

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprololfumaraat Viatris 1,25 mg, filmomhulde tabletten  
Bisoprololfumaraat Viatris 2,5 mg, filmomhulde tabletten  
Bisoprololfumaraat Viatris 3,75 mg, filmomhulde tabletten  
Bisoprololfumaraat Viatris 5 mg, filmomhulde tabletten  
Bisoprololfumaraat Viatris 7,5 mg, filmomhulde tabletten  
Bisoprololfumaraat Viatris 10 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Alleen voor tabletten van 1,25 mg:*

Elke tablet bevat 1,25 mg bisoprololfumaraat

*Alleen voor tabletten van 2,5 mg:*

Elke tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat

*Alleen voor tabletten van 3,75 mg:*

Elke tablet bevat 3,75 mg bisoprololfumaraat

*Alleen voor tabletten van 5 mg:*

Elke tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat

*Alleen voor tabletten van 7,5 mg:*

Elke tablet bevat 7,5 mg bisoprololfumaraat

*Alleen voor tabletten van 10 mg:*

Elke tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat

Hulpstof(fen) met bekend effect:

*Alleen voor tabletten van 5 mg:*

Elke tablet bevat 0,005 mg zonnegeel FCF (E110).

*Alleen voor tabletten van 7,5 mg:*

Elke tablet bevat 0,008 mg zonnegeel FCF (E110).

*Alleen voor tabletten van 10 mg:*

Elke tablet bevat 0,114 mg zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

*Alleen voor tabletten van 1,25 mg:*

Witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten; ongeveer 9 mm x 7 mm; met de inscriptie 'BL' & '1' op de ene kant van de tablet en 'M' op de andere kant.

*Alleen voor tabletten van 2,5 mg:*

Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met inkepingen in de rand van de tablet; ongeveer 9 mm x 7 mm; aan beide zijden van de breukstreep de inscriptie 'BL' & '2' op de ene kant en 'M' op de andere kant.

*Alleen voor tabletten van 3,75 mg:*

Crèmekleurige, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met inkepingen in de rand van de tablet; ongeveer 9 mm x 7 mm; aan beide zijden van de breukstreep de inscriptie 'BL' & '3' op de ene kant en 'M' op de andere kant.

*Alleen voor tabletten van 5 mg:*

Lichtgele, ovale biconvexe, filmomhulde tabletten met inkepingen in de rand van de tablet; ongeveer 9 mm x 7 mm; aan beide zijden van de breukstreep de inscriptie 'BL' & '4' op de ene kant en 'M' op de andere kant.

*Alleen voor tabletten van 7,5 mg:*

Gele, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met inkepingen in de rand van de tablet; ongeveer 9 mm x 7 mm; aan beide zijden van de breukstreep de inscriptie 'BL' & '5' op de ene kant en 'M' op de andere kant.

*Alleen voor tabletten van 10 mg:*

Licht oranje, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten met inkepingen in de rand van de tablet; ongeveer 9 mm x 7 mm; aan beide zijden van de breukstreep de inscriptie 'BL' & '6' op de ene kant en 'M' op de andere kant.

*Alleen voor tabletten van 2,5mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg, en 10 mg:*  
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van hypertensie.

Behandeling van chronische stabiele angina pectoris.

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### **Dosering**

*Behandeling van hypertensie en chronische stabiele angina pectoris.*

#### **Volwassenen**

De dosering moet per persoon worden ingesteld. Het verdient aanbeveling om met 5 mg per dag te beginnen. De gebruikelijke dosering is eenmaal daags 10 mg met een maximale aanbevolen dosering van 20 mg per dag.

#### **Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie**

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

#### **Ouderen**

De dosering hoeft doorgaans niet te worden aangepast. Het verdient aanbeveling om met de laagst mogelijke dosis te beginnen.

### **Pediatrische patiënten**

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

### **Beëindiging van de behandeling**

De behandeling mag niet abrupt worden gestaakt (zie rubriek 4.4). De dosering moet langzaam worden afgebouwd door de dosis per week te halveren.

#### *Behandeling van stabiel chronisch hartfalen*

### **Volwassenen**

De standaard behandeling van CHF bestaat uit een ACE-remmer (of een angiotensine-receptorblokker bij intolerantie voor ACE-remmers), een bètablokker, diuretica, en indien van toepassing hartglycosiden. Patiënten dienen stabiel te zijn (zonder acuut hartfalen) als met de bisoprololbehandeling wordt gestart.

Het verdient aanbeveling dat de behandelend arts ervaring heeft met de behandeling van chronisch hartfalen.

### **Titratiefase**

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

De behandeling met bisoprolol wordt gestart met het geleidelijk optitreren middels de volgende stappen:

- 1,25 mg eenmaal daags gedurende 1 week, indien goed verdragen verhogen tot
- 2,5 mg eenmaal daags gedurende nog 1 week, indien goed verdragen verhogen tot
- 3,75 mg eenmaal daags gedurende nog 1 week, indien goed verdragen verhogen tot
- 5 mg eenmaal daags gedurende 4 weken, indien goed verdragen verhogen tot
- 7,5 mg eenmaal daags gedurende 4 weken, indien goed verdragen verhogen tot
- 10 mg eenmaal daags als onderhoudsbehandeling.

De maximale aanbevolen dosis is 10 mg eenmaal daags.

Tijdens de titratiefase en daarna kan een tijdelijke verergering van het hartfalen, hypotensie of bradycardie optreden.

Het verdient aanbeveling om de vitale functies (hartslag, bloeddruk) en symptomen van verergering van het hartfalen nauwkeurig te controleren tijdens de titratiefase. De symptomen kunnen al op de eerste dag van de behandeling optreden.

### **Aanpassing van de behandeling**

Als de maximaal aanbevolen dosis niet goed wordt verdragen, kan geleidelijke verlaging van de dosis worden overwogen.

In geval van voorbijgaande verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie verdient het aanbeveling om de dosering van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen te heroverwegen. Het kan ook noodzakelijk zijn om de dosering van bisoprolol tijdelijk te verlagen of te overwegen om hiermee te stoppen.

Het hervatten en/of optitreren van de dosis 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.

### **Speciale patiëntgroepen**

#### **Nier- of leverinsufficiëntie**

Er bestaan geen gegevens over de farmacokinetiek van bisoprolol bij patiënten met chronisch hartfalen en lever- of nierinsufficiëntie. Het titreren van de dosis bij deze populatie dient dan ook met extra voorzichtigheid te geschieden.

#### **Ouderen**

De dosering hoeft doorgaans niet te worden aangepast.

#### **Pediatrische patiënten**

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

#### **Wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

Bisoprololfumaraatabletten moeten 's ochtends genomen worden en kunnen bij het eten ingenomen worden. Ze moeten met wat water ingenomen worden en mogen niet worden gekauwd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Bisoprololfumaraat Viatris is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- acuut hartfalen of gedurende episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij intraveneuze inotrope therapie vereist is;
- cardiogene shock;
- tweede- of derdegraads AV-blok;
- sick sinus syndroom;
- sino-atriaal blok;
- symptomatische bradycardie;
- symptomatische hypotensie;
- ernstige 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.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Bijzondere waarschuwingen:**

##### **Alleen voor chronisch hartfalen geldt:**

De behandeling van chronisch hartfalen met bisoprolol dient te worden gestart met een speciale titratiefase (zie rubriek 4.2)

**Voor alle indicaties geldt:**

Met name bij patiënten met ischemische hartziekte dient de behandeling met Bisoprololfumaraat Viatris niet abrupt te worden gestaakt, tenzij dit duidelijk geïndiceerd is, omdat dit kan leiden tot een voorbijgaande verergering van de aandoening (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.

*Alleen tabletten van 5 mg, 7,5mg en 10 mg:*

Bevat zonnegeel FCF (E110), dit kan allergische reacties veroorzaken.

**Voorzorgen bij gebruik**

**Geldt alleen voor hypertensie of angina pectoris:**

Bisoprololfumaraat Viatris dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hypertensie of angina pectoris en bijkomend hartfalen.

**Alleen voor chronisch hartfalen geldt:**

Het starten of stoppen van de behandeling met Bisoprololfumaraat Viatris vereist regelmatige monitoring. Voor de dosering en wijze van toediening zie rubriek 4.2.

Bij patiënten met de volgende ziekten en aandoeningen is geen ervaring opgedaan met de behandeling met bisoprolol voor hartfalen:

- insuline-afhankelijke diabetes mellitus (type I)
- ernstige nierinsufficiëntie
- ernstige leverinsufficiëntie
- restrictieve cardiomyopathie
- aangeboren hartafwijkingen
- hemodynamisch significante organische hartklepaandoening
- myocardiinfarct binnen 3 maanden

**Voor alle indicaties geldt:**

Bisoprololfumaraat Viatris dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij:

- bronchospasmen (astma bronchiale, obstructieve luchtwegaandoeningen),
- diabetes mellitus met sterke schommelingen in bloedglucosewaarden. Symptomen van hypoglykemie (zoals tachycardie, hartkloppingen of transpireren) kunnen gemaskeerd worden,
- streng vasten,
- lopende desensibilisatietherapie. Evenals bij andere bètablokkers kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties versterken. Behandeling met epinefrine heeft mogelijk niet altijd het verwachte therapeutische resultaat,
- eerstegraads AV-blok,
- Prinzmetal-angina: er zijn gevallen van coronaire vaatspasmen waargenomen. Ondanks de hoge bèta1-selectiviteit kunnen angina-aanvallen niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina,
- perifere arteriële occlusieve aandoening. Met name bij het starten van de behandeling kan verergering van de symptomen optreden.
- algemene anesthesie.

Bij patiënten met psoriasis of met psoriasis in de anamnese dienen alleen bètablokkers (zoals bisoprolol) te worden gegeven na zorgvuldige afweging van de risico's en de voordelen.

De symptomen van thyrotoxicose kunnen gemaskeerd worden door de behandeling met bisoprolol.

Bij patiënten met feochromocytoom mag bisoprolol pas worden toegediend na alfa-receptorblokkade.

Bij patiënten die onder algehele narcose gaan, vermindert bètablokkade de incidentie van ritmestoornissen en myocard-ischemie tijdens inductie en intubatie en de postoperatieve periode. Het wordt momenteel aanbevolen om de bètablokkade peri-operatief te handhaven. De anesthesist moet op de hoogte zijn van de bètablokkade vanwege mogelijke interacties met andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot brady-aritmieën, afzwakking van de reflaxtachycardie en een verminderd reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het noodzakelijk geacht wordt om de behandeling met bètablokkers pre-operatief te stoppen, dient dit geleidelijk te gebeuren en binnen 48 uur voor de narcose te zijn afgerond.

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

Hoewel cardioselectieve (beta1) bètablokkers minder effect op de longfunctie hebben dan niet-selectieve bètablokkers, zoals met alle bètablokkers, dienen deze te worden vermeden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er dwingende klinische redenen zijn voor het gebruik ervan. Indien dergelijke redenen bestaan kan bisoprololfumaraat met voorzichtigheid gebruikt worden. Bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen moeten de behandeling met bisoprololfumaraat gestart worden met de laagst mogelijke dosis en patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op nieuwe symptomen (bijvoorbeeld dyspneu, inspanningsintolerantie, hoesten). Bij astma bronchiale of andere COPD's die symptomen kunnen veroorzaken, wordt aangeraden om gelijktijdig een bronchodilaterende behandeling te geven. Bij patiënten met astma kan soms een toename van de luchtwegweerstand optreden, waardoor het nodig kan zijn om de dosis bèta2-stimulantia te verhogen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### **Niet-aanbevolen combinaties:**

##### **Alleen voor chronisch hartfalen geldt:**

- Klasse-I anti-aritmica (zoals disopyramide, kinidine, lidocaïne, fenytoïne; flecaïnide, propafenon): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt en het negatieve inotrope effect kan toenemen.

##### **Voor alle indicaties geldt:**

- Calciumantagonisten van het verapamiltipe en in mindere mate het diltiazemtype: negatieve invloed op contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die behandeld worden met bètablokkers kan leiden tot diepe hypotensie en atrioventriculair blok.
- Centraal werkende antihypertensiva (zoals clonidine, methyldopa, moxonidine, rilmenidine): gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan de centrale sympathische tonus verder verlagen (en kan daardoor leiden tot een verlaging van de hartslag en het hartminuutvolume en tot vasodilatatie). Abrupt staken van de behandeling kan het risico op 'reboundhypertensie' verhogen, met name als de bètablokkers nog niet zijn gestopt.

##### **Combinaties die met voorzichtigheid dienen te worden gebruikt:**

##### **Geldt alleen voor hypertensie of angina pectoris:**

- Klasse-I anti-aritmica (zoals disopyramide, kinidine, lidocaïne, fenytoïne; flecaïnide, propafenon): effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt en het negatieve inotrope effect kan toenemen.

##### **Voor alle indicaties geldt:**

- Calciumantagonisten van het dihydropyridine-type (zoals nifedipine, amlodipine, felodipine): gelijktijdig gebruik kan het risico op hypotensie verhogen. Een toename van het risico op

verdere verslechtering van de ventriculaire pompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet worden uitgesloten.

- Klasse-III anti-aritmica (zoals amiodaron): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt.
- Topische bètablokkers (zoals oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kunnen additionele systemische effecten hebben.
- Parasympathicomimetische geneesmiddelen: gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd verlengen 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.
- Anesthetica: vermindering van de reflextachycardie en toename van het risico op hypotensie (zie ook rubriek 4.4 voor meer informatie over algehele narcose).
- Digitalisglycosiden: verlaging van de hartslag, verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd.
- Niet-steroïde ontstekingsremmende middelen (NSAID's): NSAID's kunnen het hypotensieve effect van Bisoprolol verminderen.
- Bètasymphaticomimetica (zoals isoprenaline, dobutamine): de combinatie met Bisoprolol kan het effect van beide middelen verminderen.
- Sympathicomimetica die zowel de bèta- als alfa-adrenoreceptoren activeren (zoals noradrenaline, adrenaline): combinatie met Bisoprolol kan de door alfa-adrenoreceptoren gemedieerde vasoconstrictieve effecten van deze middelen onthullen, wat kan leiden tot een verhoging van de bloeddruk en verergering van de claudicatio intermittens. Deze interacties treden vaker op met niet-selectieve bètablokkers.
- Sympathicomimetica: combinatie met bisoprolol kan het effect van beide geneesmiddelen verminderen. Hogere doses epinefrine kunnen nodig zijn voor de behandeling van allergische reacties.
- Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva en andere middelen die de bloeddruk kunnen verlagen (zoals tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kunnen het risico op hypotensie vergroten.

#### **Combinaties die goed overwogen dienen te worden:**

- Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie
- Mono-amine-oxidaseremmers (met uitzondering van MAO-B-remmers): versterkt het hypotensief effect van de bètablokkers, maar tevens risico op een hypertensieve crisis.
- .

#### **Pediatrische patiënten**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### **Zwangerschap**

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijk kunnen zijn voor de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Bèta-adrenoreceptorblokkers verminderen over het algemeen de doorbloeding van de placenta, wat in verband is gebracht met groeiachterstand, intra-uteriene sterfte, abortus of voortijdige bevalling. Bij de foetus en pasgeborene kunnen bijwerkingen optreden (zoals hypoglykemie en bradycardie). Als behandeling met bèta-adrenoreceptorblokkers noodzakelijk is, hebben bèta-1-selectieve adrenoreceptorblokkers de voorkeur.

Bisoprolol wordt afgeraden tijdens de zwangerschap, tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als behandeling met bisoprolol noodzakelijk wordt geacht, verdient het aanbeveling om de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus nauwkeurig te volgen. Het verdient aanbeveling om bij het optreden van schadelijke effecten voor de zwangerschap of de foetus een alternatieve behandeling te overwegen. De pasgeborene moet nauwkeurig worden gevolgd.

Symptomen van hypoglykemie en bradycardie zijn over het algemeen binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

### **Borstvoeding**

Er zijn geen gegevens bekend over de uitscheiding van bisoprolol in borstvoeding bij de mens of de veiligheid van het blootstellen van pasgeborenen aan bisoprolol. Het wordt dan ook afgeraden om borstvoeding te geven tijdens de behandeling met bisoprolol.

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

Bij een studie van patiënten met coronaire hartziekte had Bisoprolol geen nadelige invloed op de rijvaardigheid. Echter, afhankelijk van de reactie op de behandeling met dit geneesmiddel kan het vermogen om voertuigen te besturen en de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken verminderen. Hiermee dient met name rekening te worden gehouden bij het starten van de behandeling, verandering van medicatie en alcoholgebruik.

### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende definities zijn van toepassing op de frequentie-terminologie die hierna wordt gehanteerd:

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: slaapstoornis, depressie.

Zelden: nachtmerrie, hallucinatie.

#### **Zenuwstelselaandoeningen:**

Vaak: duizeligheid\*, hoofdpijn\*.

Zelden: syncope.

#### **Oogaandoeningen:**

Zelden: verminderde traanproductie (van belang bij mensen die contactlenzen dragen).

Zeer zelden: conjunctivitis.

#### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:**

Zelden: gehoorstoornissen.

#### **Hartaandoeningen:**

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

Vaak: verergering van bestaand hartfalen (bij patiënten met chronisch hartfalen).

Soms: stoornissen in de AV-geleiding, verergering van bestaand hartfalen, (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris), bradycardie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris).

#### **Bloedvataandoeningen:**

Vaak: koud gevoel of doofheid in de ledematen, hypotensie in het bijzonder bij patiënten met hartfalen.

Soms: orthostatische hypotensie.

#### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:**

Soms: bronchospasmen bij patiënten met astma bronchiale of obstructieve luchtwegaandoeningen in de anamnese.

Zelden: allergische rinitis.



**Maagdarmstelselaandoeningen:**

Vaak: maag- en darmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree, obstipatie.

**Lever- en galaandoeningen:**

Zelden: hepatitis.

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

Zelden: overgevoeligheidsreacties zoals pruritus, opvliegers, uitslag en angio-oedeem.

Zeer zelden: alopecia, bètablokkers kunnen psoriasis veroorzaken of verergeren of een uitslag opwekken die erop lijkt.

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:**

Soms: spierzwakte, spierkrampen.

**Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:**

Zelden: erectiestoornissen.

**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 patiënten:**

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Geldt alleen bij hypertensie of angina pectoris:

\*Deze symptomen treden met name op aan het begin van de behandeling. Het zijn meestal lichte verschijnselen die binnen 1 à 2 weken wegtrekken.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

**Symptomen**

Met overdosering (bijv. dagelijkse dosis van 15 mg in plaats van 7,5 mg) zijn derdegraads AV-block, bradycardie en duizeligheid gemeld, in het algemeen zijn de meest voorkomende verschijnselen die te verwachten zijn bij een overdosis van een bètablokker zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Er is weinig ervaring met overdosering van bisoprolol. Er zijn slechts enkele gevallen van overdosering met bisoprolol (maximaal: 2000 mg) gemeld bij patiënten die leiden aan hypertensie en/of coronaire hartaandoeningen en hierbij werd bradycardie en/of hypotensie geconstateerd, alle patiënten herstelden. Er bestaan grote individuele variaties in de gevoeligheid voor een eenmalige hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn hier waarschijnlijk erg gevoelig voor. Vandaar dat het aan te raden is de behandeling van deze patiënten te beginnen met een geleidelijke ophoging van de dosis volgens het schema in rubriek 4.2.

**Behandeling**

Het verdient doorgaans aanbeveling om bij een overdosis de behandeling met Bisoprololfumaraat Viatris te staken en een ondersteunende en symptomatische behandeling te geven.

Op basis van de verwachte farmacologische werking en aanbevelingen voor andere bètablokkers kunnen de volgende maatregelen worden overwogen als dit klinisch geïndiceerd is.

**Bradycardie:** toediening van intraveneus atropine. Als dit onvoldoende resultaat oplevert, kan voorzichtig isoprenaline worden gegeven of een ander middel met een positief chronotrope werking. In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn om een transveneuze pacemaker in te brengen.

**Hypotensie:** toediening van intraveneuze vloeistoffen en vasopressoren. Intraveneus glucagon kan nuttig zijn.

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

**Acute verergering van hartfalen:** intraveneuze toediening van diuretica, inotrope middelen, vasodilantia.

**Bronchospasmen:** toediening van bronchodilantia, zoals isoprenaline, bèta2-sympaticomimetica en/of aminofylline.

**Hypoglykemie:** toediening van intraveneus glucose.

De beperkte gegevens duiden erop dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### **Chronisch hartfalen:**

##### **Werkingsmechanisme**

Bisoprolol is een potent, zeer selectief bèta-1-adrenoreceptorblokkerend middel zonder intrinsieke sympaticomimetische werking en zonder relevante membraanstabilerende werking. Het vertoont weinig affiniteit voor de bèta-2-receptoren van het gladde spierweefsel van de bronchiën en bloedvaten en voor de bèta-2-receptoren die betrokken zijn bij de metabole regulering. Over het algemeen is dan ook niet te verwachten dat bisoprolol de luchtwegweerstand en de bèta-2-gemedieerde metabole effecten zal beïnvloeden. De bèta-1-selectiviteit van bisoprolol blijft gehandhaafd boven de therapeutische doseringsschaal.

##### **Klinische werkzaamheid**

In het CIBIS II onderzoek werden in totaal 2647 patiënten ingesloten. 83% (n = 2202) viel in NYHA-klasse III en 17% (n = 445) in NYHA-klasse IV. De patiënten hadden stabiel symptomatisch systolisch hartfalen (ejectiefractie <35%, op basis van echocardiografie). De totale sterfte werd verlaagd van 17,3% naar 11,8% (een relatieve verlaging van 34%). Een daling van het aantal gevallen van plotseling overlijden (van 6,3% naar 3,6%, een relatieve daling van 44%) werd waargenomen, evenals een daling van het aantal episoden van hartfalen die ziekenhuisopname vereisten (van 17,6% naar 12%, een relatieve daling van 36%). Ten slotte is een significante verbetering aangetoond van de functionele status volgens de NYHA-classificatie. Tijdens het opstarten en titreren van de behandeling met bisoprolol zijn ziekenhuisopnamen waargenomen voor bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%), en acute decompensatie (4,97%), maar deze waren niet frequenter dan in de placebogroep (0%, 0,3% en 6,74%). Het aantal fatale en invaliderende infarcten tijdens de totale studieduur was 20 in de bisoprolol groep en 15 in de placebogroep.

Tijdens het CIBIS III onderzoek zijn 1010 patiënten onderzocht in de leeftijd van  $\geq 65$  jaar met licht tot matig chronisch hartfalen (CHF; NYHA-klasse II of III) en een linkerventrikel ejectiefractie van  $\leq$

35%, die niet eerder behandeld waren met ACE-remmers, bètablokkers of angiotensine-receptorblokkers. De patiënten werden gedurende 6 tot 24 maanden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril na eerst 6 maanden behandeld te zijn geweest met Bisoprolol of enalapril.

Er was een trend in de richting van een hogere incidentie van een verergering van chronisch hartfalen als bisoprolol werd gebruikt voor de voorafgaande behandeling van 6 maanden. Non-inferioriteit van bisoprolol als eerste behandeling ten opzichte van enalapril als eerste behandeling werd niet bewezen in de per-protocolanalyse. De twee strategieën voor het initiëren van de CHF-behandeling lieten echter wel een vergelijkbaar percentage zien van het primaire gecombineerde eindpunt overlijden en ziekenhuisopname aan het einde van de studie (32,4% in de groep die eerst bisoprolol kreeg en 33,1% in de groep die eerst enalapril kreeg, per-protocolpopulatie). De studie toont aan dat bisoprolol tevens kan worden gebruikt bij oudere patiënten met licht tot matig ernstig chronisch hartfalen.

### **Hypertensie of angina pectoris:**

#### **Werkingsmechanisme**

Anti-anginaal mechanisme: doordat bisoprolol de cardiale bètareceptoren remt, wordt de respons voor het activeren van het sympathisch zenuwstelsel eveneens geremd. Dit leidt tot een verlaging van de hartslag en contractiliteit, waardoor de zuurstofbehoefte van de hartspier afneemt.

Bij acute toediening aan patiënten met coronaire hartziekten zonder chronisch hartfalen verlaagt bisoprolol de hartslag en het slagvolume en dus het hartminuutvolume en het zuurstofverbruik. Bij langdurige toediening vermindert het de in eerste instantie verhoogde perifere vaatweerstand.

#### **Farmacodynamische effecten**

Bisoprolol wordt gebruikt voor de behandeling van hypertensie en angina pectoris. Net zoals bij andere bèta-blokkerende middelen is het werkingsmechanisme bij hypertensie onduidelijk. Het is echter wel bekend dat bisoprolol de plasma-renineactiviteit aanzienlijk verlaagt.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### **Absorptie**

Bisoprolol wordt bijna volledig geabsorbeerd in het maagarmkanaal. Dit resulteert samen met het zeer geringe first-pass-effect in de lever in een hoge biologische beschikbaarheid van circa 90%.

#### **Distributie**

De plasma-eiwitbinding van bisoprolol is ongeveer 30%. Het verdelingsvolume is 3,5 l/kg. De totale klaring is ongeveer 15 l/uur. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd (10-12 uur) geeft een werking van 24 uur na een eenmaal daagse dosering.

#### **Biotransformatie**

50% wordt gemetaboliseerd in de lever tot inactieve metabolieten die uitgescheiden worden via de nieren.

#### **Eliminatie**

Bisoprolol wordt op twee manieren uitgescheiden door het lichaam, 50% wordt gemetaboliseerd in de lever tot inactieve metabolieten, die vervolgens uitgescheiden worden via de nieren. De overige 50% wordt in niet-gemetaboliseerde vorm door de nieren uitgescheiden. Omdat de eliminatie in gelijke mate plaatsvindt in de nieren en de lever hoeft de dosering niet te worden aangepast voor patiënten met leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie.

#### **Ander specifieke bevolkingsgroepen**

Bij patiënten met chronisch hartfalen (NYHA-klasse III) zijn de plasmaspiegels van bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd langer dan bij gezonde vrijwilligers. De maximale steady-state plasmaconcentratie is  $64 \pm 21$  ng/ml bij een dagelijkse dosis van 10 mg en de halfwaardetijd is  $17 \pm 5$  uur.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel of reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Evenals andere bètablokkers veroorzaakte bisoprolol in hoge doses maternale (verminderde voedsel-inname en daling van het lichaamsgewicht) en embryonale/foetale toxiciteit (verhoogde incidentie van resorptie, lager geboortegewicht van het kind, vertraagde lichamelijke ontwikkeling), maar het was niet teratogeen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Alleen voor tabletten van 1,25 mg:*

Tablet  
Microkristallijne cellulose  
Butylhydroxyanisol  
Colloïdaal waterdrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat  
Natriumlaurilsulfaat  
Croscarmellose natrium

Filmomhulling  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Hypromellose (E464)

*Alleen voor tabletten van 2,5 mg:*

Tablet  
Microkristallijne cellulose  
Butylhydroxyanisol  
Colloïdaal waterdrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat  
Natriumlaurilsulfaat  
IJzeroxide geel (E172)  
Croscarmellose natrium

Filmomhulling  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Hypromellose (E464)

*Alleen voor tabletten van 3,75 mg:*

Tablet  
Microkristallijne cellulose  
Butylhydroxyanisol  
Colloïdaal waterdrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat  
Natriumlaurilsulfaat  
IJzeroxide geel (E172)  
Croscarmellose natrium

Filmomhulling  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Hypromellose (E464)  
IJzeroxide geel (E172)

*Alleen voor tabletten van 5 mg:*

Tablet  
Microkristallijne cellulose  
Butylhydroxyanisol  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat  
Natriumlaurilsulfaat  
IJzeroxide geel (E172)  
Croscarmellose natrium

Filmomhulling  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Hypromellose (E464)  
Indigokarmijn (E132)  
Chinoline geel (E104)  
Zonnegeel FCF (E110)

*Alleen voor tabletten van 7,5 mg:*

Tablet  
Microkristallijne cellulose  
Butylhydroxyanisol  
Colloïdaale watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat  
Natriumlaurilsulfaat  
IJzeroxide geel (E172)  
Croscarmellose natrium

Filmomhulling  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Hypromellose (E464)  
Chinoline geel (E104)  
Zonnegeel FCF (E110)

*Alleen voor tabletten van 10 mg:*

Tablet  
Microkristallijne cellulose  
Butylhydroxyanisol  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat  
Natriumlaurilsulfaat  
IJzeroxide rood (E172)  
Croscarmellose natrium

Filmomhulling  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Hypromellose (E464)  
IJzeroxide geel (E172)

Zonnegeel FCF (E110)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking: 2 jaar

Tablettencontainer: 2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisterverpakking: bewaren beneden 30°C.

Tablettencontainer: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Al-blisterverpakkingen. De blisterverpakking bestaat uit een helder transparante PVC-laag met een rug van aluminiumfolie, die gecoat is met 'heatseal' lak en bevat 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten.

Witte HDPE-tablettencontainers met ondoorzichtige witte dop met een inhoud van 10, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 500 of 1000 filmomhulde tabletten.

De tablettencontainer bevat een geperforeerde HDPE-koker met silicagel en actieve kool als droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Viatris Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Ierland

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

Bisoprololfumaraat Viatris 1,25 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106067
Bisoprololfumaraat Viatris 2,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106070
Bisoprololfumaraat Viatris 3,75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106071
Bisoprololfumaraat Viatris 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106073
Bisoprololfumaraat Viatris 7,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106075
Bisoprololfumaraat Viatris 10 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106076

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 januari 2011

Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 1 maart 2024