SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprololfumaraat Unichem 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat
Hulpstof: Lactose-monohydraat 131 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

De tabletten zijn lichtgeel gemarmerd van kleur, rond en bol met de volgende identificatiemarkeringen: 'BI' centraal boven een breuklijn met '10' eronder. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie
Chronische stabiele angina pectoris

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Nierfunctiestoornis
De dosis mag niet hoger zijn dan eenmaal daags 10 mg bij patiënten met creatinineklaring < 20 ml/min. Deze dosering kan eventueel in twee helften worden verdeeld.

Leverfunctiestoornis
Een dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. De dosis mag niet hoger zijn dan eenmaal daags 10 mg bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Ouderen
Normaal is een dosisaanpassing niet nodig. Geadviseerd wordt met de laagst mogelijke dosis te starten.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van bisoprolol bij kinderen in de leeftijd < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Staken van de behandeling

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

Wijze van toediening
Bisoprolol 10 mg tabletten zijn voor orale toediening. De tablet dient 's ochtends te worden ingenomen en te worden doorgeslikt met een voldoende hoeveelheid vloeistof (bijv. één glas water). De tablet kan met voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Bisoprolol is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- acuut hartfalen of tijdens episodes van hartfalen decompensatie waarvoor i.v. inotrope therapie nodig is.
- cardiogene shock.
- tweede- of derdegraads AV-blok (zonder een pacemaker).
- sicksinussyndroom.
- sinoatriaal blok.
- symptomatische bradycardie.
- symptomatische hypotensie.
- ernstige astmatische bronchitis of ernstige chronische obstructieve longziekte.
- ernstige vormen van perifere arteriële occlusieve ziekte of ernstige vormen van het syndroom van Raynaud.
- metabole acidose.
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4).
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Bij de start van de behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol is een regelmatige controle noodzakelijk. Zie voor dosering en wijze van toediening rubriek 4.2. De initiëring van de behandeling met bisoprolol noodzaakt regelmatige controle. Raadpleeg rubriek 4.2 voor de dosering en wijze van toediening.

Voorzorgen

Bisoprolol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die naast hypertensie of angina pectoris bijkomend hartfalen hebben.

Bisoprolol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij:

- diabetes mellitus met sterke schommelingen in bloedglucosewaarden. Hypoglykemische symptomen (bijv. tachycardie, hartkloppingen of zweten) kunnen gemaskeerd worden. Bètablokkers kunnen het risico op ernstige hypoglykemie verder verhogen bij gelijktijdig gebruik met sulfonylureumderivaten. Diabetespatiënten dienen te worden geadviseerd hun bloedglucosespiegel zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).
- streng vasten
- voortgaande desensibilisatietherapie. Evenals andere bètablokkers 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

- perifere arteriële occlusieve ziekte. Verergering van de klachten kan met name tijdens het begin van de behandeling optreden.

Psoriasis
Bij patiënten met psoriasis of met psoriasis in de anamnese dienen bètablokkers (bijv. bisoprolol) alleen te worden voorgeschreven na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

Thyreotoxicose
Door behandeling met bisoprolol kunnen de symptomen van thyreotoxicose worden gemaskeerd.

Feochromocytoom
Bij patiënten met een feochromocytoom dient bisoprolol pas te worden toegediend na blokkade van de alfareceptoren.

Algehele anesthesie
Bij patiënten die algehele anesthesie ondergaan vermindert bètablokkade de incidentie van aritmie en myocardiale ischemie tijdens inductie en intubatie en de postoperatieve periode. Het wordt tegenwoordig aangeraden om de bètablokkade perioperatief te handhaven. De anesthesist dient op de hoogte te zijn van de bètablokkade in verband met mogelijke interacties met andere geneesmiddelen met als gevolg bradyaritmieën, verzwakking van de reflextachycardie en een verminderd reactievermogen om bloedverlies te compenseren. Als het noodzakelijk wordt geacht om de behandeling met een bètablokker te staken voorafgaand aan chirurgie, dan dient dit geleidelijk te worden gedaan en 48 uur voor anesthesie volledig te zijn beëindigd.

Astma bronchiale
Bij astma bronchiale of een andere chronisch aspecifieke respiratoire aandoening die symptomen kan veroorzaken, wordt aangeraden tegelijkertijd bronchodilatoire therapie te geven. In een enkel geval kan een toename van de luchtwegweerstand optreden bij patiënten met astma. Om die reden moet mogelijk de dosering van bèta-2-stimulantia worden verhoogd.

Lactose
Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet-aanbevolen combinaties

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

Centraal werkende antihypertensiva (bijv. clonidine en methyldopa, moxonodine, rilmenidine)
Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan een verdere verlaging van de centrale sympatische tonus bewerkstelligen en kan daarmee leiden tot een verlaging van de hartfrequentie en het hartminuutvolume en tot vasodilalatie. Abrupt staken, met name voorafgaand aan het stoppen met een bètablokker, kan het risico op rebound hypertensie verhogen.

Combinaties waarbij voorzichtigheid geboden is:

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

Caliumantagonisten van het type dihydropyridine (bijv. felodipine en amlodipine)
Gelijktijdig gebruik kan de kans op hypotensie vergroten; een verhoogde kans op verdere verslechtering van de ventrikelpompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet worden uitgesloten.

Klasse III-antiaritmica (bijv. amiodarone)
Het effect op atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt.

Parasympathicomimetica
Gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd verlengen en het risico op bradycardie verhogen.

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

Insuline en orale antidiabetica
versterking van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van bèta-adrenoreceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.

Anesthetica
verzwakking van de reflextachycardie en toename van het risico op hypotensie (zie rubriek 4.4 voor meer informatie over algehele anesthesie). Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met sulfonylureumderivaten kan het risico op ernstige hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.4).

Digitalisglycosiden
toename van atrioventriculaire geleidingstijd, vermindering van hartfrequentie.

Non-steriodal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
NSAIDs kunnen het hypotensieve effect van bioprolol verminderen.

Bètasympathicomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine)
De combinatie met bisoprolol kan het effect an beide middelen verminderen.

Sympathicomimetica die zowel de bèta- als de alfa-adrenoreceptoren activeren (bijv. noradrenaline, adrenaline)
De combinatie met bisoprolol kan de alfa-adrenoreceptorgemedieerde 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 (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico op hypotensie verhogen.

<u>Rekening dient gehouden te worden met:</u>

Mefloquine
Verhoogd risico op bradycardie

Monoamineoxidaseremmers (met uitzondering van MAO-B-remmers)
Versterkt hypotensief effect van bètablokkers, maar ook het risico op hypertensieve crisis.

Rifampicine
Een lichte daling van de halfwaardetijd van bisoprolol is mogelijk door inductie van leverenzymen. Meestal is aanpassing van de dosering niet nodig.

Ergotaminederivaten
Exacerbatie van perifeer circulatoire aandoeningen

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Bisoprolol dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Als behandeling met bisoprolol noodzakelijk wordt geacht, 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 onbekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden, noch of blootstelling aan bisoprolol schadelijk is voor de baby. 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. Ten gevolge van individuele variatie in de reactie op het geneesmiddel kan echter niet worden uitgesloten dat de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig worden beïnvloed. Dit dient met name overwogen te worden bij de start van de behandeling en bij wijzigingen van medicatie, evenals in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak (≥ 10%), vaak (≥ 1% en < 10%), soms (≥ 0,1% en < 1%), zelden (≥ 0,01% en < 0,1%), zeer zelden (< 0,01%)

Systeem organklasse	Zeer vaak (≥ 1/10);	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)
Psychische stoornissen			Depressie, Slaapstoornissen	Nachtmerries, Hallucinaties	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid*, Hoofdpijn*		Syncope	
Oogaandoeningen				Verminderd traanvocht (rekening mee te houden als contactlenzen worden gedragen)	Conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Gehoorstoornissen	
Hartaandoeningen	Bradycardie (bij patiënten met chronisch hartfalen)		AV-geleidingsstoornissen, verergering van preëxistent hartfalen (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris), bradycardie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris)		
Bloedvataandoeningen		Koude extremiteiten of gevoelloze extremiteiten, hypotensie vooral bij patiënten met hartfalen	Orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Bronchospasmen bij patiënten met bronchiaal astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegklachten	Allergische rhinitis	
Maagdarmstelselaandoeningen		Klachten als nausea, Braken, Diarree, Constipatie			
Lever- en galaandoeningen				Hepatitis	
Huid- en onderhuidaandoeningen				Overgevoeligheidsreacties (pruritus, overmatig blozen, rash en angio-oedeem)	Alopecia. Bètablokkers kunnen psoriasis teweegbrengen of verergeren of op psoriasis gelijkende rash induceren
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierzwakte en –krampen		

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Erectiele disfunctie	
Algemene aandoeningen		Asthenie (bij patiënten met chronisch hartfalen), Vermoeidheid*	Asthenie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris)		
Onderzoeken				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

4.9 Overdosering

De meest bekende tekenen die te verwachten zijn bij overdosering van een bètablokker zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. De ervaring met overdosering van bisoprolol is beperkt; er zijn slechts enkele gevallen van overdosering met bisoprolol gemeld. Hierbij werd bradycardie en/of hypotensie vastgesteld. 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.

In het algemeen dient, als zich een overdosering voordoet, de bisoprolol-behandeling te worden gestaakt en voor ondersteunende en symptomatische behandeling te worden gezorgd.

Gebaseerd op de te verwachte farmacologische werking en op aanbevelingen voor andere bètablokkers moeten de volgende algemene maatregelen worden overwogen, indien deze klinisch gerechtvaardigd zijn.

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

Hypotensie
Intraveneuze vloeistoffen en vasopressoren dienen toegediend te worden. Intraveneus glucagon kan zinvol 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, bèta-2-sympathicomimetica en/of aminofylline.

Hypoglykemie
Dien i.v. glucose toe.

De beperkte beschikbare gegevens wijzen erop, dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve β_1-blokkers, ATC-code: C07AB07

Werkingsmechanisme
Bisoprololfumaraat is een sterk selectief bèta-1-adrenoceptorblokkerend middel, dat geen intrinsieke stimulerende en relevante membraanstabiliserende werking heeft.

Farmacodynamische effecten
Het vertoont alleen een lage affiniteit met de bèta-2-receptor van de gladde spieren van bronchiën en vaten evenals met de bèta-2-receptoren die betrokken zijn bij metabolische regulering. Daarom is van bisoprololfumaraat over het algemeen niet te verwachten dat het de luchtwegweerstand en bèta-2-gemedieerde metabole effecten beïnvloedt. De bèta-1-selectiviteit ervan strekt zich uit tot voorbij het therapeutische dosisbereik.

Zoals bij andere bèta-1-blokkerende middelen, is het werkingsmechanisme bij hypertensie niet duidelijk maar het is bekend dat bisoprolol de plasmareninespiegels duidelijk verlaagt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Bij acute toediening bij patiënten met coronaire hartziekte zonder chronisch hartfalen verlaagt bisoprololfumaraat de hartslag en het slagvolume en daardoor het hartminuutvolume en het zuurstofverbruik. Bij chronische toediening daalt de aanvankelijk verhoogde perifere resistentie. Daardoor is bisoprolol effectief bij het elimineren of verminderen van de symptomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Bisoprolol wordt bijna volledig geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. Samen met het zeer geringe first-pass-effect in de lever resulteert dit in een hoge biologische beschikbaarheid van ongeveer 90%. De plasmaproteïnebinding van bisoprolol is ongeveer 30%. Het distributievolume is 3,5 l/kg. De totale klaring is ongeveer 15 l/u.

Biotransformatie en Eliminatie
De plasma-eliminatiehalfwaardetijd (10 - 12 uur) biedt 24 uur werkzaamheid na een eenmaal daagse dosering.
Bisoprolol wordt via twee routes uitgescheiden uit het lichaam, 50% wordt door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten die vervolgens worden uitgescheiden door de nieren. De resterende 50% wordt in niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden door de nieren. Daar de eliminatie in dezelfde mate plaatsvindt in de nieren en de lever is een dosisaanpassing niet nodig voor patiënten met leverfunctiestoornis of nierinsufficiëntie.

Lineariteit

De kinetiek van bisoprolol is lineair en onafhankelijk van leeftijd.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeniciteit. Zoals andere ß-blokkers, veroorzaakte bisoprolol maternale (verminderde voedselinname en verminderd lichaamsgewicht) en embryo/foetale toxiciteit (verhoogde incidentie van resorptie, lager geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling) bij hoge doses, maar was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose-monohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumstearaat (E572)
Crospovidon (E1201)
Beige PB 27215 (lactose-monohydraat en rood en geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30˚C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bisoprololfumaraat Unichem 10 mg tabletten worden geleverd in:
blisterverpakkingen van PVC/PVdC/aluminiumfolie in een bedrukte kartonnen doos. Elke doos bevat, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 of 100 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

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

Unichem Laboratories Limited

Studio 8B Ard Gaoithe Commercial Centre,
Ard Gaoithe Business Park,
Cashel Road,
Clonmel ,Co Tipperary,
Ierland.

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

RVG 25446

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

Datum van eerste vergunning: 01 mei 2000
Datum van hernieuwing van de vergunning: 05 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 3 november 2025