

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emcor 5, filmomhulde tabletten 5 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Geel-witte, hartvormige, filmomhulde tabletten met breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld worden in twee gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Hoge bloeddruk (hypertensie).

Angina pectoris.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen*

Voor beide indicaties is de dosis 5 mg bisoprololfumaraat eenmaal per dag. Als het nodig is kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg bisoprololfumaraat eenmaal per dag. De maximum aanbevolen dosering is 20 mg eenmaal per dag.

In alle gevallen dient de dosering individueel te worden ingesteld, in het bijzonder rekeninghoudend met de hartslagfrequentie en de therapeutische uitkomst.

De behandeling met bisoprolol is in het algemeen een langetermijnbehandeling. De behandeling met bisoprolol dient niet abrupt te worden gestopt, want dit kan tot een verergering van het lichamelijke welzijn leiden. Vooral bij patiënten met ischemische hartziekte, dient de behandeling niet plotseling te worden afgebroken. Geleidelijke vermindering van de dagelijkse dosering wordt aanbevolen.

##### *Patiënten met verminderde lever- of nierfunctie*

Aanpassing van de dosering bij patiënten met lichte tot matige lever- en nierfunctiestoornissen is meestal niet nodig. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 20 ml/min) en bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen dient een dagdosering van 10 mg bisoprololfumaraat niet overschreden te worden.

Er is beperkte ervaring met het gebruik van bisoprolol in de nierdialysepatiënten; hoewel er geen bewijs is dat het doseringvoorschrift aangepast dient te worden.

##### *Ouderen*

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen pediatrische ervaring met bisoprolol; het is dan ook niet aan te raden om bisoprolol bij pediatriese patiënten te gebruiken.

#### Wijze van toediening

EMCOR tabletten dienen 's ochtends met of zonder voedsel ingenomen te worden. Zij dienen met water te worden ingeslikt en er dient niet op te worden gekauwd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Bisoprolol is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- acuut hartfalen of gedurende episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope therapie vereist is
- cardiogene shock
- tweede- of derdegraads AV-block (zonder pacemaker)
- sick-sinus syndroom
- sino-atriaalblock
- symptomatische bradycardie
- symptomatische hypotensie
- ernstig astma bronchiale
- ernstige vormen van perifere arteriële occlusieve aandoeningen en het syndroom van Raynaud
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)
- metabole acidose
- overgevoeligheid voor bisoprolol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

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

Bisoprolol dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij:

- hypertensie of angina pectoris en bijbehorend hartfalen
- diabetes mellitus met sterke schommelingen in bloedglucosewaarden; hypoglykemische symptomen kunnen gemaskeerd worden, zoals tachycardia, palpitaties of zweten
- streng vasten
- voortgaande desensibilisatie therapie. Zoals andere  $\beta$ -blokkers, kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen versterken en anafylactische reacties verergeren. Behandeling met adrenaline vertoont niet altijd het gewenste therapeutisch effect.
- eerstegraads AV-block
- Prinzmetal-angina; er zijn gevallen van coronaire vaat spasmen 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 aandoeningen (verergering van klachten kan met name tijdens het begin van de behandeling optreden)

Vooral bij patiënten met ischemische hartziekte, dient de behandeling niet plotseling te worden gestaakt, tenzij duidelijk geïndiceerd, omdat dit kan leiden tot een verslechtering van de hartconditie (zie rubriek 4.2).

Hoewel cardioselectieve ( $\beta_1$ )  $\beta$ -blokkers mogelijk minder effect hebben op de longfunctie dan niet-selectieve  $\beta$ -blokkers, moeten deze ook, zoals alle  $\beta$ -blokkers, vermeden worden bij patiënten met obstructieve luchtwegziekten, tenzij er dwingende medische redenen zijn om ze wel te gebruiken. Wanneer dit het geval is, mag Emcor met voorzichtigheid gebruikt worden. Bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, moet de behandeling met bisoprolol gestart worden met de laagst

mogelijke dosering en patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op nieuwe symptomen (bv. dyspneu, intolerantie voor lichaamsbeweging, hoest).

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  $\beta_2$ -stimulantia moet worden verhoogd.

Bij patiënten met psoriasis of met psoriasis in de anamnese dienen  $\beta$ -blokkers (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 thyreotoxicose worden gemaskeerd.

Bij patiënten die algehele anesthesie ondergaan vermindert  $\beta$ -blokkade de incidentie van aritmie en myocardiale ischemie tijdens inductie en intubatie en de postoperatieve periode. Het wordt tegenwoordig aangeraden om de  $\beta$ -blokkade perioperatief te handhaven. De anesthesist dient zich bewust te zijn van de  $\beta$ -blokkade in verband met mogelijke interacties met andere geneesmiddelen met als gevolg brady-aritmieën, verzwakking van de reflextachycardie en een verminderd reactievermogen om bloedverlies te compenseren. Als het nodig zou zijn om de behandeling met een  $\beta$ -blokker te staken voorafgaand aan chirurgie, dan dient dit geleidelijk te worden gedaan en 48 uur voor anesthesie volledig te zijn beëindigd.

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

*Niet aanbevolen combinaties:*

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

Centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen, zoals clonidine en andere (bijvoorbeeld methyldopa, moxonodine, rilmenidine): gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen kan hartfalen verergeren door een verlaging van de centrale sympathicus tonus (vermindering van de hartslag en cardiale output, vasodilatatie). Het abrupt staken, met name voorafgaand aan het stoppen met een bètablokker, kan het risico van "rebound" hypertensie verhogen.

*Voorzichtigheid is geboden bij gebruik in combinatie met:*

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

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

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

Uitwendig gebruik van bètablokkers (bijvoorbeeld oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kan het systemisch effect van bisoprolol versterken.

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

Insuline en orale antidiabetica: versterking van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van  $\beta$ -adrenoreceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.

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

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

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAIDs kunnen het hypotensieve effect van bisoprolol verminderen.

$\beta$ -sympathicomimetica (bijvoorbeeld isoprenaline, dobutamine): de combinatie met bisoprolol kan het effect van beide middelen verminderen.

Sympathicomimetica die zowel de bèta- als alfa-adrenoreceptoren activeren bijvoorbeeld noradrenaline, adrenaline): de combinatie met bisoprolol kan de alfa- adrenoreceptor gemedieerde vasoconstrictieve effecten van deze middelen die leiden tot bloeddrukstijging en exacerbatie van claudicatio intermittens demaskeren. Er wordt aangenomen dat dergelijke interacties waarschijnlijk zijn met niet-selectieve bètablokkers.

Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva en andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende potentie (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico van hypotensie verhogen.

*Rekening dient gehouden te worden met:*  
Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie.

Mono-amine-oxidase remmers (met uitzondering van MAO-B remmers): versterkt hypotensief effect van bèta-blokkers, maar ook het risico van hypertensieve crisis.

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

### *Zwangerschap*

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke gevolgen kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen  $\beta$ -adrenoreceptorblokkers de doorbloeding van de placenta, dit is in verband gebracht met groeivertraging, intra-uteriene dood, abortus of voortijdige bevalling. Bijwerkingen (bijvoorbeeld hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en het pasgeboren kind. Indien behandeling met  $\beta$ -adrenoreceptorblokkers noodzakelijk is, dan hebben  $\beta_1$ -selectieve adrenoreceptorblokkers de voorkeur.

Bisoprolol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, behalve als het 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, dient een alternatieve behandeling overwogen te worden. Het pasgeboren kind dient strikt gecontroleerd te worden. Over het algemeen zijn symptomen van hypoglykemie en bradycardie binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

### *Borstvoeding*

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

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

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:* depressie, slaapstoornis.

*Zelden:* nachtmerrie, hallucinatie.

##### Zenuwstelselaandoeningen:

*Vaak:* duizeligheid\*, hoofdpijn\*.

*Zelden:* bewustzijnverlies.

##### Oogaandoeningen:

*Zelden:* verminderd traanvocht (rekening mee houden als contactlenzen worden gedragen).

*Zeer zelden:* conjunctivitis.

##### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

*Zelden:* gehoorstoringen.

##### Hartaandoeningen:

*Soms:* bradycardie, AV-geleidingsstoornissen, verergering van hartfalen.

##### Bloedvataandoeningen:

*Vaak:* koude of gevoelloze extremiteiten, hypotensie.

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

*Soms:* bronchospasmen bij patiënten met bronchiale astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegklachten.

*Zelden:* allergische rhinitis.

##### Maagdarmstelselaandoeningen:

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

##### Lever- en galaandoeningen:

*Zelden:* hepatitis.

##### Huid- en onderhuidaandoeningen:

*Zelden:* overgevoelighedsreacties (pruritus, opvliegers, rash).

*Zeer zelden:*  $\beta$ -blokkers kunnen psoriasis teweegbrengen of verergeren of op psoriasis gelijkende rash induceren, alopecia.

##### Skeletspierletsel- en bindweefsel-aandoeningen:

*Soms:* spierzwakte en krampen.

##### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

*Zelden:* erectiestoornissen.

Algemene aandoeningen:

*Vaak:* vermoeidheid\*.

*Soms:* asthenia.

Onderzoeken:

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

\* Deze symptomen kunnen met name optreden aan het begin van de behandeling. Ze zijn over het algemeen mild 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Symptomen

De meest bekende tekenen die te verwachten zijn bij overdosering van een  $\beta$ -blokker zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Tot op heden zijn enkele gevallen van overdosering (maximum: 2000 mg) met bisoprolol gemeld waarbij bradycardie en/of hypotensie geconstateerd werden; alle patiënten herstelden. Er bestaat een grote interindividuele variatie in de gevoeligheid voor één enkele hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig.

Behandeling

In het algemeen dient, als zich een overdosering voordoet, de bisoprolol-behandeling 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  $\beta$ -blokkers moeten, indien klinisch gerechtvaardigd, de volgende algemene maatregelen worden overwogen.

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

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

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

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

*Bronchospasmen:* dien bronchodilatoire therapie toe, zoals isoprenaline,  $\beta_2$ -sympathicomimetica en/of aminofylline.

*Hypoglykemie:* dien i.v. glucose toe.

De beperkte beschikbare gegevens geven aan dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: bèta-blokkers, selectief, ATC Code: C07AB07.

### Werkingsmechanisme

Bisoprolol is een potentieel, hoog  $\beta_1$ -selectief adrenoceptorblokkerend middel zonder intrinsieke stimulerende en relevante membraanstabilerende werking. Het vertoont slechts lage affiniteit voor de  $\beta_2$ -receptor in de gladde spieren van de bronchiën en vaten en voor de  $\beta_2$ -receptoren van de metabole regulering. Daarom is niet te verwachten dat bisoprolol de luchtwegweerstand en de  $\beta_2$ -gemedieerde metabole effecten beïnvloedt. De  $\beta_1$ -selectiviteit van bisoprolol blijft bestaan bij doseringen boven de therapeutische doseringsschaal.

Bij acute toediening vermindert bisoprolol de hartfrequentie en het slagvolume en dus het hartminuutvolume. Bij chronische toediening vermindert de initieel verhoogde perifere weerstand.

Door de blokkade van cardiale  $\beta$ -receptoren onderdrukt bisoprolol de sympathico-adrenergische activiteit. Dit veroorzaakt een daling van de hartslag en de contractiliteit en daardoor een verlaging van de zuurstofconsumptie van het hart. Dit is het gewenste effect bij angina pectoris met onderliggende coronaire aandoeningen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

### Distributie

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

### 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. 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 én een verminderde lever- of nierfunctie is niet onderzocht.

### Lineariteit/non-lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en leeftijdsonafhankelijk.

Bij patiënten met stabiel 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  $64 \pm 21$  ng/ml bij een dagelijkse dosis van 10 mg en de halfwaardetijd bedraagt  $17 \pm 5$  uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosis toxiciteit, genotoxiciteit of carcinogeniteit wijzen niet op speciaal gevaar voor de mens. Zoals andere  $\beta$ -blokkers veroorzaakte bisoprolol bij hoge doses toxiciteit bij de moeder (verminderde voedselinname en verminderd lichaamsgewicht) en bij de embryo/foetus (toegenomen incidentie van resorpties, verminderd geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling), maar bisoprolol was niet teratogeen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern: colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat, crospovidon, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat.

Omhulling: ijzeroxide geel (E172), dimethicon, macrogol 400, titaandioxide (E171), hypromellose.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

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

30 en 50 tabletten in blisterverpakking (polyvinylchloride/aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen.

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

MERCK BV  
Tupolevlaan 41-61  
1119 NW Schiphol-Rijk

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

RVG 12408

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 1987

Datum van laatste verlenging: 6 oktober 2012

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

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 6 februari 2020