

Samenvatting van de productkenmerken

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprololfumaraat 5 mg, filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg bisoprolol hemifumaraat, overeenkomend met 4,24 mg bisoprolol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De tablet is lichtroze, rond, biconvex, met aan beide zijden een breuklijn en aan één zijde de inscriptie "BSL5".

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hypertensie.
- Chronische stabiele angina pectoris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Verminderde lever- en nierwerking

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatineklaring < 20 ml/min en bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen mag de dagelijkse dosis bisoprolol hemifumaraat de 10 mg niet overschrijden.

Ouderen

Bij deze patiënten is geen dosisaanpassing nodig. Aanbevolen wordt om met de laagst mogelijke dosis te beginnen.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Bisoprolol 5 mg filmomhulde tabletten zijn bestemd voor orale toediening.

De dosis dient individueel te worden aangepast. Aanbevolen wordt om met de laagst mogelijke dosis te beginnen. Bij sommige patiënten kan 5 mg per dag voldoende zijn. De gebruikelijke dosis is 10 mg eenmaal daags met een maximale aanbevolen dosis van 20 mg per dag.

De tabletten dienen 's ochtends te worden ingenomen. Ze dienen met vloeistof te worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd.

Stoppen van de behandeling

Behandeling moet niet abrupt worden gestopt (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik). De dosering moet langzaam worden verlaagd door een wekelijkse halvering van de dosis.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- acuut hartfalen of tijdens episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope therapie vereist is
- cardiogene shock
- tweede- of derdegraads AV-blok (zonder pacemaker)
- sick-sinussyndroom
- sinoatriaal blok
- bradycardie met minder dan 60 slagen/min vóór aanvang van de therapie
- hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 100 mmHg)
- ernstige astma bronchiale of ernstige chronische obstructieve longaandoening
- latere stadia van perifere arteriële occlusieve aandoeningen en het syndroom van Raynaud
- metabole acidose
- onbehandeld feochromocytoom (zie ook rubriek 4.4)
- combinaties met floctafenine en sultopride (zie ook rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bisoprolol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt te worden bij patiënten met hypertensie of angina pectoris en bijhorende hartfalen

Andere vormen van bisoprolol die medicinale producten bevatten worden bij de behandeling van chronisch hartfalen gebruikt. Het gebruik van β -blokkers bij deze indicatie vereist een zeer behoedzame aanpak en dient met een zeer strikte titratiefase te worden gestart. In deze fase zijn geleidelijke dosisverhogingen noodzakelijk die met het huidige medicinale product niet mogelijk zijn. Dit product dient daarom niet bij de behandeling van chronisch hartfalen te worden gebruikt.

De combinatie met amiodaron (zie ook rubriek 4.5) moet met behoedzaamheid worden toegepast, gezien het risico van stoornissen in het hartritme en geleidingsstoornissen (onderdrukking van compensatoire sympathische reacties).

Combinatie van bisoprolol met calciumantagonisten van het type verapamil en diltiazem, met klasse I anti-aritmica, en met centraal werkende antihypertensiva, wordt over het algemeen niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.5).

Bisoprolol moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij:

- bronchospasmus (astma bronchiale, obstructieve longaandoeningen): Bij astma bronchiale of andere chronische obstructieve luchtwegaandoeningen, die symptomen kunnen veroorzaken, dient tegelijkertijd bronchodilaterende therapie te worden gegeven. Bij patiënten met astma kan soms een toename van de luchtwegweerstand optreden. Daarom kan het nodig zijn de dosis β_2 -stimulantia te verhogen. Aanbevolen wordt om een functionele ademtest te laten doen voordat de behandeling wordt gestart.
- gelijktijdige behandeling met cholinesteraseremmers (incl. tacrine): de AV geleidingstijd en/of bradycardie kan toenemen (zie ook rubriek 4.5).
- gelijktijdige behandeling met anesthetica: Afzwakking van de reflextachycardie en toename van het risico van hypotensie (zie ook rubriek 4.5). Continuering van β -blokkade vermindert het risico van aritmie tijdens inductie en intubatie. Bij patiënten die een algehele narcose ondergaan moet de anesthesioloog worden geïnformeerd wanneer de patiënt bisoprolol krijgt. Als het noodzakelijk wordt geacht voor de operatie de bètablokkade op te heffen, moet dit geleidelijk gedaan worden en ongeveer 48 uur voor de operatie compleet zijn.
- geïodeerde contrastmiddelen: Beta-blokkers kunnen de compensatoire cardiovasculaire reacties die gepaard gaan met hypotensie of shock veroorzaakt door geïodeerde contrastmiddelen, belemmeren.
- diabetes mellitus met grote schommelingen in het bloedsuikergehalte; symptomen van hyperglycemie kunnen worden gemaskeerd. Bloedsuikerspiegel moet tijdens behandeling met bisoprolol worden gecontroleerd.
- thyrotoxicose, adrenerge symptomen kunnen gemaskeerd worden.
- streng vasten
- voortgaande desensibilisatietherapie.
- Net als bij andere β -blokkers kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties vergroten. Adrenaline-behandeling geeft niet altijd het verwachte therapeutische effect. Hogere doses epinefrine (adrenaline) kunnen noodzakelijk zijn.
- eerstegraads AV-blok.
- Prinzmetal-angina: β -blokkers kunnen de frequentie en de duur van angina-aanvallen bij patiënten met Prinzmetal-angina doen toenemen. Het gebruik van β_1 -selectieve adrenoceptorblokkerende middelen is mogelijk bij milde vormen en uitsluitend in combinatie met een vasodilaterend middel.
- perifere vasculaire aandoeningen, zoals het fenomeen van Raynaud en claudicatio intermittens: verergering van klachten kan optreden, vooral tijdens het begin van de behandeling.
- bij patiënten met feochromocytoom (zie rubriek 4.3) dient bisoprolol pas na succesvolle blokkade van de α -receptoren te worden toegediend.
- bij aanwezige psoriasis of psoriasis in de anamnese, dient bisoprolol uitsluitend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's te worden gegeven.

De start van de behandeling met bisoprolol vereist regelmatige controle, vooral bij oudere patiënten. De behandeling met bisoprolol moet niet abrupt worden gestaakt tenzij dit duidelijk is geïndiceerd. Er bestaat een risico van myocardinfarct en plotseling overlijden als de

behandeling plotseling wordt afgebroken bij patiënten met ischemische hartziekte. Kijk voor meer informatie bij rubriek 4.2, Dosering en wijze van toediening.

Dit geneesmiddel bevat een werkzaam bestanddeel dat bij dopingcontrole een positieve uitslag geeft.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontraïndiceerde combinaties

- Floctafenine: Bèta-blokkers kunnen de compensatoire cardiovasculaire reacties die gepaard gaan met hypotensie of shock veroorzaakt door floctafenine, belemmeren.
- Sultopride: bisoprolol dient niet tegelijkertijd met sultopride te worden toegediend aangezien dit een verhoogd risico geeft van ventriculaire aritmie.

Niet-aanbevolen combinaties

- Calciumantagonisten van het type verapamil en in mindere mate van het type diltiazem: negatieve invloed op contractiliteit, atrio-ventriculaire geleiding en bloeddruk (zie ook rubriek 4.4).
- Clonidine en andere centraal werkende antihypertensiva, d.w.z. methyldopa, guanfacin, moxonidine, rilmenidine: Verhoogd risico van “rebound-hypertensie” alsook extreme vermindering van hartfrequentie en hartgeleiding, incl. verergering van de cardiale insufficiëntie.
- Monoamineoxidase-remmers (behalve MAO-B-remmers): Versterkt hypotensief effect van de β -blokkers, maar ook risico van hypertensieve crisis.
- Combinaties die met de nodige voorzichtigheid dienen te worden gebruikt
- Klasse I anti-aritmica (bijv. disopyramide, quinidine): effect op atrio-ventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt en negatieve inotrope effect kan toenemen. (Streng klinische en ECG-controle is vereist).
- Klasse III anti-aritmica (bijv. amiodarone): effect op atriale geleidingstijd kan worden versterkt (zie rubriek 4.4).
- Calciumantagonisten van het dihydropyridine type: verhoogd risico van hypotensie. Bij patiënten met latent hartfalen kan gelijktijdig gebruik van β -blokkers tot hartfalen leiden.
- Cholinesteraseremmers (incl. tacrine): atrio-ventriculaire geleidingstijd en/of bradycardie kan toenemen (zie ook rubriek 4.4).
- Andere β -blokkers, incl. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom, hebben additieve effecten
- Insuline en orale antidiabetica: versterking van het bloedsuikerverlagende effect Blokkade van β -adrenoreceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.
- Digitalisglycosiden: afname van hartfrequentie, toename van atrio-ventriculaire geleidingstijd.
- Anesthetica: afzwakking van reflextachycardie en toename van het risico van hypotensie (voor meer informatie over anesthesie zie ook rubriek 4.4).
- NSAIDs: vermindering van het antihypertensieve effect (remming van vasodilatatie prostaglandine door NSAID en water- en natriumretentie met pyrazolon NSAID).
- Ergotamine-derivaten: verergering van perifere circulatiestoornissen.
- Bèta-sympathicomimetica (bijv. Isoprenaline, dobutamine): combinatie met bisoprolol kan het effect van beide middelen verminderen
- Sympathicomimetica die zowel β - als α -adrenoreceptoren activeren (bijv. noradrenaline, adrenaline): Combinatie met bisoprolol kan de door de α -adrenoreceptoren tot stand gebrachte vaatvernauwende effecten van deze middelen onthullen, die leiden tot hogere

bloeddruk en verergerde claudicatio intermittens. Zulke interacties worden waarschijnlijker geacht bij nonselectieve β -blokkers.

- Tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazinen alsook andere antihypertensiva: versterkt bloeddrukverlagend effect.
- Baclofene: versterkte antihypertensieve activiteit.
- Amifostine: versterkte hypotensieve activiteit.
- Parasympathicomimetica: gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd en het risico van bradycardie verhogen.
- Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva en andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende potentie kan het risico van hypotensie verhogen.

Combinaties die aandacht vereisen

- Mefloquine: verhoogd risico van bradycardie.
- Corticosteroiden: afname van antihypertensieve effect vanwege water- en natriumretentie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke gevolgen kunnen hebben voor de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen β -adrenoreceptorblokkers de doorbloeding van de placenta, wat in verband is gebracht met groeivertraging, intra-uteriene sterfte, abortus of voortijdige bevalling. Bijwerkingen (bijv. hypoglykemie, bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en het pasgeboren kind. Als behandeling met β -adrenoreceptorblokkers noodzakelijk is, hebben β_1 -adrenoreceptorblokkers de voorkeur.

Bisoprolol wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap tenzij er een overduidelijke noodzaak is. Als behandeling met bisoprolol noodzakelijk wordt geacht, dienen de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus te worden gecontroleerd. In geval van schadelijke gevolgen voor de zwangerschap of de foetus dient een alternatieve behandeling te worden overwogen. Het pasgeboren kind moet strikt worden gecontroleerd. Gewoonlijk zijn binnen de eerste 3 dagen symptomen van hypoglycemie en bradycardie te verwachten.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bisoprolol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen tijdens behandeling met 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. Vanwege individuele verschillen in reacties op het geneesmiddel kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken echter nadelig worden beïnvloed. Hier dient met name rekening mee te worden gehouden bij de start van de behandeling en bij wijziging van medicatie, alsook bij combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De gerapporteerde bijwerkingen zijn over het algemeen toe te schrijven aan de farmacologische eigenschappen van β -blokkers.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met bisoprolol met de volgende frequenties:

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

soms ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

zeer zelden ($< 1/10,000$)

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: het verschijnen van antinucleaire antistoffen met uitzonderlijke klinische symptomen zoals lupus-syndroom, die verdwijnen als de behandeling wordt gestaakt, allergische rhinitis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: hypoglykemie

Zeer zelden: hypoglykemische shock

Psychische stoornissen

Soms: slaapstoornissen, depressie

Zelden: nachtmerries, hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn (vooral aan het begin van de behandeling; deze verschijnselen zijn over het algemeen mild en verdwijnen binnen 1-2 weken).

Zelden: syncope

Oogaandoeningen

Zelden: verminderd traanvocht (dient rekening mee te worden gehouden als de patiënt contactlenzen draagt)

Zeer zelden: conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: gehoorverslechtering

Hartaandoeningen

Soms: bradycardie, stoornissen in AV-prikkels (vertraagde AV-geleiding of toename van bestaand AV-blok), verergering van reeds bestaand hartfalen

Bloedvataandoeningen

Vaak: koude of gevoelloosheid van de extremiteiten, ziekte van Raynaud, verergering van bestaande intermitterende claudicatie, orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: bronchospasmus bij patiënten met bronchiale astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegaandoeningen

Zelden: allergische rhinitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: klachten van het maagdarmsstelsel zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en constipatie.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties (jeuk, opvliegers, huiduitslag)

Zeer zelden: β -blokkers kunnen psoriasis opwekken of verergeren of psoriasisachtige huiduitslag veroorzaken, alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierzwakte en krampen, artropathie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: potentiële toornissen

Algemene aandoeningen

Vaak: vermoeidheid (vooral aan het begin van de therapie, over het algemeen mild en verdwijnt vaak binnen 1-2 weken)

Soms: asthenie

Onderzoeken

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

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

De meest gangbare verwachte symptomen bij overdosering van bisoprolol zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmus, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Er is een grote variatie in gevoeligheid voor een enkele hoge dosering bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig.

Beheer

In geval van overdosering dient de behandeling met bisoprolol te worden gestaakt en dient voor ondersteunende en symptomatische behandeling te worden gezorgd. Resorptie van bisoprolol in het maag-darmkanaal moet worden vermeden; een maagspoeling of toediening van adsorbentia (d.w.z. actieve kool), en een laxerend middel (d.w.z. natriumsulfaat) kan worden toegepast. De ademhaling moet worden gecontroleerd en zo nodig moet kunstmatige beademing worden gestart. Bronchospasmus moet worden tegengegaan met een bronchodilator-therapie zoals isoprenaline of β_2 -sympathomimetica. Cardiovasculaire complicaties moeten symptomatisch worden behandeld. AV-blok (tweede- of derdegraads) vereist zorgvuldige controle en moet worden behandeld met een isoprenaline-infusie of plaatsing van een transvenieuze pacemaker. Bradycardie dient te worden behandeld met

intraveneuze atropine (of M-methyl-atropine). Een daling in de bloeddruk of een shock dient te worden behandeld met plasmavervangende middelen en vasopressors.
Hypoglykemie kan worden behandeld met i.v. glucose.

Beperkte gegevens suggereren dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:
Selectieve β_1 -blokkers, ATC code: C07 AB07

Werkingsmechanisme

Bisoprolol is een krachtig, hoog β_1 -selectief adrenoceptorblokkerend middel zonder intrinsieke sympathicomimetische werking. Zoals bij andere β -blokkers is de werking bij hypertensie niet duidelijk. Het is echter bekend dat bisoprolol plasmarenine-activiteit aanzienlijk onderdrukt.

Bij patiënten met angina veroorzaakt de blokkade van β -receptoren een daling van de hartslag en daardoor een verlaging van de zuurstofconsumptie van het hart.

Bisoprolol bezit soortgelijke plaatselijk verdovende eigenschappen als propanolol.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bisoprolol wordt bijna volledig geabsorbeerd in het maag-darmkanaal.

Distributie

Samen met het zeer geringe first-pass-effect in de lever zorgt dit voor een hoge biologische beschikbaarheid van ongeveer 90%. De plasma-eiwitbinding van bisoprolol is ongeveer 30%. Het verdelingsvolume is 3,5 l/kg. De totale klaring is ongeveer 15 l/uur.

Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd (10-12 uur) geeft een 24-uurseffect na een eenmaal daagse dosering.

Bisoprolol wordt op twee manieren uit het lichaam uitgescheiden: 50% wordt door de lever omgezet in inactieve metabolieten die vervolgens worden uitgescheiden door 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 er geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie of nierinsufficiëntie.

Lineariteit/non-lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en leeftijdsafhankelijk.

Bij patiënten met chronisch hartfalen (NYHA klasse III) zijn de plasmaspiegels van bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd langer dan bij gezonde proefpersonen. 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 preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens, gebaseerd op conventionele onderzoeken van veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosis-toxiciteit, genotoxiciteit of carcinogeniciteit, wijzen niet op speciaal gevaar voor de mens. Net als andere β -blokkers veroorzaakte bisoprolol maternale (verminderde voedselopname en verminderd lichaamsgewicht) en embryonale/foetale toxiciteit (verhoogde incidentie van resorptie, verminderd geboortegewicht van het kind, vertraagde lichamelijke ontwikkeling) bij hoge doseringen, maar was niet teratogeen.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Microkristallijne cellulose
Calciumhydrogeenfosfaat
Gepregelatineerd maïszetmeel
Crospovidon
Colloïdale watervrije silica
Magnesiumstearaat

Omhulling

Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide Rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar in PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking in Al zakje.
3 jaar in PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking zonder Al zakje.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PVC/PE/PVDC/AL doordrukstrip en PVC/PE/PVDC/AL blisterverpakking in Al zakjes:
Bewaren beneden $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doosjes met 2, 3, 5, 6 of 10 PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking van 10 tabletten of PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking in Al zakjes van elk 10 tabletten.

Kartonnen doosjes met 1, 2, of 4 PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking van 14 tabletten of PVC/PE/PVDC/Al blisterverpakking in Al zakjes van elk 10 tabletten.

Kartonnen doosjes met 50 tabletten in EAV blisterverpakking (PVC/PE/PVDC/Al).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nederland

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

RVG 25042

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

10 september 2001 / 20 februari 2007

10 DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.2 en 6.4: 27 augustus 2016