

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprololfumaraat AmaroX 2,5 mg, filmomhulde tabletten

Bisoprololfumaraat AmaroX 5 mg, filmomhulde tabletten

Bisoprololfumaraat AmaroX 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bisoprololfumaraat AmaroX 2,5 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat

Bisoprololfumaraat AmaroX 5 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat

Bisoprololfumaraat AmaroX 10 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Bisoprololfumaraat AmaroX 2,5 mg, filmomhulde tabletten

Gele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten, met een diameter van ongeveer 8,1 mm en een dikte van $3,8 \pm 0,3$ mm, met de inscriptie “2” en “4” aan weerszijden van de breuklijn aan één kant en “H” en “B” aan weerszijden van de breuklijn aan de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

Bisoprololfumaraat AmaroX 5 mg, filmomhulde tabletten

Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten, met een diameter van ongeveer 6,5 mm en een dikte van $3,0 \pm 0,3$ mm, met de inscriptie “2” en “5” aan weerszijden van de breuklijn aan één kant en “H” en “B” aan weerszijden van de breuklijn aan de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

Bisoprololfumaraat AmaroX 10 mg, filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met een diameter van ongeveer 8,1 mm en een dikte van $3,9 \pm 0,3$ mm, met de inscriptie “2” en “6” aan weerszijden van de breuklijn aan één kant en “H” en “B” aan weerszijden van de breuklijn aan de andere kant.

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 aanvulling op ACE-remmers, diuretica en, optioneel, hartglycosiden (zie voor aanvullende informatie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Het verdient aanbeveling dat de behandelend arts ervaren is in de behandeling van chronisch hartfalen.

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

Dosering

Titratiefase

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

De behandeling met bisoprolol wordt gestart met een geleidelijke 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 een volgende week, indien goed verdragen verhogen tot
- 3,75 mg eenmaal per dag gedurende een volgende week, indien goed verdragen verhogen tot
- 5 mg eenmaal per dag gedurende de 4 volgende weken, indien goed verdragen verhogen tot
- 7,5 mg eenmaal per dag gedurende de 4 volgende weken, indien goed verdragen verhogen tot
- 10 mg eenmaal per dag gedurende de onderhoudsbehandeling.

De maximale aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal per dag.

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

Aanpassing van de behandeling

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

In geval van voorbijgaande verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie wordt heroverweging van de dosering van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen aangeraden. Het kan ook noodzakelijk zijn om tijdelijk de dosering van bisoprolol te verlagen of stoppen te overwegen.

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.

Patiënten met verminderde lever- of nierfunctie

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

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Bisoprolol tabletten dienen 's ochtends te worden ingenomen en het kan ook samen met voedsel worden ingenomen. Zij moeten samen met vloeistof worden doorgeslikt en er moet niet op worden gekauwd.

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 (zonder pacemaker)
- sick-sinus syndroom
- sino-atriaalblock
- symptomatische bradycardie
- symptomatische hypotensie
- ernstig asthma 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 bisoprolol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Met name bij patiënten met een ischemische hartaandoening moet de behandeling met bisoprolol niet abrupt worden gestopt, tenzij duidelijk geïndiceerd, omdat dit kan leiden tot een verergering van de hartaandoening.

Bij de start en het beëindigen van de behandeling met bisoprolol is een regelmatige controle noodzakelijk.

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

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

Bisoprolol dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij:

- bronchospasmen (asthma bronchiale, obstructieve luchtwegaandoeningen)
- diabetes mellitus met sterke schommelingen in bloedglucosewaarden; hypoglykemische symptomen kunnen gemaskeerd worden
- streng vasten
- voortgaande desensibilisatie therapie. Zoals andere β -blokkers, kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen versterken en de ernst van anafylactische reacties verergeren. Behandeling met adrenaline vertoont niet altijd het gewenste therapeutisch effect
- eerstegraads AV-block
- 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 aandoeningen. Verergering van klachten kan met name tijdens het begin van de behandeling optreden.
- algemene anesthesie
Bij patiënten die algehele anesthesie ondergaan vermindert β -blokkade de incidentie van aritmie en myocardiale ischemie tijdens inductie en intubatie en de postoperatieve periode. Het wordt tegenwoordig aangeraden om de onderhoud β -blokkade peri-operatief te handhaven. De anesthesist dient zich bewust te zijn van de β -blokkade in verband met mogelijke interacties met andere geneesmiddelen met als gevolg brady-aritmieën, verzwakking van de reflextachycardie en een verminderd reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het nodig geacht wordt om de behandeling met een β -blokker te staken voorafgaand aan chirurgie, dan dient dit geleidelijk te worden gedaan en 48 uur voor anesthesie volledig te zijn beëindigd.

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

Hoewel cardioselectieve (β_1) β -blokkers mogelijk minder effect hebben op de longfunctie dan nietselectieve β -blokkers, moeten deze ook, zoals alle β -blokkers, vermeden worden bij patiënten met

obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er dwingende medische redenen zijn om ze wel te gebruiken. Wanneer dit het geval is, mag bisoprolol 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 β_2 -stimulantia moet worden verhoogd.

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

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

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

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.

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.

Centraal werkende antihypertensieve geneesmiddelen, zoals clonidine en andere (bijvoorbeeld methyldopa, moxonidine, 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 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: toename van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van β -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.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): NSAID's 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 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 waarschijnlijker 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.

Combinaties waarmee rekening dient gehouden te worden:

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 β -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 β -adrenoreceptorblokkers noodzakelijk is, dan hebben β 1-selectieve adrenoreceptorblokkers de voorkeur. Bisoprolol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, behalve als het onmiskenbaar 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 bedienen

Tijdens een onderzoek bij patiënten met coronaire hartaandoeningen had bisoprolol geen nadelige invloed op de rijprestaties.

Door individuele variatie in reacties op het geneesmiddel kan echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken nadelig beïnvloed worden. Dit dient met name overwogen te worden bij de start van de behandeling en bij wijzigingen van medicatie, als ook in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

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

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

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:	bewustzijnverlies
Oogaandoeningen:	
Zelden:	verminderd traanvocht (rekening mee houden als contactlenzen worden gedragen).
Zeer zelden:	conjunctivitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	
Zelden:	gehooraandoeningen.
Hartaandoeningen:	
Zeer vaak:	bradycardie
Vaak:	verergering van hartfalen
Soms:	AV-geleidingsstoornissen.
Bloedvataandoeningen:	
Vaak:	gevoel van koude of gevoelloze extremiteiten, hypotensie.
Soms:	orthostatische hypotensie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	
Soms:	bronchospasmen bij patiënten met bronchiale astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegklachten.
Zelden:	allergische rhinitis.
Maagdarmstelselaandoeningen:	
Vaak:	maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree, constipatie.
Lever- en galaandoeningen:	
Zelden:	hepatitis.
Huid en onderhuidaandoeningen:	

Zelden:	overgevoelighedsreacties (pruritus, opvliegers, huiduitslag en angio-oedeem)
Zeer zelden:	alopecia. β -blokkers kunnen psoriasis teweegbrengen of verergeren of op psoriasis lijkende huiduitslag induceren.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
Soms:	spierzwakte en krampen.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	
Zelden:	erectiestoornissen.
Algemene aandoeningen:	
Vaak:	asthenie, vermoeidheid.
Onderzoeken:	
Zelden:	verhoogde triglyceriden, verhoogde leverenzymen (ALAT, ASAT).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

Met overdosering (bv. 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 bekende tekenen die te verwachten zijn bij overdosering van een β -blokker bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Tot op heden zijn enkele gevallen van overdosering (maximum: 2000 mg) met bisoprolol gemeld bij patiënten die leden aan hypertensie en/of coronaire hartaandoeningen waarbij bradycardie en/of hypotensie geconstateerd werden; alle patiënten herstelden. Er bestaat een grote interindividuele variatie in de gevoeligheid voor één enkele hoge dosis bisoprolol, patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig. Vandaar dat het verplicht is de behandeling van deze patiënten te beginnen met het optitreren van de dosis volgens het schema in rubriek 4.2.

Behandeling

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

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

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

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

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

Bronchospasmen: dien bronchodilatoire therapie toe, zoals isoprenaline, β_2 -sympathicomimetica en/of aminofylline.

Hypoglykemie: dien i.v. glucose toe.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Bisoprolol is een hoog β_1 -selectief adrenoceptorblokkerend middel zonder intrinsieke stimulerende en relevante membraanstabiliserende werking. Het vertoont slechts lage affiniteit voor zowel de β_2 -receptor in de gladde spieren van de bronchiën en vaten als voor de β_2 -receptoren van de metabole regulering. Daarom is het in het algemeen niet te verwachten dat bisoprolol de 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 geïnccludeerd in het CIBIS II-onderzoek. 83% (N = 2202) was in NYHA klasse III en 17% (n = 445) in NYHA klasse IV. Ze hadden stabiel symptomatisch systolisch hartfalen (ejectief fractie $\leq 35\%$, gebaseerd op echocardiografie). Totale mortaliteit werd gereduceerd van 17,3% naar 11,8% (relatieve vermindering van 34%). Er werd een vermindering van plotse dood (3,6% vs. 6,3%, relatieve vermindering 44%) geconstateerd, 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 bewezen. Tijdens de initiatie en titratie van bisoprolol werden ziekenhuisopname als gevolg van bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%) en acute decompensatie (4,97%) geconstateerd, maar ze kwamen niet vaker voor dan in de placebogroep (0%, 0,3% en 6,74%). Het aantal fatale en invaliderende infarcten tijdens de 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 ejectie fractie $\leq 35\%$, die nog niet eerder behandeld waren met ACE-remmers, beta-blokkers, of angiotensinereceptorblokkers. De patiënten werden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril gedurende 6-24 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 van 6 maanden. 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 gecombineerd eindpunt dood en ziekenhuisopname bij het einde van de studie (32,4% in de eerst-bisoprolol groep ten opzichte van 33,1% in de eerst-enalapril groep, per protocol populatie). De studie toont aan dat bisoprolol ook gebruikt kan worden bij ouderen met chronisch mild tot matig hartfalen.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie en eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en leeftijdsafhankelijk.

Specifieke populatie

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. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen (NYHA III) zijn de plasmaspiegels van bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd verlengd vergeleken met gezonde vrijwilligers. De maximale plasmaconcentratie bij steady state is 64 ± 21 ng/ml bij een dagelijkse dosis van 10 mg en de halfwaardetijd bedraagt 17 ± 5 uur.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit is gebleken dat bisoprolol geen invloed heeft op de vruchtbaarheid of het voortplantingsgedrag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffosfaat.
Crospovidon
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhuiling

Poly (vinylalcohol)-deel, gehydrolyseerd (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E553b)
Ijzeroxide geel (E172) (voor 2,5 mg)
Ijzeroxide rood (E172) (voor 5 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu-Alu blisterverpakking met 28, 30, 50, 60, 90, 100 en 250 filmomhulde 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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

Bisoprololfumaraat AmaroX 2,5 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 128824
Bisoprololfumaraat AmaroX 5 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 128825
Bisoprololfumaraat AmaroX 10 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 128826

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST