

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 1,25, filmomhulde tabletten 1,25 mg  
Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 2,5, filmomhulde tabletten 2,5 mg  
Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 3,75, filmomhulde tabletten 3,75 mg  
Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 5, filmomhulde tabletten 5 mg  
Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 7,5, filmomhulde tabletten 7,5 mg  
Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 10, filmomhulde tabletten 10 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1,25 mg bisoprololfumaraat  
Hulpstof met bekend effect  
Elke filmomhulde tablet bevat 1,2 mg lactose (als monohydraat)

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg bisoprololfumaraat  
Hulpstof met bekend effect  
Elke filmomhulde tablet bevat 1,2 mg lactose (als monohydraat)

Elke filmomhulde tablet bevat 3,75 mg bisoprololfumaraat  
Hulpstof met bekend effect  
Elke filmomhulde tablet bevat 1,2 mg lactose (als monohydraat)

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat  
Hulpstof met bekend effect  
Elke filmomhulde tablet bevat 1,2 mg lactose (als monohydraat)

Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg bisoprololfumaraat  
Hulpstof met bekend effect  
Elke filmomhulde tablet bevat 1,7 mg lactose (als monohydraat)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat  
Hulpstof met bekend effect  
Elke filmomhulde tablet bevat 2,4 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

1,25 mg filmomhulde tabletten:  
Wit gekleurde, ronde filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie "BIS 1,25".

2,5 mg filmomhulde tabletten:  
Witte, ronde, filmomhulde tabletten met breukstreep met aan één zijde de inscriptie "BIS 2,5".  
De tabletten kunnen in gelijke doses worden verdeeld.

3,75 mg filmomhulde tabletten:

Geelwit gekleurde, ronde filmomhulde tablet met breukstreep met aan één zijde de inscriptie "BIS 3,75". De tabletten kunnen in drie gelijke derden verdeeld worden.

7,5 mg filmomhulde tabletten:

Geelgekleurde, ronde filmomhulde tablet met breukstreep met aan één zijde de inscriptie "BIS 7,5". De tabletten kunnen in drie gelijke doses worden verdeeld.

*5 mg filmomhulde tabletten:*

Geelgekleurde, ronde filmomhulde tablet met kruisbreukstreep aan één zijde en aan de andere zijde de inscriptie "BIS 5".

De tablet kan in vier gelijke doses worden verdeeld.

*10 mg filmomhulde tabletten:*

Abrikooskleurige, ronde filmomhulde tablet met kruisbreukstreep aan één zijde en aan de andere zijde de inscriptie "BIS 10".

De tablet kan in vier gelijke doses worden verdeeld.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

*Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 5 en 10*

Hypertensie.

Angina pectoris.

*Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 1,25; 2,5; 3,75; 5; 7,5 en 10*

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering:

#### Hypertensie/Angina pectoris

##### *Volwassenen*

De dosering moet individueel worden vastgesteld, op basis van de hartslagfrequentie en het therapeutisch succes. 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.

##### *Ouderen*

Het wordt aanbevolen met de laagst mogelijk dosering te beginnen.

##### *Patiënten met nierfunctie- of leverfunctiestoornissen*

Bij patiënten met milde tot matig ernstige nierfunctie- of leverfunctiestoornissen, is normaalgesproken geen aanpassing van de dosering nodig. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring < 20 ml/min) en bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen wordt aanbevolen dat de dosering niet hoger is dan 10 mg per dag.

Ervaring met het gebruik van bisoprolol bij nierdialysepatiënten is beperkt. Er is echter geen bewijs dat het doseringsregime moet worden aangepast.

#### *Afbreken van de behandeling*

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

#### Stabiel chronisch hartfalen

De standaardbehandeling van chronisch hartfalen bestaat uit een ACE-remmer (of een angiotensinereceptorblokker indien een ACE-remmer niet verdragen wordt), een bètablokker, diuretica en, indien aangewezen, hartglycosiden. Patiënten dienen stabiel te zijn (zonder acuut hartfalen) als de behandeling met bisoprolol begonnen wordt.

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

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

#### *Titratiefase*

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol dient gestart te worden met 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.

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

Gedurende de titratiefase wordt het aanbevolen de vitale functies (hartslag, bloeddruk) en de symptomen van verergering van hartfalen nauwlettend te controleren. Symptomen kunnen al binnen 1 dag na het initiëren van de behandeling optreden.

#### *Aanpassen van de behandeling*

Als de maximaal aanbevolen dosering niet goed verdragen wordt, kan geleidelijke vermindering van de dosering overwogen worden.

In geval van verergering van hartfalen, hypotensie of bradycardie moet de dosering van gelijktijdig toegediende medicatie heroverwogen worden. Het kan ook nodig zijn om tijdelijk de dosis bisoprolol te verlagen of te stoppen. Als de patiënt weer stabiel is, moet herstarten of titratie met bisoprolol weer overwogen worden.

#### *Behandelingsduur*

De behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol is in het algemeen een langdurige behandeling.

De behandeling met bisoprolol mag niet abrupt worden gestaakt, omdat dit kan leiden tot een tijdelijke verslechtering van voorbijgaande aard van de aandoening. Met name bij patiënten ischemisch hartfalen,

mag de behandeling niet plotseling worden gestopt. Een geleidelijke reductie van de dagelijkse dosering wordt aanbevolen.

#### *Nier- of leverinsufficiëntie*

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 moet dan ook met extra voorzichtigheid gebeuren.

#### *Ouderen*

Normaal gesproken is er geen aanpassing van de dosis nodig.

#### *Pediatrische patiënten*

Bisoprololfumaraat Sandoz wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

#### Wijze van toediening

Voor orale toediening.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Bisoprolol is gecontraïndiceerd bij:

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

### **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 het beëindigen van de behandeling niet abrupt gebeuren, tenzij daar een duidelijke indicatie voor is. Dit kan namelijk leiden tot een transitionele verergering van de conditie van het hart (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 en bij het staken van de behandeling van stabiel chronisch hartfalen met bisoprolol is regelmatige controle noodzakelijk. Voor de het ontstaan en de 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:

- insuline afhankelijke diabetes mellitus (type 1)
- ernstig verminderde nierfunctie
- ernstig verminderde leverfunctie
- restrictieve cardiomyopathie
- aangeboren hartaandoening
- hemodynamisch significante organische hartklepaandoening
- myocard infarct in de afgelopen 3 maanden

Het volgende geldt voor alle indicaties:

Er is een risico op een mycardinfarct en plotseling overlijden als de behandeling abrupt gestopt wordt bij patiënten met een coronaire hartziekte (zie rubriek 4.2)

Bisoprolol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij:

- bronchospasmen (astma bronchiale, chronisch obstructieve pulmonaire longziekte (COPD)).  
Hoewel cardioselectieve (beta1) bètablokkers mogelijk minder effect hebben op de longfunctie dan niet-selectieve bètablokkers, zoals bij alle bètablokkers, moeten deze worden vermeden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er dwingende klinische redenen zijn voor het gebruik ervan. Indien dergelijke redenen bestaan, kan dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt. Bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen moet de behandeling met bisoprolol worden gestart met de laagst mogelijke dosis. Patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op nieuwe symptomen (bijv. kortademigheid, inspanningsintolerantie, hoesten. In het geval van astma bronchiale of andere chronische obstructieve longziekten, die symptomen kunnen oproepen, dient gelijktijdig bronchusverwijdende medicatie toegediend te worden. Het kan voorkomen dat bij astmapatiënten een toename van de luchtwegweerstand optreedt. Een verhoging van de dosering beta<sub>2</sub>-agonisten kan daarom noodzakelijk zijn.
- diabetes mellitus met sterke schommelingen in bloedglucosewaarden; symptomen van hypoglykemie (bijvoorbeeld tachycardie, palpitaties of zweten) kunnen gemaskeerd worden;
- streng vasten;
- voortgaande desensibilisatie therapie. Zoals met andere beta-blokkers, kan bisoprolol kan zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties doen toenemen. Behandeling met epinefrine geeft niet altijd het verwachte behandelresultaat.
- 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; de klachten kunnen verergeren, vooral bij het begin van de behandeling;
- algehele narcose.  
Bij patiënten die onder volledige narcose gaan, verkleint bètablokkade de incidentie van arritmie en ischemie van de hartspier tijdens inleiding en intubatie en de postoperatieve fase. Op dit moment wordt aanbevolen de bètablokkade tijdens de operatie voort te laten duren. De anesthesist moet zich bewust zijn van de bètablokkade gezien de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen,

resultierend in bradycardie, afname van de reflex tachycardie en verminderde reflexmatige mogelijkheid 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.

Patiënten met psoriasis of een voorgeschiedenis van psoriasis moeten alleen bètablokkers (bijv. bisoprolol) toegediend krijgen nadat de voordelen zorgvuldig zijn afgewogen tegen de risico's.

Patiënten met feochromocytoom mogen pas na alfareceptor blokkade bisoprolol toegediend krijgen. Tijdens de behandeling met bisoprolol kunnen de symptomen van thyreotoxicose gemaskeerd worden.

Een combinatie van bisoprolol met calciumantagonisten van het type verapamil of diltiazem, met klasse I antiaritmica en met centraal werkende antihypertensiva wordt over het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

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

#### *Niet aanbevolen combinaties*

##### *Alleen voor chronisch hartfalen*

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

##### *Voor alle indicaties*

- Calciumantagonisten van het verapamil type en in mindere mate van het diltiazem type: negatieve werking op de contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die worden behandeld met  $\beta$ -blokkers kan leiden tot diepgaande hypotensie en atrioventriculair blok.

- Centraal werkende antihypertensiva zoals clonidine en andere (bijv. methyldopa, moxonidine, rilmenidine): gelijktijdig gebruik van centraal aangrijpende antihypertensiva kunnen hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartslag en het hartminuutvolume, vaatverwijding). Bij abrupt staken, vooral indien voorafgaand aan onderbreking van het gebruik van bètablokkers, kan een verhoogd risico op reboundhypertensie ontstaan.

##### *Combinaties die met voorzorg gebruikt dienen te worden*

##### *Alleen voor hypertensie/angina pectoris*

Klasse I antiarrhythmica (bijv. kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): het effect op de atrio-ventriculaire geleidingstijd kan sterker zijn en het negatief inotrope effect kan versterkt zijn.

##### *Voor alle indicaties*

- Calciumantagonisten van het dihydropyridine type (bijv. felodipine en amlodipine): gelijktijdig gebruik kan het risico op hypotensie verhogen, en het risico op een verdere verslechtering van de ventriculaire pompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet uitgesloten worden.

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

- Lokale bètablokkers (bijv. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kunnen het systemische 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 beta-adrenoreceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.
- Anaesthetica: afzwakking van reflex tachycardie en toename van het risico van hypotensie (voor verdere informatie over algehele narcose zie rubriek 4.4.)
- Digitalisglycosiden: vertraging van de hartslag, toename van atrioventriculaire geleidingstijd.
- Niet-steroidale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAIDs): NSAIDs kunnen het bloeddrukverlagende effect van bisoprolol verminderen.
- $\beta$ -Sympathicomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine): combinatie met bisoprolol kan het effect van beide werkzame stoffen verminderen.
- Sympathicomimetica die zowel  $\beta$ - als  $\alpha$ -adrenoreceptoren stimuleren (bijv. noradrenaline, adrenaline): combinatie met bisoprolol kan de door de  $\alpha$ -adrenoceptor tot stand gebrachte vaatvernauwende effecten van deze werkzame stoffen tenietdoen, met als gevolg verhoging van de bloeddruk en verergerende claudicatio intermittens. Dit soort interacties komt vaker voor bij niet-selectieve  $\beta$ -blokkers.
- Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva en andere geneesmiddelen die mogelijk de bloeddruk verlagen (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico van hypotensie verhogen.

#### *Combinaties die in overweging genomen moeten worden*

- Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie
- Monoamineoxidase remmers (behalve MAO-B remmers): verhoogd bloeddrukverlagend effect van de bètablokkers, maar ook kans op hypertensieve crisis.
- Rifampicine: lichte verlaging van de halfwaardetijd van bisoprolol, mogelijk vanwege de inductie van leverenzymen die geneesmiddelen metaboliseren. Gewoonlijk is geen aanpassing van de dosering nodig.
- Ergotaminederivaten: Verergeren van perifere circulatiestoornissen.

## **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 moet niet tijdens de zwangerschap 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, moet een alternatieve behandeling overwogen worden. Het pasgeboren kind moet strikt gecontroleerd 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 wordt uitgescheiden in moedermelk. Het is 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.

Hoewel de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen wel verminderd kan zijn, afhankelijk van de individuele respons van de patiënt. Dit is vooral van belang bij het begin van de behandeling, bij verandering van dosering of bij het gebruik van alcohol.

#### 4.8 Bijwerkingen

Voor het aangeven van de frequentie worden de volgende omschrijvingen gebruikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

Soms ( $\geq 1/1000$  en  $< 1/100$ )

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

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

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

##### Psychische stoornissen:

Soms: slaapstoornissen, depressie

Zelden: nachtmerries, hallucinaties

##### Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid\*, hoofdpijn\*

Zelden: syncope

##### Oogaandoeningen:

Zelden: verminderd traanvocht (patiënten die lenzen dragen dienen hiermee rekening te houden)

Zeer zelden: conjunctivitis

##### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: gehoorafwijkingen

##### Hartaandoeningen:

Zeer vaak: bradycardie bij patiënten met chronisch hartfalen

Vaak: verergering van hartfalen bij patiënten met chronisch hartfalen

Soms: atrioventriculaire geleidingsstoornissen, verergering van eerder bestaand hartfalen (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris), bradycardie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris)

##### Bloedvataandoeningen:

Vaak: koude of gevoelloze ledematen, hypotensie (vooral bij patiënten met hartfalen)

Soms: orthostatische hypotensie

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

Soms: bronchospasme bij patiënten met astma bronchiale of een voorgeschiedenis van obstructieve klachten

Zelden: allergische rhinitis

##### Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, overgeven, diarree, obstipatie

##### Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis

##### Huid- en onderhuidaandoeningen:



Zelden: overgevoeligheidsreacties zoals jeuk, roodheid, uitslag en angio-oedeem  
Zeer zelden: bètablokkers kunnen psoriasis uitlokken of verergeren of een psoriasis-achtige uitslag veroorzaken, alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierzwakte, spierkrampen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: erectiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: vermoeidheid\*, asthenie (bij patiënten met chronisch hartfalen)

Soms: asthenie (bij patiënten met hypertensie of angina pectoris)

Onderzoeken:

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

\*Deze verschijnselen treden meestal op aan het begin van de behandeling bij patiënten met hypertensie of angina pectoris. Ze zijn meestal mild en verdwijnen 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

Bij een overdosering (bijv. een dagelijkse dosis van 15 mg i.p.v. 7,5 mg) zijn derdegraads AV-blok, bradycardie en duizeligheid gemeld. Over het algemeen zijn de meest voorkomende tekenen die bij overdosering van bètablokkers verwacht kunnen worden: bradycardie, hypotensie, bronchospasme, 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. Daarom is het noodzakelijk de behandeling van deze patiënten te beginnen met een geleidelijke ophoging van de dosis volgens het schema in rubriek 4.2.

### Management

Over het algemeen bij overdosering dient de bisoprololbehandeling te worden gestaakt en voor ondersteunende en symptomatische behandeling te worden gezorgd. Beperkte gegevens suggereren dat bisoprolol nauwelijks te dialyseren is. Gebaseerd op verwachte farmacologische werking van en adviezen voor andere bètablokkers, dienen, indien klinisch gerechtvaardigd, de volgende algemene maatregelen te worden overwogen.

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

Bij hypotensie: toediening van intraveneuze vloeistoffen en bloeddrukverhogende middelen is noodzakelijk. Intraveneuze toediening van glucagon kan nuttig blijken.

Bij AV-blok (tweede- of derdegraads): patiënten moeten zorgvuldig in de gaten worden gehouden en behandeld worden met een isoprenaline infuus of een transveneus geplaatste pacemaker.

Bij acute verergering van hartfalen: dien via infuus diuretica, inotrope middelen en vaatverwijdende middelen toe.

Bij bronchospasme: behandelen met bronchusverwijdende middelen zoals isoprenaline, beta<sub>2</sub>-sympathicomimetica en/of aminofylline.

Bij hypoglykemie: dien via infuus glucose toe.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: selectieve  $\beta_1$ -blokkerende middelen, ATC Code: C07AB07

#### Werkingsmechanisme:

Bisoprolol is een hoog  $\beta_1$ -selectief adrenoceptor blokkerend middel zonder intrinsieke sympathicomimetische 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.

Bisoprolol wordt gebruikt voor de behandeling van hypertensie, angina pectoris en hartfalen. Zoals met andere  $\beta_1$ -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.

De indicatie hartfalen werd onderzocht in het CIBIS II-onderzoek. In totaal werden 2647 patiënten ingesloten, 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 sudden death (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%, 0,03% en 6,74%). Het aantal fatale en invaliderende infarcten tijdens de studie was 20 in de bisoprolol-groep en 15 in de placebogroep.

In het CIBIS III onderzoek zijn 1010 patiënten onderzocht van 65 jaar of ouder met licht tot matig chronisch hartfalen (CHF; NYHA klasse II of III) en een links-ventriculaire ejectiefractie van 35% of kleiner, die niet eerder met ACE-remmers, bètablokkers of angiotensine receptorblokkers behandeld waren. Na een startbehandeling van 6 maanden met bisoprolol of enalapril werden de patiënten 6 tot 24 maanden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril. Er was een neiging naar een hogere frequentie van verslechtering van chronisch hartfalen wanneer bisoprolol werd gebruikt als de startbehandeling. De per-protocolanalyse kon niet bewijzen dat bisoprolol-eerst niet slechter was dan enalapril-eerst, hoewel de twee strategieën voor CHF-behandeling een vergelijkbare mate van het primaire gecombineerde eindpunt overlijden en ziekenhuisopname aan het eind van het onderzoek hadden (32,4% in de bisoprolol-eerst groep vs. 33,1% in de enalapril-eerst groep, per-protocolpopulatie).

Het onderzoek laat zien dat bisoprolol ook gebruikt kan worden bij oudere patiënten met licht tot matig chronisch hartfalen.

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:

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.

### Lineariteit/non-lineariteit:

De kinetiek van bisoprolol is lineair en leeftijdsafhankelijk.

### Speciale populatie

Aangezien de eliminatie in dezelfde mate plaatsvindt in de nieren en de lever, is een dosisaanpassing niet vereist voor patiënten met een verminderde leverfunctie of nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen en met 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 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

Non-klinische gegevens gebaseerd op conventionele studies van 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

*1,25 mg/2,5 mg filmomhulde tabletten:*

#### *Tabletkern:*

Calciumwaterstoffosfaat, watervrij  
Microkristallijne cellulose

Maïszetmeel, gepregelatineerd  
Croscarmellose natrium  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

*Omhulsel:*

Lactose monohydraat  
Hypromellose  
Macrogol 4000  
Titaniumdioxide (E 171).

*3,75 mg/5 mg/7,5 mg filmomhulde tabletten:*

*Tabletkern:*

Calciumwaterstoffosfaat, watervrij  
Microkristallijne cellulose  
Maïszetmeel, gepregelatineerd  
Croscarmellose natrium  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

*Omhulsel:*

Lactose monohydraat  
Hypromellose  
Macrogol 4000  
Titaniumdioxide (E 171)  
Ijzeroxide geel (E 172).

*10 mg filmomhulde tabletten:*

*Tabletkern:*

Calciumwaterstoffosfaat, watervrij  
Microkristallijne cellulose  
Maïszetmeel, gepregelatineerd  
Croscarmellose natrium  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

*Omhulsel:* Lactose monohydraat

Hypromellose  
Macrogol 4000  
Titaniumdioxide (E 171)  
Ijzeroxide geel (E 172)  
Ijzeroxide rood (E 172).

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

## 6.3 Houdbaarheid

Blisters: 60 maanden.  
Flacon: 36 maanden.

Houdbaarheid na eerste opening:  
Flacon: 6 maanden.

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

##### *Blisters*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

##### *Flacon:*

1,25 mg filmomhulde tabletten:  
Bewaren beneden 30°C.

Bewaarconditie na eerste opening van de flacon:  
Bewaren beneden 25°C.

2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg en 10 mg:  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bewaarconditie na eerste opening van de flacon:  
Bewaren beneden 25°C.

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

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in OPA-Alu-PVC/Alu blisterverpakking of zijn verpakt in een HDPE flacon met een PE dop.

Verpakkingsgroottes:

Blisters:

1,25 mg filmomhulde tabletten:  
7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x20, 10x30 filmomhulde tabletten.

2,5 mg, 3,75 mg, 7,5 mg filmomhulde tabletten: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30 filmomhulde tabletten.

5 mg, 10 mg filmomhulde tabletten: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30, 500 filmomhulde tabletten.

Flacon: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 250 en 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Om de filmomhulde tablet te breken, dient deze op een vlakke ondergrond met de breukstreep naar boven gelegd te worden. De tablet zal breken door met de duim een geringe druk uit te oefenen op de tablet.

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

---

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
Almere  
Nederland

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

RVG 33096 (Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 1,25 mg)  
RVG 33097 (Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 2,5 mg)  
RVG 33098 (Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 3,75 mg)  
RVG 33099 (Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 5 mg)  
RVG 33100 (Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 7,5 mg)  
RVG 33101 (Bisoprololfumaraat Sandoz tablet 10 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2006  
Datum van laatste verlenging: 30 mei 2011

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 24 maart 2022