

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isoten Minor 2,5 mg filmomhulde tabletten
Isoten 5 mg filmomhulde tabletten
Isoten 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Isoten Minor 2,5 mg	Elke tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat
Isoten 5 mg	Elke tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat
Isoten 10 mg	Elke tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Isoten Minor 2,5 mg: witte, hartvormige, filmomhulde tabletten met een breuklijn op beide zijden

Isoten 5 mg: witgele, hartvormige, filmomhulde tabletten met een breuklijn op beide zijden

Isoten 10 mg: zacht- tot lichtoranje, hartvormige, filmomhulde tabletten met een breuklijn op beide zijden

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van stabiel, chronisch hartfalen met verminderde systolische linkerventrikelfunctie als toevoeging aan angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-I), diuretica en eventueel hartglycosiden (zie rubriek 5.1 voor bijkomende informatie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Standaardbehandeling van chronisch hartfalen bestaat uit een ACE-inhibitor (of een angiotensinereceptorblokker in geval van ACE-inhibitorintolerantie), een bètablokker, diuretica en hartglycosiden indien van toepassing. De patiënt moet stabiel zijn (zonder acuut hartfalen) bij het opstarten van de behandeling met bisoprolol.

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

Tijdelijke verslechtering van het hartfalen, hypotensie of bradycardie kunnen voorkomen tijdens de titratieperiode en daarna.

Dosering

Titratiefase

Voor de behandeling van stabiel, chronisch hartfalen met bisoprolol is een titratiefase vereist.

De behandeling met bisoprolol wordt in het begin stapsgewijze opgebouwd:

- 1,25 mg éénmaal per dag gedurende 1 week; indien goed verdragen, verhogen tot
- 2,5 mg éénmaal per dag gedurende de volgende week; indien goed verdragen, verhogen tot
- 3,75 mg éénmaal per dag gedurende de volgende week; indien goed verdragen, verhogen tot
- 5 mg éénmaal per dag gedurende de 4 volgende weken; indien goed verdragen, verhogen tot
- 7,5 mg éénmaal per dag gedurende de 4 volgende weken; indien goed verdragen, verhogen tot
- 10 mg éénmaal per dag als onderhoudsbehandeling.

De maximale aanbevolen dosis bedraagt 10 mg éénmaal per dag.

Het is aanbevolen de vitale parameters (hartfrequentie, bloeddruk) en symptomen van toegenomen hartfalen van nabij op te volgen tijdens de titratiefase. De symptomen kunnen vanaf de eerste dag na het opstarten van de behandeling optreden.

Aanpassing van de behandeling

Als de maximale, aanbevolen dosis niet goed verdragen wordt, kan een geleidelijke dosisvermindering overwogen worden.

In geval van tijdelijk toegenomen hartfalen, hypotensie of bradycardie is het aanbevolen de dosering van de concomitante medicatie te herzien. Het kan ook noodzakelijk blijken om de dosis bisoprolol tijdelijk te verlagen of om stopzetting te overwegen.

Herintroductie en/of optitreren van bisoprolol moet steeds overwogen worden van zodra de patiënt opnieuw stabiel wordt.

Als stopzetting overwogen wordt, is het aanbevolen de dosis geleidelijk af te bouwen omdat plotse stopzetting aanleiding kan geven tot acute verslechtering van de toestand van de patiënt.

In het algemeen is de behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol een lange-termijn behandeling.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van bisoprolol bij patiënten met chronisch hartfalen en een verminderde lever- of nierfunctie. In deze populatie moet de geleidelijke dosisverhoging bijzonder voorzichtig gebeuren.

Bejaarden

Er is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatrische patiënten

Er is geen pediatrische ervaring met bisoprolol beschikbaar. Daarom is gebruik van bisoprolol bij pediatrische patiënten niet aangewezen.

Wijze van toediening

De tabletten bisoprolol moeten 's morgens ingenomen worden en mogen met voeding ingenomen worden. Ze moeten met wat vloeistof ingenomen worden en er mag niet op gekauwd worden.

4.3 Contra-indicaties

Bisoprolol is tegenaangewezen bij patiënten met chronisch hartfalen in geval van:

- Acuut hartfalen of gedurende decompensatie-episoden bij hartfalen wanneer een I.V. inotrope behandeling noodzakelijk is;
- Cardiogene shock;
- Tweede- of derdegraads AV-blok;
- Sinusknoopziekte;
- Sinoatriaal blok;
- Symptomatische bradycardie;
- Symptomatische hypotensie;
- Ernstig bronchiaal astma;
- Ernstige vormen van occlusief, perifeer arterieel lijden en van Raynaud-syndroom;
- Onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4) ;
- Metabole acidose;
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel 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 moet worden ingeleid met een speciale titratiefase.

Een therapie met bisoprolol mag niet abrupt worden onderbroken tenzij dit duidelijk geïndiceerd is en dit in het bijzonder bij patiënten met een ischemische hartziekte omdat dit kan leiden tot een tijdelijke verslechtering van de cardiale conditie.

Het begin en het beëindigen van een behandeling met bisoprolol vereist een regelmatige monitoring.

Er is geen therapeutische ervaring beschikbaar met bisoprolol bij de behandeling van hartfalen bij patiënten met de volgende aandoeningen en omstandigheden:

- insulinedependente diabetes mellitus (type I);
- ernstig verminderde nierfunctie;
- ernstig verminderde leverfunctie;
- restrictieve cardiomyopathie;
- congenitaal hartlijden;
- organisch hartkleplijden met belangrijke hemodynamische weerslag;
- myocardinfarct tijdens de laatste 3 maanden.

Bisoprolol moet met omzichtigheid gebruikt worden in geval van:

- bronchospasme (bronchiaal astma, obstructieve ademhalingsziekten);
- diabetes mellitus met aanzienlijke schommelingen van de glycemie; hypoglycemiesymptomen kunnen gemaskeerd worden;
- streng vasten;
- lopende desensibilisatiebehandeling. Zoals de andere bètablokkers kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen versterken en anafylactische reacties verergeren. Een behandeling met adrenaline geeft niet altijd het gewenste therapeutisch effect.
- eerstegraads AV-blok;
- Prinzmetal-angor; Er zijn gevallen van coronaire vasospasme waargenomen. Ondanks de hoge bèta1-selectiviteit kunnen aanvallen van angina niet volledig worden uitgesloten

- als bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina;
- occlusief, perifeer arterieel lijden. Bij het begin van de behandeling kan zich namelijk een verergering van de symptomen voordoen;
- algemene anesthesie

Bij patiënten die een algemene anesthesie ondergaan, vermindert bètablokkade de incidentie van aritmieën en myocardischemie tijdens de inductie en intubatie en ook tijdens de postoperatieve periode. Heden wordt aanbevolen om een onderhoudsbehandeling met bètablokkers voort te zetten tijdens de perioperatieve periode. De anesthesist moet over de bètablokkade worden ingelicht omwille van mogelijke interacties met andere geneesmiddelen die bradyaritmieën veroorzaken, omwille van een verzwakking van de reflextachycardie en een vermindering van de reflexcapaciteit om bloedverlies te compenseren. Indien het noodzakelijk geacht wordt de behandeling met bètablokkers te stoppen vóór de heelkundige ingreep, dan moet dit geleidelijk gebeuren en ongeveer 48 uren vóór de anesthesie beëindigd zijn.

Het is doorgaans niet aanbevolen om bisoprolol te combineren met calciumantagonisten van het type verapamil of diltiazem, met klasse I-antiarritmica of met centrale antihypertensiva (zie rubriek 4.5 voor meer bijzonderheden).

Hoewel de cardioselectieve bètablokkers (bèta 1) minder effect kunnen hebben op de longfunctie dan de niet-selectieve bètablokkers, moeten deze, zoals alle bètablokkers, worden vermeden bij patiënten met obstructieve ziekten van de luchtwegen, behalve als er klinisch dwingende redenen zijn om ze toch te gebruiken. Als die redenen bestaan, mag Isoten met voorzichtigheid worden gebruikt. Bij patiënten met obstructieve ziekten van de luchtwegen zal een behandeling met bisoprolol aan de laagst mogelijke dosis worden gestart en zullen de patiënten nauwkeurig opgevolgd worden voor eventuele nieuwe symptomen (b.v. dyspnea, inspanningsintolerantie, hoest). In geval van bronchiaal astma of ander chronisch obstructief longlijden dat symptomatisch kan worden, moet gelijktijdig een behandeling met bronchodilatoren toegediend worden. Af en toe kan zich een toegenomen luchtwegenweerstand voordoen bij astmapatiënten, wat verklaart waarom het mogelijk is dat de dosis β 2-mimetica moet worden verhoogd.

Bij patiënten met psoriasis of met een voorgeschiedenis van psoriasis mogen bètablokkers (bijvoorbeeld bisoprolol) enkele worden voorgeschreven na zorgvuldig afwegen van de voordelen en risico's.

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

Een behandeling met bisoprolol kan de symptomen van thyreotoxicose maskeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen combinaties

Calciumantagonisten van het type verapamil en, in mindere mate, van het type diltiazem: negatieve invloed op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die behandeld worden met bètablokkers kan een aanzienlijke hypotensie en een atrioventriculair blok veroorzaken.

Klasse I-antiarritmica (bijv. kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne; flecaïnide, propafenon): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden en het negatief inotroop effect kan verhoogd worden.

Centrale antihypertensiva, zoals clonidine en andere (bijv. methyldopa, moxonidine,

rilménidine): gelijktijdig gebruik van centrale antihypertensiva kan hartfalen verergeren door vermindering van de centrale sympathische tonus (vermindering van de hartfrequentie en van het hartdebiet, vasodilatatie). Plots stopzetten kan het risico van rebound-hypertensie verhogen, in het bijzonder indien dit gebeurt vóór het stopzetten van de bètablokker.

Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is

Calciumantagonisten van het type dihydropyridine, zoals felodipine en amlodipine: het gelijktijdig gebruik kan het risico van hypotensie doen toenemen en een verhoogd risico van bijkomende verslechtering van de ventrikelpompfunctie kan bij patiënten met hartfalen niet uitgesloten worden.

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

Topische bètablokkers (bijv. oogdruppels ter behandeling van glaucoom) kunnen bijkomende systemische effecten toevoegen aan deze van bisoprolol.

Parasympathicomimetica: Gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd en het risico van bradycardie verhogen.

Insuline en orale antidiabetica: toename van het hypoglycemiërend effect. Blokkade van de β -adrenerge receptoren kan de hypoglycemiesymptomen maskeren.

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

Digitalisglycosiden: vertraagde hartfrequentie, verlengde atrioventriculaire geleidingstijd.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID): de NSAID kunnen het bloeddrukverlagend effect van bisoprolol verminderen.

β -sympathicomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine): de combinatie met bisoprolol kan de effecten van beide geneesmiddelen verminderen.

Sympathicomimetica die de β - en α -adrenerge receptoren stimuleren (bijv. noradrenaline, adrenaline): hun combinatie met bisoprolol kan de vasoconstrictorische effecten van deze middelen, gemedieerd door de α -adrenerge receptoren, tot uiting brengen. Dit leidt tot een verhoging van de arteriële bloeddruk en een exacerbatie van claudicatio intermittens. Men vermoedt dat deze interacties gemakkelijker voorkomen met niet-selectieve bètablokkers.

Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva en ook met andere middelen die de arteriële bloeddruk kunnen doen dalen (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico van hypotensie verhogen.

Associaties die goed dienen te worden overwogen

Mefloquine: toegenomen risico van bradycardie.

Monoamineoxidaseremmers (uitgezonderd de IMAO-B): toename van het bloeddrukverlagend effect van de bètablokkers en ook risico van hypertensiecrisis.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die negatieve gevolgen kunnen hebben op de zwangerschap en/of op de foetus of pasgeborene. In het algemeen verminderen bètablokkers de doorbloeding van de placenta en dat wordt in verband gebracht met een groeiachterstand, *mors in utero*, abortus of premature geboorte. Er kunnen zich bijwerkingen (bijvoorbeeld hypoglycemie en bradycardie) voordoen bij de foetus en pasgeborene. Indien een behandeling met bètablokkers noodzakelijk is, genieten β_1 -selectieve bètablokkers de voorkeur.

Bisoprolol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij dit absoluut noodzakelijk is. In dat geval moeten de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus gecontroleerd worden. Indien zich schadelijke gevolgen voor de zwangerschap of voor de foetus voordoen, moet een andere behandeling overwogen worden. De pasgeborene moet nauwgezet gecontroleerd worden. Doorgaans kan men zich verwachten aan symptomen van hypoglycemie en bradycardie gedurende de eerste 3 dagen.

Borstvoeding

Het is niet geweten of dit geneesmiddel met de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom wordt aanbevolen om geen borstvoeding te geven gedurende gebruik van bisoprolol.

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

Tijdens een studie bij patiënten met coronair hartlijden had bisoprolol geen nadelige invloed op de rijvaardigheid. Omwille van de individueel wisselende reacties op het geneesmiddel, kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen echter negatief beïnvloed worden. Dit moet met name overwogen worden bij het begin van de behandeling en tijdens geneesmiddelwijzigingen, maar ook indien het geneesmiddel wordt gebruikt samen met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hierna gebruikte frequentieterminologie:

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 traanvorming (ermee rekening houden indien de persoon contactlenzen draagt).

Zeer zelden: conjunctivitis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: gehoorstoornissen.

Hartaandoeningen:

Zeer vaak: bradycardie.

Vaak: toegenomen hartfalen.

Soms: AV-geleidingsstoornissen.

Bloedvataandoeningen:

Vaak: koudegevoel of verdoofd gevoel in de extremiteiten, hypotensie.

Soms: orthostatische hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

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

Zelden: allergische rhinitis.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: gastro-intestinale klachten zoals nausea, braken, diarree, constipatie.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: overgevoelighedsreacties (jeuk, flush, rash en angio-oedeem).

Zeer zelden: alopecia, bètablokkers kunnen psoriasis veroorzaken of doen toenemen of kunnen aanleiding geven tot psoriasisachtige huiduitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierzwakte en krampen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: erectiestoornis.

Algemene aandoeningen:

Vaak: asthenie, moeheid.

Onderzoeken:

Zelden: gestegen triglyceriden, leverenzymstijging (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

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

Website: www.fagg.be

E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De volgende symptomen werden gemeld na overdosering (dagdosis van 15 mg in plaats van 7,5 mg): derdegraads AV-blok, bradycardie en duizeligheid. De meest gekende tekenen

waaraan men zich kan verwachten in geval van overdosering met een bètablokker zijn de volgende: bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acuut hartfalen en hypoglycemie. Tot op heden werden enkele gevallen van overdosering (maximum: 2000 mg) met bisoprolol gemeld bij patiënten met hypertensie en/of coronair hartlijden en waarbij bradycardie en/of hypotensie werd waargenomen; al deze patiënten herstelden. Er is een belangrijke individuele variabiliteit inzake gevoeligheid voor een eenmalige, hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig. Het is daarom verplicht om de behandeling bij deze patiënten aan te vatten met een geleidelijke dosisverhoging volgens het schema in rubriek 4.2.

Behandeling

Indien zich overdosering voordoet, moet de behandeling met bisoprolol gestaakt worden en moet een ondersteunende en symptomatische behandeling ingesteld worden. Beperkte gegevens lijken er op te wijzen dat bisoprolol weinig dialyseerbaar is. Op basis van zijn verwachte farmacologische activiteit en de voor andere bètablokkers verstrekte aanbevelingen, moeten de volgende algemene maatregelen overwogen worden indien ze gerechtvaardigd zijn vanuit klinisch oogpunt.

Bradycardie: intraveneus atropine toedienen. Bij onvoldoende respons kan met voorzichtigheid isoprenaline of een ander geneesmiddel met positief chronotrope eigenschappen toegediend worden. In bepaalde omstandigheden kan plaatsing van een pacemaker langs transveneuze weg noodzakelijk zijn.

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

AV-blok (tweede- of derdegraads): de patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden en behandeld worden met een infusie isoprenaline ofwel moet langs transveneuze weg een pacemaker geplaatst worden.

Acute verergering van het hartfalen: toedienen van I.V. diuretica, inotrope geneesmiddelen, vasodilaterende geneesmiddelen.

Bronchospasmen: een bronchodilaterende behandeling toedienen, zoals isoprenaline, β_2 -sympathicomimetica en/of aminofylline.

Hypoglycemie: IV glucose toedienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve β -blokker, ATC-code: C07AB07

Werkingsmechanisme

Bisoprolol is een zeer β_1 -selectieve bètablokker zonder intrinsiek stimulerende activiteit noch duidelijk membraanstabilerend effect. Hij vertoont slechts een zwakke affiniteit voor de β_2 -receptoren van de gladde spieren van de bronchiën en bloedvaten en voor de β_2 -receptoren die het metabolisme controleren. Daarom wordt algemeen niet verwacht dat bisoprolol een invloed heeft op de weerstand van de luchtwegen en de β_2 -adrenerge metabole effecten. De β_1 -selectiviteit van bisoprolol blijft behouden bij dosissen hoger dan het therapeutisch venster.

Klinische effectiviteit en veiligheid

In totaal werden 2.647 patiënten geïncludeerd in de CIBIS II-studie: 83% (n = 2.202) in NYHA-klasse III en 17% (n = 445) in NYHA-klasse IV. Ze vertoonden stabiel, symptomatisch, systolisch hartfalen (ejectiefractie $\leq 35\%$ op basis van echocardiografie). De totale mortaliteit verminderde van 17,3% tot 11,8% (relatieve reductie van 34%). Men stelde een duidelijke daling van plotse dood vast (3,6% tegenover 6,3%; relatieve reductie: 44%) en ook een daling van het aantal episoden van hartfalen waarvoor hospitalisatie vereist was (12% tegenover 17,6%; relatieve reductie: 36%). Tenslotte toonde men een significante verbetering aan van de functionele toestand volgens de NYHA-classificatie. Tijdens het instellen en de titratie van bisoprolol werden hospitalisaties ten gevolge van bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%) en acute decompensatie (4,97%) geregistreerd, maar deze hospitalisaties waren niet frequenter dan in de placebogroep (0%, 0,03% en 6,74%). Het aantal fatale en invaliderende infarcten tijdens de studie bedroeg 20 in de bisoprololgroep en 15 in de placebogroep.

De CIBIS III studie onderzocht 1010 patiënten ≥ 65 jaar met licht tot matig chronisch hartfalen (CHF; NYHA-klasse II of III) en een linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 35\%$, die voorheen nog niet behandeld werden met ACE-inhibitoren, bètablokkers of angiotensinereceptorblokkers. Patiënten werden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril gedurende 6 tot 24 maanden na een initiële behandeling met ofwel bisoprolol ofwel enalapril.

Er was een trend tot verhoogde frequentie van verslechtering van de chronische hartinsufficiëntie wanneer bisoprolol gebruikt werd gedurende de eerste 6 maanden. De non-inferioriteit van bisoprolol-eerst versus enalapril-eerst werd niet aangetoond in de per-protocol analyse, hoewel beide behandelingsstrategieën voor het opstarten van behandeling van CHF een vergelijkbaar percentage voor het primaire gecombineerde endpoint mortaliteit en hospitalisatie toonden op het einde van de studie (32,4% in de bisoprolol-eerst groep tegenover 33,1 % in de enalapril-eerst groep, voor de per-protocol populatie). De studie toont aan dat bisoprolol kan worden gebruikt bij bejaarden met milde tot matige chronische hartinsufficiëntie.

Bisoprolol wordt eveneens gebruikt bij de behandeling van hypertensie en angor pectoris.

Bij acute toediening aan patiënten met coronair hartlijden zonder chronisch hartfalen vermindert bisoprolol de hartfrequentie en het ejectievolumen, en bijgevolg het hartdebiet en het zuurstofverbruik. Bij chronische toediening daalt de initieel toegenomen perifere weerstand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt bisoprolol geabsorbeerd en heeft een biologische beschikbaarheid van ongeveer 90%.

Distributie

Zijn distributievolumen is 3,5 l/kg. De binding van bisoprolol aan de plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 30%.

Biotransformatie en eliminatie

Bisoprolol wordt door het lichaam op twee manieren uitgescheiden. Vijftig procent wordt in de lever omgezet in inactieve metabolieten en vervolgens door de nieren uitgescheiden. De overige 50% wordt in ongewijzigde vorm door de nieren uitgescheiden. Zijn totale klaring

bedraagt ongeveer 15 l/uur. De plasmahalfwaardetijd van 10 à 12 uren verzekert een effect gedurende 24 uren na één inname per dag.

Lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en leeftijdsonafhankelijk.

Speciale populaties

Omdat de uitscheiding in gelijke mate gebeurt door de nieren en de lever, is normaal geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie of met nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van bisoprolol werd niet bestudeerd bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen en met een verminderde lever- of nierfunctie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen (NYHA III) zijn de plasmaspiegels bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd van het product langer dan bij gezonde vrijwilligers. De plasmapijk in evenwichtstoestand is 64 ± 21 ng/ml voor een dagdosis van 10 mg en de halfwaardetijd is 17 ± 5 uren.

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, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Zoals voor alle bètablokkers, veroorzaken hoge dosissen bisoprolol toxiciteit bij de moeder (verminderde voedselinname en gewichtstoename) en bij het embryo/de foetus (toename van de incidentie van resorptie, verminderd geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling) maar bisoprolol bleek niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Isoten Minor 2,5 mg

Kern van de tablet: watervrij colloïdaal silicium, magnesiumstearaat, crospovidon, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat.
Filmomhulling: dimethicon, macrogol 400, titaniumdioxide (E171), hypromellose.

Isoten 5 mg

Kern van de tablet: watervrij colloïdaal silicium, magnesiumstearaat, crospovidon, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat.
Filmomhulling: gele ijzeroxide (E172), dimethicon, macrogol 400, titaniumdioxide (E171), hypromellose.

Isoten 10 mg

Kern van de tablet: watervrij colloïdaal silicium, magnesiumstearaat, crospovidon, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat.
Filmomhulling: rode ijzeroxide (E172), gele ijzeroxide (E172), dimethicon, macrogol 400, titaniumdioxide (E171), hypromellose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Isoten Minor 2,5 mg: 3 jaar

Isoten 5 mg / 10 mg: 5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Isoten Minor 2,5 mg: bewaren beneden 25°C.

Isoten 5 mg / 10 mg: bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakking is een blisterverpakking, bestaande uit een basislaag uit polyvinylchloride en een aluminium bekledingslaag.

Verpakkingen: 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

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan EPD bvba/sprl
Terhulpesteenweg, 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Isoten Minor 2,5 mg BE210296

Isoten 5 mg BE210314

Isoten 10 mg BE210332

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 juni 1999

Datum van laatste hernieuwing: 22 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2020

Datum van goedkeuring: 11/2020