

1.3.1.1. Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprololfumaraat Accord 2,5 mg filmomhulde tabletten
Bisoprololfumaraat Accord 5 mg filmomhulde tabletten
Bisoprololfumaraat Accord 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voor 2,5 mg:
Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat
Voor 5 mg:
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat.
Voor 10 mg:
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Voor 2,5 mg:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk 'b1' op de ene kant en een breukstreep op de andere kant.

De tablet heeft een diameter van ongeveer 5,6 mm.

Voor 5 mg:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk 'b2' op de ene kant en een breukstreep op de andere kant.

De tablet heeft een diameter van ongeveer 7,2 mm.

Voor 10 mg:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk 'b3' op de ene kant en een breukstreep op de andere kant.

De tablet heeft een diameter van ongeveer 8,8 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie

Behandeling van stabiele chronische angina pectoris

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bisoprololfumaraatabletten moeten 's ochtends ingenomen worden en kunnen worden ingenomen samen met voedsel. Ze moeten doorgeslikt worden met wat vloeistof en mogen niet gekauwd worden.

Dosering

Behandeling van hypertensie en chronische stabiele angina pectoris

Volwassenen

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig. Het wordt echter aangeraden om deze patiënten nauwkeurig te volgen.

Stopzetten van de behandeling

De behandeling dient niet abrupt te worden gestaakt (zie rubriek 4.4). De dosis dient langzaam te worden afgebouwd door de dosis wekelijks te halveren.

Behandeling van stabiel chronisch hartfalen

Volwassenen

De standaardbehandeling van Chronisch Hartfalen (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 (zonder acuut hartfalen) te zijn, wanneer de behandeling met bisoprolol gestart wordt.

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

Voorbijgaande verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie kan optreden tijdens de titratieperiode en daarna.

Titratiefase

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

De behandeling met bisoprolol wordt gestart met een geleidelijke ophoging 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 de volgende week, indien goed verdragen verhogen tot
- 3,75 mg eenmaal per dag gedurende de volgende 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 gedurende de onderhoudsbehandeling.

De maximaal aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal per dag.

Het wordt aanbevolen om de vitale functies (hartfrequentie, bloeddruk) en symptomen van verergering van hartfalen nauwkeurig te controleren gedurende de titratiefase. Symptomen kunnen al optreden binnen één dag na de start van de behandeling.

Aanpassing van de behandeling

Wanneer de maximaal aanbevolen dosering niet goed verdragen wordt, kan een geleidelijke dosisvermindering overwogen worden.

In geval van een tijdelijke verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie wordt aanbevolen de dosering van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen in heroverweging te nemen. Het kan tevens noodzakelijk zijn om tijdelijk de dosering van bisoprolol te verlagen of om het staken van de behandeling te overwegen.

Herintroductie en/of dosisverhoging van bisoprolol dient altijd overwogen te worden zodra de patiënt weer stabiel is.

Wanneer overwogen wordt te stoppen met de behandeling, wordt een geleidelijke dosisverlaging aanbevolen, aangezien het plotseling staken kan leiden tot een acute verslechtering van de conditie van de patiënt.

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

Speciale patiëntengroepen

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 geleidelijk ophogen van de dosis bij deze populatie dient dan ook met extra voorzichtigheid te geschieden.

Ouderen

Normaal gesproken is er geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten mogen niet worden gekauwd en moeten worden doorgeslikt met een glas water.

Als een patiënt een halve dosis voorgeschreven heeft gekregen, kan de tablet doormidden worden gedeeld door die met de breukstreep naar boven gericht op een platte ondergrond te leggen. Druk dan voorzichtig aan beide zijden van de breukstreep om te tablet in twee gelijke helften te breken.

4.3 Contra-indicaties

Bisoprolol is gecontra-indiceerd bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen en:

- acuut hartfalen of gedurende episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope therapie vereist is
- cardiogene shock
- tweede- of derdegraads AV-blok
- sick sinus-syndroom
- sino-atriaalblok
- 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
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Het volgende geldt alleen voor chronisch hartfalen:

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol dient te starten met een speciale titratiefase (zie rubriek 4.2).

Het volgende geldt voor alle indicaties:

Met name bij patiënten met een ischemische hartaandoening mag de behandeling met bisoprolol niet abrupt worden gestaakt, tenzij dit duidelijk geïndiceerd is, omdat dit kan leiden tot een tijdelijke verergering van de aandoening (zie rubriek 4.2).

Voorzorgsmaatregelen

Het volgende geldt alleen voor hypertensie of angina pectoris:

Bisoprolol moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met hypertensie of angina pectoris bijkomend hartfalen.

Het volgende geldt alleen voor chronisch hartfalen:

Aan het begin van de behandeling met bisoprolol is regelmatige controle noodzakelijk. Voor de dosering en wijze van toediening, zie rubriek 4.2.

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

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

Het volgende geldt voor alle indicaties:

Bisoprolol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij:

- bronchospasmen (astma bronchiale, obstructieve luchtwegaandoeningen).
- diabetes mellitus met sterke schommelingen in bloedglucosewaarden; symptomen van hypoglykemie (bijv. tachycardie, palpitaties of zweten) kunnen gemaskeerd worden.
- streng vasten.
- voortgaande desensibilisatietherapie
Zoals ook met andere bètablokkers het geval is, kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties doen toenemen. Behandeling met epinefrine geeft niet altijd het verwachte therapeutische effect.
- eerstegraads AV-blok.
- Prinzmetal-angina; er zijn gevallen van coronair vasospasme waargenomen. Ondanks zijn hoge beta1-selectiviteit kunnen aanvallen van angina niet volledig uitgesloten worden als bisoprolol toegediend wordt aan patienten met prinzmatalangina.
- perifere arteriële occlusieve aandoeningen. Verergering van de klachten kan optreden, met name aan het begin van de behandeling.
- algehele narcose.

Bij patiënten die onder algehele narcose gaan, vermindert bètablokkade de incidentie van aritmieën en myocardiale ischemie tijdens de inductie en intubatie en de postoperatieve fase. Op dit moment wordt aanbevolen de bètablokkade tijdens de operatie voort te laten duren. De anesthesioloog moet zich bewust zijn van de bètablokkade gezien de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen, resulterend in

brady-aritmieën, afzwakking van de reflex tachycardie en verminderd reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het noodzakelijk geacht wordt om te stoppen met het gebruik van bètablokkers voorafgaand aan de operatie, moet dit geleidelijk gedaan worden en dient dit circa 48 uur voor de narcose voltooid te zijn.

De combinatie van bisoprolol met calciumantagonisten van het type verapamil en diltiazem, met klasse I anti-aritmica en met centraal werkende anti-hypertensieve geneesmiddelen wordt in het algemeen niet aangeraden (zie ook sectie 4.5).

Hoewel cardioselectieve (beta1) bètablokkers minder effect op de longfunctie hebben dan niet-selectieve beta-blokkers, dienen deze zoals alle beta-blokkers, te worden vermeden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er dwingende klinische redenen zijn voor het gebruik ervan. Indien dergelijke redenen bestaan kan bisoprolol met voorzichtigheid gebruikt worden. Bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen moeten de behandeling met bisoprolol gestart worden met de laagst mogelijke dosis en patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op nieuwe symptomen (bijvoorbeeld kortademigheid, inspanningsintolerantie, hoesten). Bij astma bronchiale of andere chronisch obstructieve longziekten die symptomen kunnen veroorzaken, dient tegelijkertijd bronchodilatatoire therapie te worden gegeven. In een enkel geval 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 bètablokkers (bijvoorbeeld bisoprolol) alleen te worden voorgeschreven 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 alfa-receptoren.

Door behandeling met bisoprolol kunnen de symptomen van thyrotoxicose worden gemaskeerd.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen combinaties

Het volgende geldt alleen voor chronisch hartfalen:

- Klasse I antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden en het negatieve inotrope effect kan verhoogd worden.

Het volgende geldt voor alle indicaties:

- Calciumantagonisten van het verapamiltype en in mindere mate van het diltiazemtype: Negatieve werking op de contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die worden behandeld met bètablokkers kan leiden tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok.
- Centraal werkende antihypertensiva zoals clonidine en andere (bijv. methyldopa, moxonidine, rilmenidine): Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartslag en het hartminuutvolume, vaatverwijding). Abrupt staken van de behandeling kan het risico op reboundhypertensie verhogen, met name als het gebruik van bètablokkers nog niet is gestopt.

Combinaties die met voorzorg gebruikt dienen te worden

Het volgende geldt alleen voor hypertensie of angina pectoris:

Klasse I antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden en het negatieve inotrope effect kan verhoogd worden.

Het volgende geldt voor alle indicaties:

- Calciumantagonisten van het dihydropyridine type zoals felodipine en amlodipine: Gelijkijdig 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 antiaritmica (bijvoorbeeld amiodaron): Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden.
- Uitwendig gebruik van bètablokkers (bijvoorbeeld oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kan het systemische effect van bisoprolol versterken.
- Parasympathicomimetica: Gelijkijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd en het risico op bradycardie verhogen.
- Insuline en orale anti-diabetica: Versterking van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van β -adrenoreceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.
- Anesthetica: Afname van de reflex tachycardie en toename van het risico van hypotensie (voor verdere informatie over algehele narcose zie tevens rubriek 4.4).
- Digitalisglycosiden: Vermindering van hartfrequentie, toename van de atrioventriculaire geleidingstijd.
- Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's): NSAIDs kunnen het hypotensieve effect van bisoprolol verminderen.
- β -sympathicomimetica (bijvoorbeeld isoprenaline, dobutamine): de combinatie met bisoprolol kan het effect van beide middelen verminderen.
- Sympathicomimetica die zowel de β - als α -adrenoreceptoren activeren (bijvoorbeeld noradrenaline, adrenaline): De combinatie met bisoprolol kan de α -adrenoreceptor-gemedieerde vasoconstrictieve effecten van deze middelen demaskeren, wat kan leiden tot bloeddrukstijging en exacerbatie van claudicatio intermittens. Er wordt aangenomen dat dergelijke interacties waarschijnlijker zijn met niet-selectieve bètablokkers.
- Gelijkijdig gebruik met antihypertensiva en andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende potentie (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico van hypotensie verhogen.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden

- Mefloquine: Verhoogd risico op bradycardie
- Monoamineoxidase-remmers (met uitzondering van MAO-B-remmers): versterkt hypotensief effect van bèta-blokkers, maar ook risico van hypertensieve crisis.
- Rifampicine: Lichte verlaging van de halfwaardetijd van bisoprolol vanwege de inductie van leverenzymen die geneesmiddelen metaboliseren. Gewoonlijk is geen dosisaanpassing nodig.
- Ergotaminederivaten: Verergering van perifere circulatiestoornissen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoedingZwangerschap

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke gevolgen kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen β -adrenoreceptorblokkers de doorbloeding van de placenta. Dit is in verband gebracht met groeiachterstand, intra-uteriene dood, abortus of voortijdige bevalling. Bijwerkingen (bijvoorbeeld hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en de pasgeborene. Indien behandeling met β -adrenoreceptorblokkers noodzakelijk is, dan hebben β 1-selectieve adrenoreceptorblokkers de voorkeur.

Bisoprolol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, behalve als het duidelijk noodzakelijk is. Als behandeling met bisoprolol noodzakelijk geacht wordt, dienen de uteroplacentaire doorbloeding en

de groei van de foetus gecontroleerd te worden. Als er schadelijke gevolgen voor de zwangerschap of de foetus optreden, moet een alternatieve behandeling overwogen worden. De pasgeborene moet nauwkeurig gevolgd 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 het gebruik 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. Echter, door individuele reacties op het geneesmiddel kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken verminderd worden. Hiermee dient met name rekening te worden gehouden bij het begin van de behandeling, bij verandering van dosering en bij het gebruik van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

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

Zeervaa ($\geq 1/10$)

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

soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Zeervelden ($< 1/10.000$)

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

Systeem/orgaanklasse	Zeervaa	Vaak	Soms	Zelden	Zeervelden
Psychische stoornissen			Slaapstoornissen, depressie	nachtmerries, hallucinaties	
Zenuwstelselaandoeningen		duizeligheid*, hoofdpijn*		syncope	
Oogaandoeningen				verminderd traanvocht (patiënten die lenzen dragen, dienen hiermee rekening te houden)	conjunctivitis
Evenwichtsorganen				Gehooraandoeningen	
ooraandoeningen					
Hartaandoeningen bij patiënten met chronisch hartfalen	bradycardie	verergering van reeds bestaand hartfalen			
Hartaandoeningen bij patiënten met hypertensie of angina pectoris			atrioventriculaire geleidingsstoornissen, verergering van eerder bestaand hartfalen, bradycardie		

Bloedvataandoeningen	koude of gevoelloze ledematen, hypotensie, vooral bij patiënten met hartfalen	orthostatische hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		bronchospasme bij patiënten met astma bronchiale of obstructieve luchtwegaandoening in de anamnese	allergische rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	aandoeningen van het maagdarmkanaal, zoals misselijkheid, braken, diarree, verstopping		
Lever- en galaandoeningen			hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen			overgevoelighedsreacties (pruritus, flush, rash en angio-oedeem) bètablokkers kunnen psoriasis uitlokken of verergeren of een psoriasisachtige uitslag veroorzaken, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		spierzwakte en -krampen	
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen bij patiënten met chronisch hartfalen	asthenie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen bij patiënten met	vermoeidheid*	asthenie	

hypertensie of angina pectoris

*Deze symptomen komen vooral voor aan het begin van de behandeling. Ze zijn meestal licht van aard en verdwijnen doorgaans binnen 1-2 weken (alleen van toepassing op hypertensie of angina pectoris)

Onderzoeken:

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

Het volgende geldt alleen voor hypertensie of angina pectoris:

*Deze verschijnselen treden vooral op aan het begin van de behandeling. Ze zijn meestal mild van aard en verdwijnen gewoonlijk binnen 1-2 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: 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 overdosering met bètablokkers: bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acute hartinsufficiëntie, en hypoglykemie. Tot nu toe zijn een paar gevallen van overdosering (maximum: 2000 mg) met bisoprolol gemeld bij patiënten die lijden aan hypertensie en / of coronaire hartziekte die bradycardie en/of hypotensie vertoonden: alle patiënten zijn hersteld. Er bestaat een grote interindividuele variatie in de gevoeligheid voor één enkele hoge dosis bisoprolol, patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig. 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

Als zich een overdosering voordoet dient de behandeling met bisoprolol te worden gestaakt en dient voor ondersteunende en symptomatische behandeling te worden gezorgd. Beperkte gegevens suggereren dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is.

Gebaseerd op de te verwachten farmacologische werking en aanbevelingen voor andere bètablokkers 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 worden gegeven. Onder bepaalde omstandigheden kan het noodzakelijk zijn om een transveneuze pacemaker in te brengen.

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

AV-blok (tweede- of derdegraads): Patiënten moeten zorgvuldig in de gaten worden gehouden en behandeld worden met een isoprenaline infuus of een transveneuze pacemakerinsertie.

Acute verergering van hartfalen: Dien i.v. diuretica, inotrope middelen en vasodilatatoire middelen toe.

Bronchospasme: Dien bronchodilatatoire therapie toe, zoals isoprenaline, bèta₂-sympathicomimetica en/of aminofylline.

Hypoglykemie: Dien i.v. glucose toe.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bètablokkers, 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 de β_2 -receptor in de gladde spieren van de bronchiën en vaten en voor de β_2 -receptoren van de metabole regulering. Daarom is niet te verwachten dat bisoprolol de luchtwegweerstand en de β_2 -gemedieerde metabole effecten beïnvloedt. De β_1 -selectiviteit van bisoprolol blijft bestaan bij doseringen boven de therapeutische doseringsschaal.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal werden 2647 patiënten ingesloten 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 (ejectiefractie \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 geconstateerd (3,6% vs. 6,3%, relatieve vermindering 44%), alsmede een verminderd aantal episoden van hartfalen die een ziekenhuisopname vereiste (12% vs. 17,6%, relatieve vermindering 36%). Tenslotte is een significante verbetering van de functionele status volgens de NYHA-classificatie aangetoond. Tijdens de initiatie en titratie van behandeling met bisoprolol zijn ziekenhuisopnamen waargenomen voor bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%) en acute decompensatie (4,97%), maar ze kwamen niet vaker voor dan in de placebogroep (0%, 0,03% en 6,74%). Het aantal fatale en invaliderende infarcten tijdens de studie was 20 in de bisoprolol-groep en 15 in de placebogroep.

In de klinische studie CIBIS III werden 1010 patiënten van 65 jaar en ouder onderzocht die leden aan mild tot matig chronisch hartfalen (CHF, NYHA klasse II of III) en een linkerventrikel ejectiefractie \leq 35%, die nog niet eerder behandeld waren met ACE-remmers, beta-blokkers, of angiotensine-receptorblokkers. De patiënten werden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril gedurende 6 tot 24 maanden, na een initiële behandeling van 6 maanden met of bisoprolol of enalapril.

Er was een trend naar het vaker voorkomen van verslechtering van hartfalen wanneer bisoprolol was gebruikt als initiële behandeling. Non-inferioriteit van eerst-bisoprolol ten opzichte van eerst-enalapril werd niet bewezen in de per protocol analyse, alhoewel de twee strategieën voor het starten van de CHF behandeling een gelijkwaardige ratio liet zien van het primair gecombineerde eindpunt dood en ziekenhuisopname bij het einde van de studie (32,4% in de bisoprolol-eerst groep ten opzichte van 33,1% in de enalapril-eerst groep, per protocol populatie). De studie toont aan dat bisoprolol ook gebruikt kan worden bij ouderen met chronisch mild tot matig hartfalen.

Hypertensie of angina pectoris:

Bisoprolol wordt ook toegepast bij de behandeling van hypertensie en angina pectoris. Zoals met andere β_1 -blokkerende middelen is de werking bij hypertensie onduidelijk. Echter, het is bekend dat bisoprolol merkbaar de plasma-renine activiteit vermindert.

Mechanisme van het anti-angina-effect: Bisoprolol remt de cardiale bèta-receptoren en daardoor ook de respons op sympathische activering. Dat leidt tot een vermindering van de hartslag en contractiliteit en vermindert zo de zuurstofbehoefte van de hartspier.

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 plasmaproteïnebinding 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/non-lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en leeftijdsafhankelijk.

Speciale patiëntengroepen

Aangezien de eliminatie in gelijke mate plaatsvindt door de nieren en de lever, is normaal gesproken geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie of nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen en een verminderde lever- of nierfunctie is niet bestudeerd. Bij patiënten met chronisch hartfalen (NYHA III) zijn de plasmaspiegels van bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd langer dan bij 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

De preklinische gegevens uit conventioneel onderzoek over veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op speciale risico's voor de mens.

Zoals andere bètablokkers 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

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Povidon K30

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Hypromellose E-15 (E464)

Macrogol 400 (E553)

Titaandioxide (E171)

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Voor ALU-ALU Blister: 3 jaar

Voor PVC/PVDC-Alu Blister: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC-Alu blisterstrips of ALU-ALU blisterstrips in verpakkingen à 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.

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

RVG 108798 (Bisoprololfumaraat Accord 2,5 mg filmomhulde tabletten)

RVG 108799 (Bisoprololfumaraat Accord 5 mg filmomhulde tabletten)

RVG 108800 (Bisoprololfumaraat Accord 10 mg filmomhulde tabletten)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 december 2011

Datum van laatste hernieuwing: 31 mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.3: 13 juli 2023