

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprolol EG 2,5 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Bisoprolol EG 2,5 mg tablet is een witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe tablet met een breukstreep aan één zijde.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van stabiel chronisch hartfalen (CHF) met verminderde systolische linkerventrikelfunctie als aanvulling op ACE-remmers, diuretica en optioneel hartglycosiden (zie voor aanvullende informatie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De standaardbehandeling van CHF bestaat uit een ACE-remmer (of een angiotensinereceptorblokker in geval van intolerantie voor ACE-remmers), een β -blokker, diuretica en indien van toepassing hartglycosiden. Patiënten dienen stabiel te zijn (zonder acute decompensatie) wanneer de behandeling met bisoprolol wordt gestart.

Het is aanbevolen dat de behandelende arts ervaren is in de behandeling van chronisch hartfalen.

Voorbijgaande/ Tijdelijke verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie kan voorkomen tijdens en na afloop van de titratieperiode.

Dosering

Titratiefase

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

De behandeling met bisoprolol wordt gestart met een geleidelijke uptitratie in de volgende stappen:

- 1,25 mg eenmaal per dag gedurende 1 week, indien goed verdragen verhogen tot
- 2,5 mg eenmaal per dag gedurende een volgende week, indien goed verdragen verhogen tot
- 3,75 mg eenmaal per dag gedurende een volgende week, indien goed verdragen verhogen tot
- 5 mg eenmaal per dag gedurende de 4 volgende weken, indien goed verdragen verhogen tot
- 7,5 mg eenmaal per dag gedurende de 4 volgende weken, indien goed verdragen verhogen tot
- 10 mg eenmaal per dag gedurende/ voor de onderhoudsbehandeling

De maximale aanbevolen dosis is 10 mg eenmaal per dag.

Het wordt aangeraden de vitale tekenen (hartslag, bloeddruk) en symptomen van verergering van hartfalen tijdens de titratiefase nauwgezet te controleren. De symptomen kunnen al binnen de eerste dagen na het starten van de therapie voorkomen.

Aanpassing van de behandeling

Indien de maximaal aanbevolen dosis niet goed wordt verdragen, kan geleidelijke dosisverlaging worden overwogen.

In geval van voorbijgaande/tijdelijke verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie, wordt aanbevolen de dosering van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen te herzien. Het kan ook noodzakelijk zijn om de dosis van bisoprolol tijdelijk te verlagen of stopzetting in overweging te nemen.

Het hervatten en/of optitreren van bisoprolol dient altijd te worden overwogen wanneer de patiënt weer stabiel wordt.

Indien wordt overwogen om te stoppen, wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen, omdat abrupt stoppen kan leiden tot acute verslechtering van de toestand van de patiënt.

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

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig.

Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie

Er bestaan geen gegevens over de farmacokinetiek van bisoprolol bij patiënten met chronisch hartfalen en een verminderde lever- of nierfunctie. Het optitreren van de dosis bij deze populatie moet dan ook met extra voorzichtigheid gebeuren.

Pediatrische patiënten

Er is geen pediatrische ervaring met bisoprolol, daarom wordt het gebruik bij pediatrische patiënten niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Bisoprolol tabletten dienen 's ochtends ingenomen te worden en kunnen worden ingenomen met voedsel. Ze moeten worden doorgeslikt met vloeistof en mogen niet gekauwd worden.

4.3 Contra-indicaties

Bisoprolol is gecontraïndiceerd bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen en:

- acuut hartfalen of gedurende episodes van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope therapie vereist is
- cardiogene shock
- tweede- of derdegraads AV-blok
- sick sinus syndroom
- sino-atriaal blok
- symptomatische bradycardie
- symptomatische hypotensie
- ernstig astma bronchiale
- ernstige vormen van perifere arteriële occlusieve aandoeningen of ernstige vormen van het syndroom van Raynaud
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)
- metabole acidose
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

Er bestaat geen therapeutische ervaring met bisoprolol bij de behandeling van hartfalen bij patiënten met de volgende ziektes en aandoeningen:

- insulineafhankelijke diabetes mellitus (type I)
- ernstig verminderde nierfunctie
- ernstig verminderde leverfunctie
- restrictieve cardiomyopathie
- aangeboren hartaandoening
- hemodynamisch significante organische hartklepaandoening
- myocardinfarct binnen 3 maanden

Bisoprolol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij:

- bronchospasme (astma bronchiale, obstructieve luchtwegaandoeningen)
- diabetes mellitus met sterke schommelingen in glykemiewaarden; hypoglykemische symptomen kunnen gemaskeerd worden
- streng vasten
- lopende desensibilisatietherapie. Zoals andere β -blokkers kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen versterken en de ernst van anafylactische reacties verergeren. Behandeling met epinefrine geeft niet altijd het gewenste therapeutische effect.
- eerstegraads AV-blok
- Prinzmetal-angina
- perifere arteriële occlusieve aandoeningen (verergering van symptomen kan voornamelijk tijdens het begin van de behandeling optreden)
- algemene anesthesie

Bij patiënten die algemene anesthesie ondergaan, vermindert de β -blokkade de incidentie van aritmie en myocardiële ischemie tijdens inductie en intubatie en de postoperatieve periode. Het wordt tegenwoordig aangeraden het onderhoud van de β -blokkade perioperatief voor te zetten. De anesthesist dient zich bewust te zijn van de β -blokkade aangezien interacties met andere geneesmiddelen mogelijk zijn, met als gevolg bradyaritmieën, verzwakking van de reflextachycardie en een verminderd reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het nodig geacht wordt om de behandeling met een β -blokker te stoppen voorafgaand aan een operatie, dan dient dit geleidelijk te worden gedaan en ongeveer 48 uur voor anesthesie volledig te zijn beëindigd.

Combinatie van bisoprolol met calciumantagonisten van het verapamil- of diltiazemtype, met klasse I antiarrhythmica en met centraal werkende antihypertensiva wordt over het algemeen niet aangeraden (voor details zie rubriek 4.5).

Hoewel cardioselectieve bètablokkers (bèta 1) minder effect kunnen hebben op de longfunctie dan niet-selectieve bètablokkers, moeten deze zoals alle bètablokkers vermeden worden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er zeer overtuigende klinische redenen zijn voor hun gebruik. Als dergelijke redenen gelden, mag bisoprolol 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 bronchodilaterende therapie te worden gegeven. Af en toe kan een toename van de luchtwegweerstand optreden bij patiënten met astma; vandaar dat mogelijk de dosering van β -2-stimulantia moet worden verhoogd.

Bij patiënten met psoriasis of met psoriasis in de anamnese dienen β -blokkers (bijvoorbeeld bisoprolol) alleen te worden gegeven na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

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

Onder behandeling met bisoprolol kunnen de symptomen van thyreotoxicose worden gemaskeerd.

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen combinaties

Calciumantagonisten van het verapamil-type en in mindere mate van het diltiazem-type: negatieve invloed op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die met een β -blokker behandeld worden, kan leiden tot ernstige hypotensie en een atrioventriculaire blok.

Klasse I-antiarrhythmica (bijv. kinidine, disopyramide; lidocaïne, fenytoïne; flecaïnide, propafenon): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt zijn en het negatieve inotrope effect toegenomen.

Centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen, zoals clonidine en andere (bijv. methyldopa, moxonidine, rilmenidine): gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen kan hartfalen verergeren door een verlaging van de centrale sympathische tonus (vermindering van de

hartslag en cardiale output, vasodilatatie). Het abrupt stoppen, vooral voorafgaand aan het stoppen met een β -blokker, kan het risico van “rebound hypertensie” verhogen.

Voorzichtig te gebruiken combinaties

Calciumantagonisten van het dihydropyridine-type zoals felodipine en amlodipine: gelijktijdig gebruik kan het risico van hypotensie verhogen en een toename van het risico van een verdere verslechtering van de ventriculaire pompfunctie kan bij patiënten met hartfalen niet worden uitgesloten.

Klasse III-antiarrhythmica (bijv. amiodaron): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden.

Uitwendig gebruik van β -blokkers (bijv. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kan het systemische effect van bisoprolol versterken.

Parasympathomimetica: gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd en het risico op bradycardie verhogen.

Insuline en orale antidiabetica: vergroten van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van β -adrenoreceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.

Anaesthetica: afname van de reflextachycardie en toename van het risico op hypotensie (voor verdere informatie over algemene anaesthetica zie tevens rubriek 4.4).

Digitalisglycosiden: vermindering van hartfrequentie, toename van de atrioventriculaire geleidingstijd.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's): NSAID's kunnen het hypotensieve effect van bisoprolol verminderen.

B-sympathomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine): de combinatie met bisoprolol kan het effect van beide middelen verminderen.

Sympathomimetica die zowel de β - als alfa-adrenoreceptoren activeren (bijv. noradrenaline, adrenaline): de combinatie met bisoprolol kan de door alfa-adrenoreceptor tot stand gebrachte vasoconstrictieve effecten van deze middelen die leiden tot bloeddrukstijging en exacerbatie van claudicatio intermittens demaskeren. Er wordt aangenomen dat dergelijke interacties waarschijnlijker zijn met niet-selectieve β -blokkers.

Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva en andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagend potentieel (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico op hypotensie verhogen.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden

Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie.

Monoamineoxidaseremmers (behalve MAO-B-remmers): Versterkt hypotensief effect van de β -blokkers maar ook risico op hypertensieve crisis.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke gevolgen kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/het pasgeboren kind. Over het algemeen verminderen β -adrenoreceptorblokkers de perfusie van de placenta, wat in verband is gebracht met groeivertraging, intra-uteriene dood, abortus of voortijdige bevalling. Bijwerkingen (bijv. hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en

het pasgeboren kind. Indien behandeling met β -adrenoreceptorblokkers noodzakelijk is, dan hebben β -1-selectieve adrenoreceptorblokkers de voorkeur.

Bisoprolol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, behalve als het duidelijk noodzakelijk is. Als behandeling met bisoprolol noodzakelijk geacht wordt, dienen de uteroplacentaire bloedtoevoer en de groei van de foetus gecontroleerd te worden. Als er schadelijke gevolgen voor de zwangerschap of de foetus optreden, dient een alternatieve behandeling overwogen te worden. Het pasgeboren kind dient strikt gecontroleerd te worden. Over het algemeen zijn symptomen van hypoglykemie en bradycardie binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is dan ook niet aan te raden borstvoeding te geven tijdens de toediening van bisoprolol.

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

Tijdens een onderzoek bij patiënten met coronaire hartaandoeningen had bisoprolol geen nadelige invloed op de rijprestaties. Door individuele variatie in reacties op het geneesmiddel kan echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken nadelig beïnvloed worden. Dit dient vooral overwogen te worden bij de start van de behandeling en bij wijzigingen van medicatie, alsook in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de frequentiebenamingen die hieronder worden gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Psychische stoornissen:

Soms: slaapstoornissen, depressie.

Zelden: nachtmerries, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Zelden: syncope.

Oogaandoeningen:

Zelden: verminderd traanvocht (rekening mee houden als de patiënt contactlenzen draagt).

Zeer zelden: conjunctivitis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: verminderd gehoor.

Hartaandoeningen:

Zeer vaak: bradycardie.

Vaak: verergering van hartfalen.

Soms: AV-geleidingsstoornissen.

Bloedvataandoeningen:

Vaak: koude of gevoelloze extremiteiten, hypotensie.
Soms: orthostatische hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: bronchospasmen bij patiënten met bronchiale astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegaandoening.
Zelden: allergische rhinitis.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree, constipatie.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheidsreacties (jeuk, warmteopwellingen, rash).
Zeer zelden: alopecia. β -blokkers kunnen psoriasis teweegbrengen of verergeren of op psoriasis gelijkende rash induceren.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierzwakte en krampen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: potentiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenie, vermoeidheid.

Onderzoeken:

Zelden: verhoogde triglyceriden, verhoogde leverenzymen (ALAT, ASAT).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tel.: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Overdosering

Symptomen

Met overdosering (bijv. dagelijkse dosis van 15 mg in plaats van 7,5 mg) zijn derdegraads AV-blok, bradycardie en duizeligheid gemeld. In het algemeen zijn de meest bekende tekenen die te verwachten zijn bij overdosering van een β -blokker bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Tot op heden zijn enkele gevallen van overdosering (maximum: 2000 mg) met bisoprolol gemeld bij patiënten met hypertensie en/of coronaire hartaandoeningen, waarbij bradycardie en/of hypotensie geconstateerd werden. Alle patiënten herstelden. Er bestaat een grote interindividuele variatie in de gevoeligheid voor één enkele hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig. Vandaar dat het verplicht is de behandeling van deze patiënten te beginnen met het geleidelijk optitreren van de dosis volgens het schema gegeven in rubriek 4.2.

Behandeling

Als zich een overdosering voordoet, dient de behandeling met bisoprolol te worden gestopt en dient voor ondersteunende en symptomatische behandeling te worden gezorgd. Beperkte gegevens suggereren dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is. Gebaseerd op de te verwachte farmacologische werking en aanbevelingen voor andere β -blokkers moeten, indien klinisch gerechtvaardigd, de volgende algemene maatregelen worden overwogen.

Bradycardie: dien intraveneus atropine toe. Als de respons onvoldoende is, kan isoprenaline of een ander middel met positieve chronotrope eigenschappen voorzichtig gegeven worden. Onder bepaalde omstandigheden kan het transveneus plaatsen van een pacemaker noodzakelijk zijn.

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

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

Acute verergering van hartfalen: dien i.v. diuretica, inotrope middelen, vasodilaterende middelen toe.

Bronchospasmen: dien bronchodilaterende therapie toe, zoals isoprenaline, β -2-sympathicomimetica en/of aminofylline.

Hypoglykemie: dien i.v. glucose toe.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bèta-blokkers, selectief, ATC-code: C07AB07

Werkingsmechanisme

Bisoprolol is een hoog β -1-selectief-adrenoceptorblokkerend middel zonder intrinsieke stimulerende en relevante membraanstabilerende werking. Het vertoont slechts lage affiniteit voor zowel de β -2-receptor in de gladde spieren van de bronchiën en vaten als voor de β -2-receptoren van de metabole regulering. Daarom is het in het algemeen niet te verwachten dat bisoprolol de luchtwegenweerstand en de β -2-gemedieerde metabole effecten beïnvloedt. De β -1-selectiviteit van bisoprololfumaraat blijft bestaan bij doseringen boven de therapeutische doseringsschaal.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal werden 2647 patiënten geïnccludeerd in het CIBIS II-onderzoek. 83% (N = 2202) was in NYHA-klasse III en 17% (n = 445) in NYHA-klasse IV. Ze hadden stabiel symptomatisch systolisch hartfalen (ejectiefraction $\leq 35\%$, gebaseerd op echocardiografie). Totale mortaliteit werd gereduceerd van 17,3% naar 11,8% (relatieve vermindering van 34%). Er werd een vermindering van plotse dood (3,6% vs. 6,3%, relatieve vermindering van 44%) geconstateerd, alsook een verminderd aantal episoden van hartfalen die een ziekenhuisopname vereiste (12% vs. 17,6%, relatieve vermindering van 36%). Ten slotte is een significante verbetering van de functionele status volgens de NYHA-classificatie bewezen. Tijdens de initiatie en titratie van bisoprolol werden ziekenhuisopname als gevolg van bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%) en acute decompensatie (4,97%) geconstateerd, maar ze kwamen niet vaker voor dan in de placebogroep (0%, 0,3% en 6,74%). Het aantal fatale en invaliderende infarcten tijdens de totale onderzoeksperiode was 20 in de bisoprololgroep en 15 in de placebogroep.

Het CIBIS III-onderzoek bestudeerde 1010 patiënten van ≥ 65 jaar met licht tot matig chronisch hartfalen (CHF; NYHA-klasse II of III) en linkerventrikel-ejectiefraction $\leq 35\%$, die niet eerder behandeld werden met ACE-remmers, β -blokkers of angiotensinereceptorblokkers. De patiënten werden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril gedurende 6 tot 24 maanden na een initiële behandeling van 6 maanden met ofwel bisoprolol ofwel enalapril.

Er was een trend van een hogere frequentie van verergering van chronisch hartfalen wanneer bisoprolol werd gebruikt als initiële behandeling van 6 maanden. De niet-inferioriteit van eerst bisoprolol t.o.v. eerst enalapril werd niet bewezen in de per-protocolanalyse, hoewel de twee strategieën voor het inzetten van de behandeling tegen CHF een vergelijkbaar percentage vertoonden van het primaire samengestelde eindpunt overlijden en ziekenhuisopname aan het einde van het onderzoek (32,4% in de groep met eerst bisoprolol t.o.v. 33,1 % in de groep met eerst enalapril, per-protocolpopulatie). Het onderzoek toont aan dat bisoprolol ook gebruikt kan worden bij bejaarde patiënten met licht tot matig chronisch hartfalen.

Bisoprolol wordt ook toegepast bij de behandeling van hypertensie en angina pectoris.

Bij acute toediening bij patiënten met coronaire hartziekten zonder chronisch hartfalen, vermindert bisoprolol de hartfrequentie en het slagvolume en dus het hartminuutvolume en zuurstofverbruik. Bij chronische toediening vermindert de initieel verhoogde perifere weerstand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie en eliminatie

Bisoprolol wordt op twee manieren uit het lichaam uitgescheiden. 50% wordt door de lever omgezet in inactieve metabolieten en vervolgens uitgescheiden via de nieren. De overige 50% wordt door de nieren in niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden. De totale klaring is ongeveer 15 l/uur. De plasmahalfwaardetijd van 10 – 12 uur geeft een 24-uurs effect na een eenmaal daagse dosering.

Lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en leeftijdsonafhankelijk.

Bijzondere populaties

Aangezien de eliminatie in gelijke mate in de nieren en de lever plaatsvindt, is een dosisaanpassing niet nodig voor patiënten met een verminderde leverfunctie of een nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen en een verminderde lever- of nierfunctie is niet onderzocht. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen (NYHA III) zijn de plasmaspiegels van bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd verlengd vergeleken met gezonde vrijwilligers. De maximale plasmaconcentratie bij steady state is 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 β -blokkers veroorzaakte bisoprolol bij hoge doses toxiciteit bij de moeder (verminderde voedselinname en verminderd lichaamsgewicht) en bij de embryo/foetus (toegenomen incidentie van resorpties, verminderd geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling), maar bisoprolol was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Colloïdaal siliciumdioxide
Natriumcroscarmellose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 en 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE368462

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 april 2010
Datum van laatste verlenging: 08 januari 2016

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2021
Datum van herziening van de tekst: 09/2020