals nausea, braken, diarree, constipatie
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	
Zelden:	Hepatitis
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties zoals jeuk, rood worden, uitslag en angio-oedeem
Zeer zelden:	Alopecie, bètablokkers kunnen psoriasis veroorzaken of verergeren of een psoriasisachtige uitslag veroorzaken
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	
Soms:	Spierzwakte, spierkrampen
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>	
Zelden:	Erectiele dysfunctie
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	
Vaak	Asthenie (bij patiënten met chronisch hartfalen), vermoeidheid*
Soms	Asthenie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris)
<u>Onderzoeken</u>	
Zelden	Verhoogde triglyceriden, verhoogde leverenzymen

(ALAT, ASAT)

Geldt voor hypertensie en angina pectoris:

*Die symptomen treden vooral op bij de start van de behandeling. Ze zijn doorgaans licht en verdwijnen gewoonlijk 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie – Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.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. 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 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.

Behandeling

Als er een overdosering optreedt, moet de behandeling met bisoprolol worden stopgezet en moet een ondersteunende en symptomatische behandeling worden gegeven.

Op grond van de verwachte farmacologische effecten 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.

AV blok (tweede- of derdegraads): de patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord en behandeld met een isoprenaline-infusie of een tijdelijke pacemaker (transcutane of transveneuze methode).

Acute verergering van hartfalen: dien diuretica, inotrope farmaca en vasodilatoren intraveneus 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 uitgedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Bisoprolol is een competitieve, sterk bèta₁-selectieve adrenerge antagonist zonder partiële agonistische (intrinsieke sympathicomimetische activiteit, ISA) of membraanstabilerende eigenschappen. Het heeft een zeer lage affiniteit voor de bèta₂-receptoren van de bronchiale boom of het gladde spierweefsel van de bloedvaten en slechts een lichte affiniteit voor de bèta₂-receptoren die het metabolisme regelen. Daarom zal bisoprolol in therapeutische doseringen gewoonlijk geen effect hebben op de weerstand van de luchtwegen tegen luchtstroom en op de door bèta₂ gemedieerde metabole effecten. De bèta₁-selectiviteit vermindert als de dosering stijgt boven 20 mg en er kan dan ook blokkade van de bèta₂-receptoren optreden. Door de cardiale bèta₁-receptoren te blokkeren, vermindert bisoprolol de sympathicoadrenerge activiteit. Dat vertraagt de hartslag, verlaagt het slagvolume en vermindert dus het hartdebiet. Daardoor neemt het zuurstofverbruik van het myocard af, wat een wenselijk effect is bij de behandeling van ischemische pijn in de borstkas bij activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In het hart nemen de functionele cyclus en de duur van de refractaire periode van de sinusknoop toe, evenals de duur van de functionele refractaire periode van de AV knoop en de AV geleidingstijd. Het negatieve inotrope effect is klein. De systolische functie blijft gevrijwaard en de diastolische functie verbetert bij patiënten met hypertensie en linkerventrikelhypertrofie omdat de massa en de dikte van de ventrikelwand bij een langetermijnbehandeling verminderen. Bisoprolol verlaagt het plasmareninegehalte ook bij concomitant gebruik van diuretica of ACE-remmers. De perifere weerstand vermindert geleidelijk.

In klinische studies werd aangetoond dat een dagdosering van 10 mg bisoprolol vergelijkbaar is met een dagdosering van 100 mg atenolol of metoprolol of een

dosering van 160 mg propranolol. Het maximale bloeddrukverlagende effect bij gebruik van bètablokkers wordt gewoonlijk bereikt binnen twee weken.

De CIBIS-II-studie werd uitgevoerd bij 2.647 patiënten van wie 83% in NYHA-klasse III en 17% in NYHA-klasse IV. De patiënten vertoonden een stabiel, symptomatisch systolisch hartfalen (met ejectiefractie $\leq 35\%$ bij echocardiografie). De totale mortaliteit daalde van 17,3% tot 11,8% (relatieve daling van 34%). Ook daalde de incidentie van plotselinge dood (3,6% versus 6,3%, relatieve daling met 44%) en daalde het aantal aanvallen van hartfalen waarvoor een ziekenhuisopname vereist was (12% versus 17,6%, een relatieve daling met 36%). De patiënten vertoonden een significante functionele verbetering te oordelen naar de NYHA-klasse. Bij de start van de behandeling van bisoprolol en tijdens de titratiefase werden enkele gevallen waargenomen van bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%) en acute hartdecompensatie (4,97%), maar het aantal gevallen was niet hoger dan in de placebogroep (0%, 0,3 % en 6,74%). In de klinische studies bedroeg het aantal aanvallen die leidden tot de dood of functioneel falen, 20 in de bisoprololgroep en 15 in de placebogroep.

In de CIBIS III-studie werden 1.010 patiënten van 65 jaar of ouder met licht tot matige chronisch hartfalen (NYHA-klasse II of III) en een linkerventrikel-ejectiefractie $\geq 35\%$ 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 chronisch hartfalen.

Bisoprolol wordt al gebruikt bij de behandeling van hypertensie en angina. Zoals met andere β_1 -blokkers is het werkingsmechanisme bij hypertensie niet duidelijk, maar het is bekend dat bisoprolol de plasmareninespiegel sterk verlaagt.

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. Bisoprolol is dus doeltreffend bij het elimineren of verminderen van de symptomen.

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 een niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden. Doordat bisoprolol in dezelfde mate wordt geëlimineerd door de nieren en de lever, is een aanpassing van de dosering niet vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie of nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen en een verminderde lever- of nierfunctie werd niet onderzocht.

Lineariteit/non-lineariteit

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

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 en carcinogeen potentieel. Zoals andere bètablokkers veroorzaakte bisoprolol toxiciteit bij de moederdieren (verminderde voedselinname en lager lichaamsgewicht) en de embryo's/foetussen (hogere incidentie van resorptie, lager geboortegewicht van de jongen, tragere lichamelijke ontwikkeling) bij toediening van hoge doseringen, maar het was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumcroscarmellose
Natriumzetmeelglycollaat (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

OPA-blisterverpakkingen verzegeld met aluminiumfolie van 20 micrometer. 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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Bisoprolol Teva 1,25 mg tablet: BE381254

Bisoprolol Teva 2,5 mg tablet: BE381263

Bisoprolol Teva 3,75 mg tablet: BE381272

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/11/2010

Datum van laatste verlenging: 22/08/2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 05/2024.

Datum van goedkeuring van de SKP: 05/2024.