

SCHEDULING STATUS

SOUTH AFRICA: S3

NAMIBIA: NS2

PROPRIETARY NAME (and dosage form):

BISBETA 2.5 mg (tablet)

BISBETA 5 mg (tablet)

BISBETA 10 mg (tablet)

COMPOSITION:

BISBETA 2.5 mg: Each film-coated tablet contains bisoprolol fumarate (2:1) 2.5 mg. Sugar free.

BISBETA 5 mg: Each film-coated tablet contains bisoprolol fumarate (2:1) 5 mg. Sugar free.

BISBETA 10 mg: Each film-coated tablet contains bisoprolol fumarate (2:1) 10 mg. Sugar free.

The other ingredients of **BISBETA** are calcium hydrogen phosphate; cellulose microcrystalline; crospovidone; magnesium stearate and silica colloidal anhydrous. The coating material of **BISBETA** contains hypromellose; macrogol / PEG 400 and titanium dioxide (C.I. No: 77891).

PHARMACOLOGICAL CLASSIFICATION:
A 5.2 Adrenolytics (sympatholytics)

PHARMACOLOGICAL ACTION:

Pharmacodynamics
Bisoprolol is a selective β_1-adreneceptor antagonist with low β_2 receptor affinity. It is devoid of intrinsic sympathomimetic and membrane-stabilising activity.
It reduces blood pressure, and by blockade of the cardiac β_1-receptors, it reduces cardiac action, and hence myocardial oxygen demand.

Pharmacokinetics
Bisoprolol is well absorbed following oral administration with a resultant bioavailability of about 90 %. T_{max} is at 3 hours. About 50 % of a dose is metabolised in the liver and the remainder is excreted unchanged via the kidneys. The plasma elimination half-life is approximately 10 to 12 hours in healthy volunteers and the duration of action is about 24 hours. The kinetics of bisoprolol are linear.
In patients with chronic heart failure, patients with renal impairment and in patients with liver cirrhosis, the plasma levels of bisoprolol are about one third higher and the half-life is prolonged. In the elderly with hypertension, the elimination is delayed and plasma levels are higher.

INDICATIONS:

BISBETA is indicated for the treatment of stable chronic moderate to severe heart failure with reduced systolic ventricular function (ejection fraction ≤ 35 %, based on echocardiography), in addition to ACE inhibitors and diuretics, and optionally digoxin, prior to the administration of **BISBETA**. The patients should have stable chronic heart failure without acute failure during the previous six weeks and an unchanged basic therapy during the previous two weeks. They should be treated at optimal dose with an ACE inhibitor (or other vasodilator in case of intolerance to ACE inhibitors) and a diuretic, and optionally digoxin, prior to the administration of **BISBETA**. It is recommended that the treating medical practitioner should be experienced in the management of chronic heart failure

CONTRA-INDICATIONS:

BISBETA is contra-indicated in chronic heart failure patients with:
- hypersensitivity to bisoprolol or to any of the ingredients
- acute heart failure or during episodes of heart failure, decompensation requiring IV inotropic therapy
- cardiogenic shock
- AV block of second or third degree (without a pacemaker)
- Sick sinus syndrome
- sinoatrial block
- bradycardia with less than 50 beats/min before the start of therapy
- hypotension (systolic blood pressure less than 100 mmHg)
- bronchial asthma, bronchitis and severe chronic obstructive pulmonary disease
- peripheral arterial occlusive disease
- Raynaud's syndrome
- phaeochromocytoma
- metabolic acidosis
- pregnancy and lactation (see **"PREGNANCY AND LACTATION"**)
- hyperthyroidism, as clinical manifestations may be masked
- peripheral vascular disease
- sinus bradycardia

The normal dose should be reduced in elderly patients, or in patients suffering from renal dysfunction. In the peri-operative period, it is generally unwise to reduce the dosage to which the patient is accustomed, as there may be danger of aggravation of angina pectoris or hypertension. A patient's normal tachycardiac response to hypovolaemia or blood loss may be obscured during or after surgery. Particular caution should be taken in this regard. Safety and efficacy in children have not been established.

WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS:

BISBETA must be used with caution in:
- concomitant treatment with inhalation anaesthetics
- diabetes mellitus with large fluctuations in blood glucose values; symptoms of hypoglycaemia can be masked, and responses to hypoglycaemia are diminished
- strict fasting
- ongoing desensitisation therapy
- AV block of first degree
- Prinzmetal's angina
- peripheral arterial occlusive disease (intensification of complaints might happen especially during the start of therapy)

There is no therapeutic experience of **BISBETA** treatment in heart failure, in patients with the following diseases and conditions:
- NYHA class II heart failure
- insulin dependent diabetes mellitus (Type I)
- impaired renal function (serum creatinine <80 ml/min)
- impaired liver function
- patients older than 80 years
- restrictive cardiomyopathy
- congenital heart disease
- haemodynamically significant organic valvular disease
- myocardial infarction within 3 months

β- blockers, such as **BISBETA**, may cause bronchospasm in patients with asthma (see **"CONTRA-INDICATIONS"**).
Bisoprolol may increase both the sensitivity towards allergens and the severity of anaphylactic reactions. Epinephrine (adrenaline) treatment does not always give the expected therapeutic effect.
Psoriasis may be aggravated by **BISBETA**.
The symptoms of thyrotoxicosis may be masked under treatment with **BISBETA**.

Initiation of treatment with **BISBETA** necessitates regular monitoring. The cessation of therapy with **BISBETA** should not be done abruptly unless clearly indicated. Patients should be advised to limit the extent of their physical activity during the period in which **BISBETA** is being discontinued.

A patient's normal tachycardiac response to hypovolaemia or blood loss may be obscured during or after surgery. Particular caution should be taken in this regard. In the event of surgery, the anaesthetist should be informed of therapy with **BISBETA** prior to any operation. If the decision is made to withdraw **BISBETA** before anaesthesia, at least 48 hours should be allowed to elapse between the last dose and surgery. If the medicine is to be continued, care should be taken when using halogenated anaesthetics. Atropine (1 – 2 mg IV) may be used to correct vagal dominance. The patient must be maintained on their usual dosage peri-operatively. In the peri-operative period it is generally unwise to reduce the dosage to which the patient is accustomed, as there may be danger of aggravation of angina pectoris or hypertension.

In patients suffering from ischaemic heart disease, treatment should not be discontinued abruptly.

Care should be taken in prescribing **BISBETA** together with Class I antidysrhythmic agents such as disopyramide, myocardial depressants and inhibitors of AV conduction such as calcium antagonists. Caution should be exercised when transferring a patient from clonidine, as the withdrawal of clonidine may result in the release of large amounts of catecholamines that may give rise to a hypertensive crisis. If **BISBETA** is administered in these circumstances, the unopposed alpha receptor stimulation may potentiate this effect. If **BISBETA** and clonidine are given concurrently the clonidine should not be discontinued until several days after the withdrawal of **BISBETA**, as severe rebound hypertension may occur.

BISBETA should be used with caution in combination with verapamil in patients with impaired ventricular function. This combination should not be given to patients with conduction abnormalities. Neither medicine should be administered intravenously within 48 hours of discontinuing the other. The intravenous administration of calcium antagonists and antidysrhythmic agents is not recommended during therapy with **BISBETA**. The intravenous administration of verapamil in patients on treatment with **BISBETA** may lead to profound hypotension and atrioventricular block. **BISBETA** modifies the tachycardia associated with hypoglycaemia.

Patients with phaeochromocytoma usually require treatment with an alpha-adrenergic blocker. The dosage of **BISBETA** should be adjusted in severe renal impairment.

Effects on ability to drive and operate machinery:
BISBETA may cause drowsiness and dizziness. Do not drive or use any tools or machines until you know how the tablets affect you.

INTERACTIONS:
It can be dangerous to administer **BISBETA** with the following medicines:
- Concomitant use of **BISBETA** with hypoglycaemic agents, phenothiazines and various antidysrhythmic agents can have life-threatening consequences, e.g.
  - protract hypoglycaemia with oral hypoglycaemic agents and insulin;
  - myocardial depression with antidysrhythmic agents.
- Beta-adrenoceptor stimulating agents may antagonise the effects of **BISBETA**.
- Alpha-adrenoceptor stimulants can dangerously affect the vasoconstrictor effects and adrenergic neurone blocking agents may lead to life-threatening vasoconstriction when used in combination with **BISBETA**.
- **BISBETA** and digoxin may be used concomitantly for patients with congestive heart failure provided that the pulse rate and patient response is monitored.
  It can be dangerous to administer **BISBETA** with digoxin which can lead to a reduction of heart rate and an increase of atrioventricular conduction time.
- The half-life of **BISBETA** can be slightly shortened by the simultaneous administration of rifampicin. An increase in the dose is generally unnecessary.
- Calcium antagonists have a negative influence on contractility, atrioventricular conduction and blood pressure (see **"WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS"**).
- Clonidine and other centrally acting antihypertensives increase the risk of rebound hypertension and cause an exaggerated decrease in heart rate and cardiac conduction.
- Mono amine oxidase inhibitors (except MAO-B inhibitors) enhance the hypotensive effect of β-blockers as well as the risk of hypertensive crisis.
- The pharmacokinetics of bisoprolol is not significantly influenced by cimetidine.
- The following combinations should be used with caution together with bisoprolol:
  - Class I antidysrhythmic medicines (e.g. disopyramide, quinidine), due to a potentiated effect on the atrial conduction time and an increased negative inotropic effect.
  - Class III antidysrhythmic medicines (e.g. amiodarone), where the effect on atrial conduction time may be potentiated.
- Parasympathomimetic medicines (including tacrine), where atrio-ventricular conduction time and risk of bradycardia may be increased.
- Other β-blockers, including eye drops, have additive effects.
- Insulin and oral antidiabetic medicines, where it can lead to an intensification of the blood sugar lowering effect. Blockade of β-adrenoceptors may mask symptoms of hypoglycaemia.
- Anaesthetic agents which can lead to attenuation of reflex tachycardia and increase the risk of hypotension. Continuation of β-blockade reduces the risk of dysrhythmia during induction and intubation. The anaesthetist should be informed when the patient is receiving **BISBETA**.
- Prostaglandin synthetase inhibiting medicines, where the hypotensive effect is decreased.
- Ergotamine derivatives which can lead to an exacerbation of peripheral circulatory disturbances.
- Combinations of sympathomimetic agents with **BISBETA** may reduce the effect of both agents. Higher doses of epinephrine (adrenaline) may be necessary for treatment of allergic reactions.
- **BISBETA** in combination with tricyclic antidepressants, barbiturates, phenothiazines, as well as other antihypertensive agents, can lead to an increased blood pressure lowering effect.
- The combination of **BISBETA** with mefloquine should be considered, as there is an increased risk of bradycardia.

PREGNANCY AND LACTATION:
Administration of **BISBETA** to pregnant mothers shortly before birth or during labour may result in hypotonia, collapse or hypoglycaemia in the newborn (See **"CONTRA-INDICATIONS"**).

DOSAGE AND DIRECTIONS FOR USE:
The treatment of stable chronic heart failure with **BISBETA** has to be initiated with a titration phase as given in the description below.
The treatment with **BISBETA** is to be started with a gradual uptitration according to the following steps:
- 1,25 mg once daily for 1 week, if well tolerated increase to
- 2,5 mg once daily for a further week, if well tolerated increase to
- 3,75 mg once daily for a further week, if well tolerated increase to
- 5 mg once daily for the 4 following weeks, if well tolerated increase to
- 10 mg once daily for maintenance therapy.

After initiation of treatment with 1,25 mg, the patients should be observed over a period of approximately 4 hours (especially with regards to blood pressure, heart rate, conduction disturbances and signs of worsening of heart failure). The maximum recommended dose is 10 mg once daily.
Occurrence of adverse events may prevent all patients being treated with the maximum recommended dose. If necessary, the dose reached can also be decreased step by step. The treatment may be interrupted if necessary and reintroduced as appropriate. During the titration phase, in case of worsening of the heart failure or intolerance, it is recommended to first reduce the dose of **BISBETA**, or to stop immediately if necessary (in cases of severe hypotension, worsening of heart failure with acute pulmonary oedema, cardiogenic shock, symptomatic bradycardia or AV block).
Treatment of stable chronic heart failure with **BISBETA** is generally a long-term treatment. The treatment with **BISBETA** is not recommended to be stopped abruptly since this might lead to transitory worsening of heart failure. If discontinuation is necessary, the dose should be gradually decreased by dividing it into halves, weekly.
BISBETA should be taken in the morning and can be taken with food. It should be swallowed with liquid and should not be chewed.
Elderly patients are more likely to have age-related peripheral vascular disease which may require caution.
There is wide interindividual variation in sensitivity to one single high dose of bisoprolol. Therefore it is mandatory to initiate the treatment of these patients with a gradual uptitration according to the scheme given.

SIDE EFFECTS:

Blood and the lymphatic system disorders
Less frequent: Leukopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis, non thrombocytopenia purpura, transient eosinophilia

Immune system disorders
Less frequent: Hypersensitivity reactions (itching, flushing, rash), systemic lupus erythematosus (SLE)

Metabolism and nutrition disorders
Less frequent: Metabolic disturbances
Frequency unknown: Hypoglycaemia, hyperglycaemia, increase in uric acid levels, hypercholesterolaemia, change in blood concentrations of triglycerides

Psychiatric disorders
Less frequent: Sleep disturbances, depression, nightmares, hallucinations, overt psychosis has been observed with other beta-blockers

Nervous system disorders
Frequent: Lassitude, fatigue, dizziness, tiredness, exhaustion, headache (these symptoms generally occur at the beginning of treatment)
Less frequent: Sleep disorders, coma, convulsions

Eye disorders
Frequency unknown: Conjunctivitis, decreased tear production, blurred vision, soreness, disturbances of vision

Ear and labyrinth disorders
Less frequent: Transient hearing loss, hearing impairment

Cardiac disorders
Less frequent: Bradycardia, heart block, fluid retention, syncope, congestive cardiac failure, AV-stimulus disturbances, worsening of heart failure, orthostatic hypotension

Vascular disorders
Frequent: Hypotension, paraesthesia, feeling of coldness and numbness in the extremities
Less frequent: Paradoxical hypertension, exacerbation of peripheral vascular disease or the development of Raynaud's phenomenon, restlessness, severe peripheral vascular disease and peripheral gangrene

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Less frequent: Bronchospasm in patients with bronchial asthma or history of obstructive airways disease, shortness of breath, dyspnea, pneumonia, pulmonary fibrosis, pleurisy

Gastrointestinal disorders
Frequent: Nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, abdominal cramping and other gastro-intestinal disturbances
Frequency unknown: Stomatitis

Hepatobiliary disorders
Less frequent: Hepatotoxicity, hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders
Frequent: Perspiration
Less frequent: Skin rash, allergic reactions
Very rare: Alopecia, rash, pruritus, exacerbation of psoriasis

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders
Less frequent: Muscle weakness, cramps, myopathies, back and joint pain

Reproductive system and breast disorders
Less frequent: Potency disorders

General disorders and administrative site conditions
Less frequent: Mass gain, asthenia

Adverse reactions are more common in patients with renal decompensation.

KNOWN SYMPTOMS OF OVERDOSAGE AND PARTICULARS OF ITS TREATMENT:
Overdosage may produce bradycardia and severe hypotension. Bronchospasm and heart failure may be produced in certain individuals. Cases of mild overdose should be observed for at least 4 hours, as apnoea and cardiovascular collapse may appear suddenly. Gastric lavage should be performed within four hours of suspected overdose. Repeated administration of activated charcoal may be necessary in overdose. Atropine may be used to treat severe bradycardia. If the response is inadequate, glucagon may be given intravenously. Alternatively, dobutamine may be required to reverse beta-blockade. Cardiac pacing may be required for severe bradycardia. Bronchospasm should be treated with intravenous (IV) aminophylline or inhaled or IV beta-agonist e.g. salbutamol.

IDENTIFICATION:

BISBETA 2.5 mg:
White, circular, biconvex, film-coated tablets, debossed with 'P and break line' on one side and '2' on the other side.

BISBETA 5 mg:
White, circular, biconvex, film-coated tablets, debossed with 'P and break line' on one side and '5' on the other side.

BISBETA 10 mg:
White, circular, biconvex, film-coated tablets, debossed with 'P and break line' on one side and '10' on the other side.

PRESENTATION:

BISBETA 2.5 mg, BISBETA 5 mg and BISBETA 10 mg:
Blister pack:
Tablets are packed in printed peelable lidding or push through foil and cold form film.
Push through foil: Consists of 25 micron aluminium foil with 7 g/m² heat seal lacquer.
Peelable lidding foil: Consists of 50 g/m² paper / 12 micron polyester / 20 micron aluminium foil with 7 g/m² heat seal lacquer.
Cold form film: Cold formable, triple laminated film. This cold form film consists of 25 micron polyamide / 45 micron aluminium foil / 60 micron PVC film.
One blister contains 10 tablets.
Pack size: 30's: Each carton contains 3 blisters of 10 tablets each.

HDPE Container Pack:
Tablets are packed in white opaque 40 ml HDPE container and white opaque RS closure with induction sealing wad containing 1 silica gel sachet. Each container contains 30 tablets.
Pack size: 30's - One HDPE container contains 30 tablets.

STORAGE INSTRUCTIONS:
Store at or below 25 °C. Keep blisters in the original carton until required for use.
Keep the containers tightly closed.
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

REGISTRATION NUMBERS:
SOUTH AFRICA:
BISBETA 2.5 mg: 45/5.2/0789
BISBETA 5 mg: 45/5.2/0790
BISBETA 10 mg: 45/5.2/0791
NAMIBIA:
BISBETA 2.5 mg: 18/5.2/0065
BISBETA 5 mg: 18/5.2/0066
BISBETA 10 mg: 18/5.2/0067

NAME AND BUSINESS ADDRESS OF THE HOLDER OF THE CERTIFICATE OF REGISTRATION:

AUROGEN SOUTH AFRICA (PTY) LTD
Woodhill Office Park, Building 1, First Floor,
53 Phillip Engelbrecht Avenue
Meyersdal Ext 12, 1448
Johannesburg, South Africa

DATE OF PUBLICATION OF THIS PACKAGE INSERT:
Date of registration:
10 April 2014

Date of revision:
11 February 2022

✂ DETACH BEFORE DISPENSING

SOUTH AFRICA: S3
NAMIBIA: NS2
BISBETA 2.5 mg (tablet)
BISBETA 5 mg (tablet)
BISBETA 10 mg (tablet)
Bisoprolol fumarate (2:1)

Read all of this leaflet carefully before you start taking BISBETA.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further questions, please ask your doctor or your pharmacist.
- **BISBETA** has been prescribed for you personally and you should not share your medicine with other people. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.

1. WHAT BISBETA CONTAINS
The active substance is bisoprolol fumarate.
BISBETA 2.5 mg:
Each film-coated tablet contains bisoprolol fumarate (2:1) 2.5 mg. Sugar free.
BISBETA 5 mg:
Each film-coated tablet contains bisoprolol fumarate (2:1) 5 mg. Sugar free.
BISBETA 10 mg:
Each film-coated tablet contains bisoprolol fumarate (2:1) 10 mg. Sugar free.
The other ingredients of **BISBETA** are calcium hydrogen phosphate; cellulose microcrystalline; crospovidone; magnesium stearate and silica colloidal anhydrous. The coating material of **BISBETA** contains hypromellose; macrogol / PEG 400 and titanium dioxide (C.I. No: 77891).

2. WHAT BISBETA IS USED FOR
BISBETA belongs to a group of medicines called beta-blockers.
BISBETA are used in combination with other medicines to treat stable chronic (long-term) moderate to severe heart failure.

3. BEFORE YOU TAKE BISBETA
Do not take BISBETA:
- If you are hypersensitive (allergic) to bisoprolol, or any of the other ingredients of **BISBETA.**
- If you are in acute heart failure or if you require injection of inotropic medicines (medicines which increase the force of contraction of the heart)
- If you have had cardiac shock (inadequate heart function)
- If you suffer from heart block and do not have a pacemaker
- If you suffer from very slow heartbeats (less than 50/minute) or sick sinus syndrome (a syndrome of slow heart beats with rapid dysrhythmics)
- If you suffer from sinoatrial block (interference of impulse to heart chamber)
- If you have very poor circulation or Raynaud's syndrome
- If you have low blood pressure
- If you suffer from an untreated phaeochromocytoma (a tumour on the adrenal glands)
- If you suffer from severe bronchial asthma, bronchitis or have severe breathing difficulties.
- If you are pregnant or breast-feeding.
- If you suffer from an overactive thyroid gland producing an excessive amount of thyroid hormones.
- If you have metabolic acidosis (a condition that occurs when the body produces too much acid or when the kidneys are not removing enough acid from the body)
- In children.

Take special care with BISBETA:
- Before taking **BISBETA**, tell your doctor if you suffer from any of the following:
  - asthma or any other lung disease.
  - diabetes mellitus (taking **BISBETA** can make it harder for you to tell when you have low blood sugar)
  - you are having desensitisation therapy for allergies
  - heartblock
  - Prinzmetal's angina (a form of unstable angina)
  - poor circulation
  - psoriasis
  - kidney disease – If you have severe kidney problems, your doctor will adjust the dosage of **BISBETA**.
  - a phaeochromocytoma (a tumour on the adrenal glands)
- Also tell your doctor if:
  - you are fasting
  - you are taking or receiving any other medicines such as anaesthetics, calcium antagonists, medicines used to treat heart disease and irregular heart beat such as disopyramide and verapamil, and clonidine (medicine used to treat high blood pressure, migraine and menopausal flushing).
  - you need to have any type of surgery. Tell the surgeon and anaesthetist ahead of time that you are using **BISBETA.**
- **BISBETA** may mask the signs of thyroid overactivity.
- Your doctor will monitor you regularly when you start taking **BISBETA**.
- If you have a history of severe allergic reactions that have required adrenaline, **BISBETA** may make your system unresponsive to the usual effective dose of adrenaline.
- Care is required if you are being transferred from clonidine to **BISBETA**. If you are taking **BISBETA** and clonidine together, the clonidine should not be stopped until several days after **BISBETA** have been withdrawn.
- **Stopping treatment with BISBETA:** Do not stop treatment suddenly without talking to your doctor first.

Taking BISBETA with food and drink:
- **BISBETA** can be taken with food.
- Swallow the tablets with liquid.

Pregnancy and Breastfeeding:
- **BISBETA** must not be taken during pregnancy and breastfeeding. Taking **BISBETA** shortly before birth or during labour may cause decreased muscle tone (floppiness) and low blood sugar in the newborn.

If you are pregnant or breastfeeding your baby please consult your doctor, pharmacist or other health care professional for advice before taking this medicine.

Driving and using machinery:
- **BISBETA** may cause drowsiness and dizziness. Do not drive or use any tools or machines until you know how the tablets affect you.

Taking other medicines with BISBETA:

Always tell your healthcare professional if you are taking any other medicine. (This includes complementary or traditional medicines.)

- Before taking **BISBETA**, tell your doctor if you are using any of the following medicines:
  - Oral medicines used to treat diabetes and insulin.
  - Phenothiazines (treatment of psychotic disorders)
  - Medicines used to treat dysrhythmias (irregular heartbeats) e.g. disopyramide, quinidine and amiodarone
  - Isoprenaline
  - Guanethidine
  - Reserpine (medicine for high blood pressure)
  - Digoxin (medicine for heart failure)
  - Anaesthetics
  - Rifampicin (antibiotic to treat TB)
  - Calcium channel blocker medicines (e.g. verapamil) (medicine for angina and high blood pressure)
  - Clonidine (medicine for high blood pressure)
  - Barbiturates (used for insomnia)
  - Monoamine oxidase inhibitors (e.g. phenelzine, selegeline, tranylcypromine (medicine used to treat depression)
  - Tricyclic antidepressants (medicines used to treat depression)
  - Prostaglandin synthetase inhibitors (e.g. indomethacin)
  - Ergotamine (medicine for migraines)
  - Tacrine
  - Other beta-blocker medicines, including eye drops.
  - Medicines used to treat high blood pressure.
  - Mefloquine (malaria)

If you are using any of these medicines, you may not be able to take **BISBETA**, or you may need dosage adjustments or your doctor may need to monitor you carefully for side effects.
- Before you stop taking any of your medicines, please talk to your doctor first.

4. HOW TO TAKE BISBETA

Always take **BISBETA** exactly as your doctor has instructed you. You should check with your doctor or pharmacist if you are unsure. If you have the impression that the effect of **BISBETA** is too strong or too weak, talk to your doctor or pharmacist.

- Your doctor will tell you how many tablets to take. You should take **BISBETA** in the morning. **BISBETA** can be taken with food.
- Swallow the tablet/s with some liquid and do not chew or crush them.
- **Adults and the elderly:**
  When you first start taking **BISBETA** your doctor will increase the strength of the tablets you take gradually, until you receive the dose that suits you best.

Your doctor will usually start your treatment with: **BISBETA** 1.25 mg, once daily.
If you need a stronger dose, he will put you on:
after one week: **BISBETA** 2.5 mg, once daily,
after another week, **BISBETA** 3.75 mg, once daily,
after a further week, **BISBETA** 5 mg, once daily,
after another four weeks: **BISBETA** 10 mg, once daily (maximum dose).
- After starting treatment with **BISBETA** 1.25 mg, your doctor may observe you over a period of about 4 hours in order to monitor your blood pressure, heart rate and look for signs of worsening of heart failure.
- Your doctor may interrupt treatment or decrease the dosage step by step, if he considers it necessary.
- Treatment of stable chronic heart failure with **BISBETA** is generally a long-term treatment.

If you take more BISBETA than you should:
- Overdose symptoms may include slow heart rate and severe low blood pressure. Wheezing or shortness of breath and heart failure may occur.

In the event of overdosage, consult your doctor or pharmacist. If neither is available, contact the nearest hospital or poison centre.

If you forget to take BISBETA:
- Do not take a double dose to make up for a missed dose. Take the normal dose as soon as you remember and then carry on with the usual dose the next day.

Effects when treatment with BISBETA is stopped:
- **Stopping treatment with BISBETA: Do not stop treatment suddenly or change the recommended dose without talking to your doctor first.** If you need to stop treatment, it is usually done gradually, to avoid side effects.

5. POSSIBLE SIDE EFFECTS
BISBETA can have side effects.
Get emergency medical help if you have any of these **signs of an allergic reaction:**
- Hives/rash; difficulty breathing; swelling of your face, lips, tongue, or throat.

Call your doctor at once if you have any of these serious side effects:
- Slow, fast or pounding heartbeats
- Chest pain
- Dizziness, lightheadedness or fainting
- Feeling short of breath, even with mild exertion
- Swelling of ankles, feet, or lower legs
- Unusual bleeding or bruising
- Hallucinations (false perceptions), loss of contact with reality
- Numbness, tingling, or cold feeling in your hands and feet

You may notice tiredness, exhaustion, dizziness and headache, especially during the first two weeks of treatment.
Other side effects include: too few white blood cells; lack of energy, fatigue, lethargy; mild headache; difficulty in sleeping; depression; problems with vision; sweating; skin reactions (rash, itching); loss of hair; low blood pressure; high blood pressure; restlessness; nausea; queasiness, feeling that one is about to vomit); vomiting; diarrhoea (frequent or loose watery stools); constipation; inflammation of the mouth; problems with hearing; muscle cramps; muscle weakness; weight gain; low blood sugar; increased levels of uric acid in the blood; increased blood levels of some fats; dizziness, lightheadedness or fainting (especially when getting up from a lying down position); nightmares; bronchospasm (constriction of air passages causing difficulty in breathing); hepatitis (inflammation of the liver) and increased liver enzymes (you would notice a yellowing of your skin or the whites of your eyes); impotence (loss of male sexual ability); runny nose; dry eyes and conjunctivitis.
Tell your doctor if any of the above side effects are severe, bothersome, do not go away or about any concerns you have while taking **BISBETA**.

Not all side effects reported for **BISBETA** are included in this leaflet. Should your general health worsen or if you experience any untoward effects while taking **BISBETA**, please consult your doctor, pharmacist or other health care professional for advice.

6. STORING AND DISPOSING OF BISBETA
Store at or below 25 °C (room temperature). Do not remove the blister strip from the carton until required for use. Keep the container well closed.

Store all medicines out of the reach and sight of children.

Return all unused medicine to your pharmacist.
Do not dispose of unused medicine in drains or sewerage systems (e.g. toilets).

7. PRESENTATION OF BISBETA
BISBETA 2.5 mg, BISBETA 5 mg AND BISBETA 10 mg :
Blister pack:
Tablets are packed in printed peelable or push through foil consisting of 25 micron aluminium foil with 7 g/m² heat seal lacquer. One blister contains 10 tablets
Pack size: 30's: Each carton contains 3 blisters of 10 tablets each
HDPE Container Pack:
Tablets are packed in white opaque 40 ml HDPE container and white opaque RS closure, with induction sealing wad containing 1 silica gel sachet. Each container contains 30 tablets.
Pack size: 30's - One HDPE container contains 30 tablets.

8. IDENTIFICATION OF BISBETA

BISBETA 2.5 mg:
White, circular, biconvex, film-coated tablets, debossed with 'P and break line' on one side and '2' on the other side.

BISBETA 5 mg:
White, circular, biconvex, film-coated tablets, debossed with 'P and break line' on one side and '5' on the other side.

BISBETA 10 mg:
White, circular, biconvex, film-coated tablets, debossed with 'P and break line' on one side and '10' on the other side.

9. REGISTRATION NUMBER/REFERENCE NUMBER
REGISTRATION NUMBER/REFERENCE NUMBER:
SOUTH AFRICA:
BISBETA 2.5 mg: 45/5.2/0789
BISBETA 5 mg: 45/5.2/0790
BISBETA 10 mg: 45/5.2/0791
NAMIBIA:
BISBETA 2.5 mg: 18/5.2/0065
BISBETA 5 mg: 18/5.2/0066
BISBETA 10 mg: 18/5.2/0067

10. NAME AND ADDRESS OF REGISTRATION HOLDER

AUROGEN SOUTH AFRICA (PTY) LTD
Woodhill Office Park, Building 1, First Floor,
53 Phillip Engelbrecht Avenue
Meyersdal Ext 12, 1448
Johannesburg, South Africa

11. DATE OF PUBLICATION
Date of registration:
10 April 2014

Date of revision:
11 February 2022

SKEDULERINGSTATUS

SUID AFRIKA: S3

NAMIBIË: NS2

EIENDOMSNAAM (en doseervorm):
BISBETA 2.5 mg (tablet)
BISBETA 5 mg (tablet)
BISBETA 10 mg (tablet)

SAMESTELLING:
BISBETA 2.5 mg: Elke filmbedekte tablet bevat bisoprololfumaraat (2:1) 2,5 mg. Suikervry.
BISBETA 5 mg: Elke filmbedekte tablet bevat bisoprololfumaraat (2:1) 5 mg. Suikervry.
BISBETA 10 mg: Elke filmbedekte tablet bevat bisoprololfumaraat (2:1) 10 mg. Suikervry.

Die ander bestanddele van **BISBETA** is kalsiumwaterstoffosfaat; sellulose-mikrokristallien; krospovidoon; magnesiumstearaat en kolloïedale watervrye silika. Die deklaag van **BISBETA** bevat hipromellose; makrogol / PEG 400 en titaniumdioksied (C.I. Nr: 77891).

FARMAKOLOGIESE KLASSIFIKASIE:
A 5.2 Adrenolitikas (simpatikolitikas)

FARMAKOLOGIESE WERKING:
Farmakodinamika
Bisoprolol is 'n selektewe β_1-adrenoseptor-antagonis met lae affiniteit vir die β_2-reseptor. Dit is vry van intrinsieke simpatomimetiese en membraanstabiliserende aktiwiteit.

Dit verminder bloeddruk, en deur blokkering van die kardiale β_1-reseptors, verminder dit kardiale werking en daarmee miokardiale suurstofvereistes.

Farmakokinetika
Bisoprolol word goed geabsorbeer na orale toediening, met 'n gevolglike biobeskikbaarheid van omtrent 90 %; T_{max} is teen 3 ure. Omtrent 50 % van 'n dosis word in die lewer gemetaboliseer en die res word onveranderd deur die niere uitgeskei. Die plasma-uitskeidingshalflewe in gesonde vrywilligers is ongeveer 10 tot 12 uur en die duur van werking is omtrent 24 uur.
Die kinetika van bisoprolol is lineêr.
In pasiënte met chroniese hartversaking, in pasiënte met renale belemmering en in pasiënte met lewersirrose, is die plasmavlakke van bisoprolol omtrent een-derde hoër en word die halflewe verleng. In bejaardes met hipertensie word die uitskeiding vertraag en is die plasmavlakke dus hoër.

INDIKASIES:
BISBETA word aangedui vir die behandeling van stabiele chroniese matig-tot-erge hartversaking met verminderde sistoliese ventrikulêre funksie (uitwerpingsfraksie ≤ 35 %, gebaseer op eggokardiografie) bykomend tot ACE-inhibitors en diuretikas, en opsionele digoksien voor die toediening van **BISBETA**. Pasiënte behoort stabiele chroniese hartversaking sonder akute versaking gedurende die voorafgaande ses weke te hê, en 'n onveranderde basiese terapie gedurende die voorafgaande twee weke. Hulle moet voor die toediening van **BISBETA** met 'n optimale dosis van 'n ACE-inhibitor (of ander vasodilator in die geval van intoleransie vir ACE-inhibitors) en diuretika behandel word, en opsioneel met digoksien. Daar word aanbeveel dat die behandelende geneesheer ervaring in die bestuur van chroniese hartversaking moet hê.

KONTRA-INDIKASIES:
BISBETA word teenaangedui in pasiënte met chroniese hartversaking wat ook ly aan:
- hipersensitiwiteit vir bisoprolol of enige van die bestanddele
- akute hartversaking, of tydens episodes van hartversaking, dekompensasie wat intraveneuse inotropiese terapie vereis
- kardiogeniese skok
- AV-blok van tweede of derde graad (sonder 'n pasaangeër)
- Siek sinus-sindroom
- sinoatriale blok
- bradikardie met minder as 50 kloppe/min voor die aanvang van terapie
- hipotensie (sistoliese bloeddruk laer as 100 mmHg)
- brongiale asma, brongitis en erge chroniese obstruktiewe lugwegsiekte
- perifere arteriale okklusiewe siekte
- Raynaud se sindroom
- feochromositoom
- metaboliese asidose
- swangerskap en borsvoeding (sien **"SWANGERSKAP EN BORSVOEDING"**)
- hipertiroïdisme, aangesien kliniese manifestasie verbloem kan word
- perifere vaskulêre siekte
- sinusbradikardie

Die normale dosis moet in bejaarde pasiënte, of in pasiënte wat ly aan renale disfunksie, verminder word. In die peri-operatiewe tydperk is dit gewoonlik onwys om die dosering waaraan die patient gewoond is, te verminder, aangesien daar 'n gevaar van verergering van angina pectoris of hipertensie bestaan. 'n Pasiënt se normale tagikardiese reaksie op hipovolemie of bloedverlies kan gedurende of na afloop van chirurgie verbloem word. Spesiale omsigtigheid moet in hierdie opsig aan die dag gelê word. Veiligheid en doeltreffendheid in kinders is nie bepaal nie.

WAARSKUWINGS EN SPESIALE VOORSORGMAATREËLS:
BISBETA moet met waaksaamheid gebruik word in:
- gelyktydige behandeling met ingeasemde narkose
- diabetes mellitus met groot fluktuasies in bloedglukosewaardes; simptome van hipoglisemie kan verbloem word, en reaksies op hipoglisemie kan verminder word
- streng vasting
- voortgesette desensitiseringsterapie
- AV-blok van eerste graad
- Prinzmetal se angina
- perifere arteriale okklusiewe siekte (meer intense klagtes kan voorkom, veral tydens die aanvang van terapie)

Daar is geen terapeutiese ervaring van behandeling met **BISBETA** in hartversaking onder pasiënte met die volgende siektes en toestande nie:
- NYHA klas II hartversaking
- insulienafhanklike diabetes mellitus (Tipe I)
- belemmerde renale funksie (serumkreatinien <80 ml/min)
- belemmerde lewerfunksie
- pasiënte ouer as 80 jaar
- beperkende kardiomiopatie
- kongenitale hartsiekte
- hemodinamies-noemenswaardige organiese valvulêre siekte
- miokardiale infarksie binne 3 maande

β-blokkers, soos **BISBETA**, kan brongospasma in pasiënte met asma veroorsaak (sien **"KONTRA-INDIKASIES"**).
Bisoprolol kan beide die sensitiwiteit vir allergene en die erns van anafilaktiese reaksies verhoog. Behandeling met epinefrien (adrenalien) lewer nie altyd die verwagte terapeutiese effek nie.

Psoriase kan deur **BISBETA** vererger word. Die simptome van tirotoksikose kan onder behandeling met **BISBETA** verbloem word.

Begin van behandeling met **BISBETA** noodsaak gereelde monitering. Staking van terapie met **BISBETA** moet nie skielik gedoen word nie, tensy dit duidelik aangedui is. Pasiënte moet aangeraai word om die mate van hulle fisiese aktiwiteit te beperk gedurende die tydperk wanneer **BISBETA** gestaak word.

'n Pasiënt se normale tagikardiese reaksie op hipovolemie of bloedverlies kan gedurende of na chirurgie verbloem word. Daar moet in hierdie opsig spesiale waaksaamheid aan die dag gelê word. In die geval van chirurgie moet die narkotiseur voor enige operasie ingelig word van terapie met **BISBETA**. Indien die besluit geneem word om **BISBETA** voor narkose te staak, moet minstens 48 uur eers verloop tussen die laaste dosis en chirurgie. Indien die medikasie voortgesit word, moet sorg gedra word wanneer halogeneerde anestesie gebruik word. Atropien (1 – 2 mg IV) kan gebruik word om vagale dominansie reg te stel. Die pasiënt moet peri-operatief op sy/haar gewone dosering gehandhaaf word. In die peri-operatiewe tydperk is dit gewoonlik onwys om die dosering waaraan die pasiënte gewoond is, te verminder, weens die gevaar van verergering van angina pectoris of hipertensie. In pasiënte wat aan iskemiese hartsiekte ly, moet behandeling nie skielik gestaak word nie.

Sorg moet gedra word wanneer **BISBETA** voorgeskryf word tesame met Klas I antidisritmiese middels soos disopiramied, miokardiale depressante en inhibitors van AV-geleiding soos kalsiumantagoniste. Waaksaamheid moet uitgeoefen word wanneer pasiënt vanaf klonidien oorgeslaan word, aangesien die onttrekking aan klonidien die vrystelling van groot hoeveelhede katecholamien tot gevolg kan hê, wat hipertensiewe krisis kan veroorsaak. Indien **BISBETA** in hierdie omstandighede toegedien word, kan die onbestrede stimulasie van die alfa-reseptor hierdie effek versterk. Indien **BISBETA** en klonidien gelyktydig toegedien word, moet die klonidien nie gestaak word tot etlike dae ná onttrekking aan **BISBETA** nie, aangesien erge terugkerende hipertensie kan intree.
BISBETA moet met waaksaamheid gebruik word in kombinasie met verapamil in pasiënte met belemmerde ventrikulêre funksie. Hierdie kombinasie moet nie vir pasiënte met geleidingsabnormaliteite gegee word nie. Nie een van beide medikasies moet intraveneus binne 48 uur na staking van die ander een toegedien word nie. Die intraveneuse toediening van kalsiumantagoniste en antidisritmiese middels word nie gedurende terapie met **BISBETA** aanbeveel nie. Die intraveneuse toediening van verapamil in pasiënte op behandeling met **BISBETA** kan lei tot akute hipotensie en atrioventrikulêre blok. **BISBETA** modifiseer die tagikardie verbonde aan hipoglisemie.

Pasiënte met feochromositoom verg gewoonlik behandeling met 'n α-adrenergiese blokker.

Die dosering van **BISBETA** moet in pasiënte met erge renale belemmering aangepas word.

Uitwerking op vermoe om motor te bestuur en masjinerie to gebruik:
BISBETA kan lomerigheid en duiseligheid veroorsaak. Moenie motor bestuur of enige gereedskap of masjinerie gebruik totdat u weet hoe die tablette u affekteer nie.

INTERAKSIES:
Dit kan gevaarlik wees om **BISBETA** saam met die volgende medikasies te gebruik:
- Gelyktydige gebruik van **BISBETA** met hipoglisemiese middels, fenotiasiene en verskeie anti-disritmiese middels kan lewensgevaarlike gevolge hê, bv.
  - akute hipoglisemie met orale hipoglisemiese middels en insulien;
  - miokardiale depressie met antidisritmiese middels.
- β-adrenoseptor-stimulerende middels kan die uitwerking van **BISBETA** teëwerk.
- α-adrenoseptorstimulante kan vasokonstriksie gevaarlik beïnvloed, en adrenergiese neuronblokkers kan lei tot ewensgevaarlike vasokonstriksie tydens die gebruik daarvan in kombinasie met **BISBETA**.
- **BISBETA** en digoksien kan gelyktydig gebruik word vir pasiënte met kongestiewe hartversaking, mits die polsslag en reaksie van die patient gemonitor word.
  Dit kan gevaarlik wees om **BISBETA** tesame met digoksien toe te dien, wat kan lei tot 'n afname in harttempo en 'n toename in atrioventrikulêre geleidingstyd.
- Die halflewe van **BISBETA** kan effens verkort word deur die gelyktydige toediening van rifampisien. 'n Verhoging van die dosis is gewoonlik onnodig.
- Kalsiumantagoniste het negatiewe invloed op saamtrekbaarheid, atrioventrikulêre geleiding en bloeddruk (sien **"WAARSKUWINGS EN SPESIALE VOORSORGMAATREËLS"**).
- Klonidien en ander sentraalwerkende antihipertensiewe middels verhoog die risiko van terugkerende hipertensie sowel as verergerde afname in harttempo en kardiale geleiding.
- Monoamienoksidase-inhibeerders (behalwe MAO-B inhibitors) verhoog die hipotensiewe effek van β-blokkers, maar ook die risiko van hipertensiewe krisis.
- Die farmakokinetika van bisoprolol word nie noemenswaardig deur simetidien beïnvloed nie.
- Die volgende kombinasies moet met omsigtigheid tesame met bisoprolol gebruik word:
  - Klas I antidisritmiese medikasies (bv. disopiramied, kinidien), weens 'n aanhelpende effek op die atriale geleidingstyd en verhoogde negatiewe inotropiese uitwerking.
  - Klas III antidisritmiese medikasies (bv. amiodaroon) waar die uitwerking op atriale geleidingstyd versterk kan word.
- Parasimpatomimetiese medikasies (insluitend takrien), waar atrioventrikulêre geleidingstyd en die risiko van bradikardie verhoog kan word.
- Ander β-blokkers, insluitend oogdruppels, het bykomende effekte.
- Insulien en orale anti-diabetiese medikasies, waar dit kan lei tot 'n meer intense bloedsuikerverlagende uitwerking. Blokkering van β-adrenoseptors kan die simptome van hipoglisemie verbloem.
- Anestetiese middels wat kan lei tot verswakking van die refleks-tagikardie en 'n toename in die risiko van hipotensie. Voortsetting van β-blokkade verminder die risiko van disritmie gedurende induksie en intubasie. Die narkotiseur moet ingelig word as die pasiënt **BISBETA** ontvang.
- Prostaglandiensintetase-inhiberende medikasies, waar die hipotensiewe uitwerking verminder word.
- Ergotamienafleidings wat kan lei tot verergering van perifere sirkulatoriese versteurings.
- Kombinasies van simpatomimetiese middels met **BISBETA** kan die uitwerking van beide medikasies verminder. Hoër dosisse van epinefrien (adrenalien) kan nodig wees vir die behandeling van allergiese reaksies.
- **BISBETA** in kombinasie met trisikliese antidepressante, barbiturate, fenotiasiene, asook ander antihipertensiewe middels, kan aanleiding gee tot 'n toename in die bloeddrukverlagende uitwerking.
- Die kombinasie van **BISBETA** met meflokien moet oorweeg word, aangesien daar 'n verhoogde risiko van bradikardie is.

SWANGERSKAP EN BORSVOEDING:
Toediening van **BISBETA** aan swanger vroue kort voor of gedurende geboorteskenking kan ineenstorting of hipoglisemie in die pasgeborene tot gevolg hê (sien **"KONTRA-INDIKASIES"**).

DOSERING EN GEBRUIKSAANWYSINGS:
Die behandeling van stabiele chroniese hartversaking met **BISBETA** moet met titrasiefase begin word, soos in die beskrywing hieronder aangedui.
Behandeling met **BISBETA** moet met 'n geleidelike opwaartse titrasie volgens die volgende stappe begin word:
- 1,25 mg een maal daagliks vir 1 week, en indien goed verdra, verhoog na
- 2,5 mg een maal daagliks vir 'n verdere week, en indien goed verdra, verhoog na
- 3,75 mg een maal daagliks vir 'n verdere week, en indien goed verdra, verhoog na
- 5 mg een maal daagliks vir die daaropvolgende 4 weke, en indien goed verdra, verhoog na
- 10 mg een maal daagliks vir instandhoudingsterapie.

Na aanvang van behandeling met 1,25 mg, moet pasiënte vir 'n tydperk van ongeveer 4 uur waargeneem word (veral wat betref bloeddruk, harttempo, konduksieversteurings, tekens van verergerende hartversaking). Die maksimum aanbevole dosis is 10 mg een maal daagliks.

Die voorkoms van nadelige voorvalle kan verhoed dat alle pasiënte met die maksimum aanbevole dosis behandel kan word. Indien nodig kan die dosis wat bereik word ook stap vir stap verminder word. Die behandeling kan onderbreek word indien nodig en hervat word soos van pas. Gedurende die titrasiefase, in die geval van verergering van hartversaking of onverdraagsaamheid, word daar aanbeveel dat die dosis van **BISBETA** eers verminder word, of onmiddellik gestaak word indien nodig (ingeval van erge hipotensie, verergering van hartversaking met akute pulmonêre edeem, kardiogeniese skok, simptomatiese bradikardie of AV-blok).

Behandeling van stabiele chroniese hartversaking met **BISBETA** is gewoonlik langtermynbehandeling. Daar word aanbeveel dat behandeling met **BISBETA** nie skielik gestaak word nie, aangesien dit kan lei tot verbygaande verergering van hartversaking. Indien staking nodig is, moet die dosis geleidelik verminder word deur dit weekliks in die helfte te verdeel.
BISBETA moet soggens saam met voedsel geneem word. Dit moet met vloeistof ingesluk word en moet nie gekou word nie.
Bejaarde pasiënte is meer waarskynlik om ouderdomverwante perifere vaskulêre siekte te hê, wat waaksaamheid kan vereis.
Daar is 'n wye inter-individuele variasie in sensitiwiteit vir een enkele dosis van bisoprolol.
Daarom is dit verpligtend om behandeling van hierdie pasiënte met 'n geleidelike opwaartse titrasie te begin, volgens die skema wat hierbo aangedui word.

NEW EEFFEKTE:
Versteurings van die bloed en limfatiese stelsel
Minder algemeen: Leukopenie, trombositopenie, agranulositose, nie-trombositopenie purpura, verbygaande esinofilie

Immuunstelselversteurings
Minder algemeen: Hipersensitiwiteitsreaksies (gejeuk, gloede, uitslag), sistemiese lupus eritematose (SLE)

Metabolisme- en voedingsversteurings
Minder algemeen: Metaboliese versteurings
Frekwensie onbekend: Hipoglisemie, hiperglisemie, toename in vlakke van uriensuur, hipercholesterolemie, verandering in bloedkonsentrasies van trigliseriede

Psigiatriese versteurings
Minder algemeen: Slaapversteurings, depressie, nagmerries, hallusinasies, klaarblyklike psigose is al met ander beta-blokkers waargeneem

Senuweestelselversteurings
Algemeen: Vermoeidheid/lusteloosheid, moegheid, duiseligheid, uitputting, hoofpyn (hierdie simptome kom gewoonlik voor tydens aanvang van behandeling)
Minder algemeen: Slaapversteurings, koma, konvulsies

Oogversteurings
Frekwensie onbekend: Konjunktivitis, afname in traanproduksie, wasige sig, pyn, versteurings van visie

Oor-en labirintversteurings
Minder algemeen: Verbygaande gehoorverlies, belemmering van gehoor

Kardiale versteurings
Minder algemeen: Bradikardie, hartblok, vloeistofretensie, sinkopee, kongestiewe hartversaking, AV-stimulus-versteurings, verergering van hartversaking, ortostatiese hipotensie

Vaskulêre versteurings
Algemeen: Hipotensie, parestesie, gevoel van koudheid en gevoelloosheid in die ledemate
Minder algemeen: Paradoksikale hipertensie, verergering van perifere vaskulêre siekte of die ontwikkeling van Raynaud se verskynsel, rusteloosheid, erge perifere vaskulêre siekte en perifere gangreen

Respiratoriese, torakale en mediastinale versteurings
Minder algemeen: Brongospasma in pasiënte met brongiale asma of geskiedenis van obstruktiewe lugwegsiekte, kortasemheid, dispnee, pneumonie, pulmonêre fibrose, pleuritis

Gastroïntestinale versteurings
Algemeen: Naarheid, braking, diarree, hardlywigheid, abdominale krampe, ander gastroïntestinale versteurings
Frekwensie onbekend: Stomatitis

Hepatobiliêre versteurings
Minder algemeen: Hepato-toksisiteit, hepatitis

Versteurings van die vel en subkutane weefsel
Algemeen: Sweet
Minder algemeen: Veluitslag, allergiese reaksies
Baie seldsaam: Alopesie, uitslag, pruritus, verergering van psoriase

Muskuloskeletale, bindweefsel- en beenversteurings
Minder algemeen: Spierswakheid en -krampe, miopatieë, rug- en gewrigspyn

Versteurings van die voortplantingstelsel en borste
Minder algemeen: Potensieversteurings

Algemene versteurings en plek van toedieningtoestande
Minder algemeen: Toename in massa, astenie

Nadelige reaksies is meer algemeen in pasiënte met renale dekompensasie.

BEKENDE SIMPTOME VAN OORDOSERING EN BESONDERHEDE VAN DIE BEHANDELING DAARVAN:
Oordosering kan bradikardie en erge hipotensie veroorsaak. Brongospasma en hartversaking kan in sekere individue veroorsaak word. Gevalle van ligte oordosering moet vir minstens 4 ure dopgehou word, aangesien apnee en kardiovaskulêre ineenstorting skielik kan intree. Maagspoeling moet binne 4 ure na 'n vermoedelike oordosering uitgevoer word. Herhaalde toediening van geaktiveerde houtskool kan vir oordosering nodig wees. Atropien kan gebruik word om erge bradikardie te behandel. Indien die reaksie ontoereikend is, kan glukagon intraveneus toegedien word. As alternatief kan dobutamien vereis word om β-blokkade om te keer. Kardiale pasgewing kan vir erge bradikardie vereis word. Brongospasma moet met intravenese (IV) aminofillien of ingeasemde of IV beta-agonis, bv. salbutamol, behandel word.

IDENTIFIKASIE:
BISBETA 2.5 mg:
Wit, ronde, bikonvekse, filmbedekte tablette, ingegraveer met 'P' en 'n breeklyn aan die een kant, en '2' aan die ander kant.

BISBETA 5 mg:
Wit, ronde, bikonvekse, filmbedekte tablette, ingegraveer met 'P' en 'n breeklyn aan die een kant, en '5' aan die ander kant.

BISBETA 10 mg:
Wit, ronde, bikonvekse, filmbedekte tablette, ingegraveer met 'P' en 'n breeklyn aan die een kant, en '10' aan die ander kant.

AANBIEDING:

BISBETA 2.5 mg, **BISBETA 5 mg en BISBETA 10 mg**:
Stolpverpakking:
Tablette word verpak in gedrukte of drukdeur dekfoelie aftrekbare en koue-vorm filmbedekking.
Aftrekbare dekfoelie: Bestaan uit 25 mikron aluminiumfoelie met 7 g/m² hitte-verseëlde lak.
Drukdeur dekfoelie: Bestaan uit 50 g/m² paper / 12 mikron polyester / 20 mikron aluminiumfoelie met 7 g/m² hitte-verseëlde lak.
Koue-vorm filmbedekking: Koue-vorm drievuldiggelamineerde filmbedekking. Hierdie koud-gevormde laag bestaan uit 25 mikron poliamied / 45 mikron aluminiumfoelie / 60 mikron PVC-laag. Een stolpstrokie bevat 10 tablette.
Verpakkingsgrootte: 30's – Elke kartondosie bevat 3 stolpstrokies van 10 tablette elk.

HDPE-houerverpakking:
Tablette word verpak in 'n wit ondeursigtige 40 ml HDPE-houer met wit ondeursigtige RS-deksel met induksieseël wat 1 silikajelpakkie bevat. Elke houer bevat 30 tablette.
Pakkiegrootte: 30's - Een HDPE-houer bevat 30 tablette.

BERGINGSINSTRUKSIES:
Bewaar by of benede 25 °C. Bewaar stolpstrokies in die oorspronklike kartondosie totdat dit vir gebruik benodig word.
Houers moet dig toegehou word.
HOU BUITE DIE BEREIK VAN KINDERS.

REGISTRASIENOMMERS:
SUID AFRIKA:
BISBETA 2.5 mg: 45/5.2/0789
BISBETA 5 mg: 45/5.2/0790
BISBETA 10 mg: 45/5.2/0791
NAMIBIË:
BISBETA 2.5 mg: 18/5.2/0065
BISBETA 5 mg: 18/5.2/0066
BISBETA 10 mg: 18/5.2/0067

NAAM EN BESIGHEIDSADRES VAN DIE HOUER VAN DIE REGISTRASIESERTIFIKAAT:
AUROGEN SOUTH AFRICA (EDMS) BPK
Woodhill Kantoorpark, Gebou Nr. 1
Eerste Vloer, Phillip Engelbrechtlaan 53,
Meyersdal, Uitbr. 12, Johannesburg,
Suid Afrika, 1448

DATUM VAN PUBLIKASIE VAN DIE PAKKIEVOUBILJET
Datum van registrasie:
10 April 2014

Datum van hersiening:
11 Februarie 2022

P1530473

✂ ⬆ DETACH BEFORE DISPENSING

SUID AFRIKA: S3
NAMIBIË: NS2
BISBETA 2.5 mg (tablet)
BISBETA 5 mg (tablet)
BISBETA 10 mg (tablet)
Bisoprololfumaraat (2:1)

Lees hierdie hele brosjure versigtig voordat u begin om BISBETA te neem.
- Hou hierdie brosjure. U mag dit weer moet lees.
- Indien u verdere vrae het, vra asseblief u dokter of u apteker.
- **BISBETA** is vir u persoonlik voorgeskr u en u behoort nie u medisyne met ander persone te deel nie. Dit kan hulle skade aandoen, al is hulle simptome dieselfde as u sin.

1. WAT BISBETA BEVAT
Die aktiewe stof is bisoprololfumaraat.

BISBETA 2.5 mg:
Elke filmbedekte tablet bevat bisoprololfumaraat (2:1) 2.5 mg. Suikervry.

BISBETA 5 mg:
Elke filmbedekte tablet bevat bisoprololfumaraat (2:1) 5 mg. Suikervry.

BISBETA 10 mg:
Elke filmbedekte tablet bevat bisoprololfumaraat (2:1) 10 mg. Suikervry.

Die ander bestanddele van **BISBETA** is kalsiumwaterstoffosfaat; sellulose mikrokristallyn; krospovidoon; magnesiumstearaat en silika kolloïdaal anhidries.

Die bedekkingsmateriaal van **BISBETA** bevat hipromellose; makrogol/ PEG 400 en titaandioksied (C.I. Nr: 77891).

2. WAARVOOR BISBETA GEBRUIK WORD

BISBETA behoort aan 'n groep medisyne wat beta-blokkeerders genoem word.

BISBETA word in kombinasie met ander medisyne gebruik word om stabiele, chroniese (langtermyn), matige tot ernstige hartversaking te behandel.

3. VOORDAT U BISBETA NEEM

Moenie BISBETA neem nie:
- Indien u hipersensitief (allergies) vir bisoprolol of enige van die ander bestanddele van **BISBETA** is.
- Indien u akute hartversaking ondervind of as u inspuiting van inotropiese medisyne benodig (medisyne wat die krag van kontraksie van die hart verhoog)
- Indien u aan kardiale skok gely het (ontoereikende hartfunksie)
- Indien u aan hartblok ly en nie 'n pasaangeër het nie
- Indien u aan baie stadige hartklop ly (minder as 50/minuut) of sieksinussindroom ('n sindroom van stadige hartslae met vinnige disritmieë)
- Indien u aan sinoatriale blok ly (inmenging met die impuls na die hartkamer)
- Indien u aan baie swak sirkulasie of Raynaud se sindroom ly
- Indien u lae bloeddruk het
- Indien u aan 'n onbehandelde feochromositoom ly ('n tumor op die byniere)
- Indien u aan ernstige brongiale asma, brongitis of ernstige asemhalingsprobleme ly.
- Indien u swanger is of borsvoed.
- Indien u aan 'n ooraktiewe skildklier ly wat 'n oormatige hoeveelheid skildklierhormone produseer.
- Indien u metaboliese asidose het ('n toestand wat voorkom wanneer die liggaam te veel suur produseer of waar die niere nie genoeg suur uit die liggaam verwyder nie)
- In kinders.

Neem spesiale sorg met BISBETA:
- Voordat u **BISBETA** neem, moet u u dokter vertel indien u aan enige van die volgende ly:
  - asma of enige ander longsiekte.
  - diabetes mellitus (die inname van **BISBETA** kan dit vir u moeiliker maak om vas te stel wanneer u lae bloedsuiker het)
  - u desensitisering-terapie vir allergieë ondergaan
  - hartblok
  - Prinzmetal-angina ('n vorm van onstabiele angina)
  - swak sirkulasie
  - psoriase
  - niersiekte - Indien u ernstige nierprobleme het, sal u dokter die dosis van die **BISBETA** aanpas.
  - 'n feochromositoom ('n tumor op die byniere)
- Vertel u dokter ook indien:
  - u besig is om te vas
  - u enige ander medisyne neem of ontvang, soos narkoses, kalsiumantagoniste, medisyne wat gebruik word om hartsiekte en onreëlmatige hartklop te behandel soos disopiramied en verapamiel, en klonidien (medisyne wat gebruik word om hoë bloeddruk, migraine en menopousale gloede te behandel).
  - u enige soort chirurgie sal moet ondergaan. Vertel die chirurg en narkotiseur voor die tyd dat u **BISBETA** gebruik.
- **BISBETA** mag die tekens van 'n ooraktiewe skildklier versluier.
- U dokter sal u gereeld moniteer wanneer u begin om **BISBETA** te neem.
- Indien u 'n geskiedenis het van ernstige allergiese reaksies wat adrenalien benodig het, mag **BISBETA** veroorsaak dat u sisteem nie op die gebruiklike effektiewe dosis adrenalien reageer nie.
- Omsigtigheid word benodig indien u van klonidien na **BISBETA** oorgeskakel word. Indien u **BISBETA** en klonidien saam neem, behoort die klonidien tot etlike dae na onttrekking van die **BISBETA**, nie gestaak te word nie.
- **Staking van behandeling met BISBETA:** Moenie behandeling skielik staak nie sonder om eers met u dokter te gesels.

Neem van BISBETA saam met kos en drank:
- **BISBETA** kan met kos geneem word.
- Sluk die tablette saam met vloeistof in.

Swangerskap en Borsvoeding:
- **BISBETA** behoort nie tydens swangerskap of borsvoeding, geneem te word nie. Die inname van **BISBETA** kort voor geboorte of tydens kraam mag verminderde spiertonus (slapheid) en lae bloedsuiker by die pasgeborene veroorsaak.

Indien u swanger is of u baba borsvoed, moet u asseblief u dokter, apteker of ander gesondheidsorgdeskundige vir advies raadpleeg voordat u hierdie medisyne neem.

Bestuur en gebruik van masjiene:

BISBETA mag lomerigheid en duiseligheid veroorsaak. Moenie bestuur of enige gereedskap of masjiene gebruik nie, totdat u weet hoe die tablette u affekteer.

Neem van ander medisyne saam met BISBETA:
Vertel altyd u gesondheidsorgdeskundige indien u enige ander medisyne neem.
(Dit sluit komplementêre of tradisionele medisyne in).

- Voordat u **BISBETA** neem, moet u u dokter vertel indien u enige van die volgende medisyne neem:
  - Mondelinge tablette wat gebruik word om diabetes te behandel en insulien.
  - Fenotiasiene (behandeling van psigotiese versteurings)
  - Medisyne wat gebruik word om disritmieë (onreëlmatige hartslae) te behandel, bv. disopiramied, kinidien en amiodaroon
  - Isoprenalien
  - Guanetidien
  - Reserpien (medisyne vir hoë bloeddruk)
  - Digoksien (medisyne vir hartversaking)
  - Narkoses
  - Rifampisien (antibiotikum om TB te behandel)
  - Kalsiumkanaalblokkeerders (bv. verapamiel) (medisyne vir angina en hoë bloeddruk)
  - Klonidien (medisyne vir hoë bloeddruk)
  - Barbiturate (word vir slaaploosheid gebruik)
  - Monoamienoksidase-inhibeerders (bv. fenelsien, selegilien, tranielsipromien) (medisyne wat gebruik word om depressie te behandel)
  - Trisikliese antidepressante (medisyne wat gebruik word om depressie te behandel)
  - Prostaglandien-sintetase-inhibeerders (bv. indometasien)
  - Ergotamien (medisyne vir migraine)
  - Takrien
  - Ander betablokkeerder medisyne insluitend oogdruppels
  - Medisyne wat gebruik word om hoë bloeddruk te behandel
  - Meflokien (anti-malaria-middel)

Indien u enige van hierdie medisyne gebruik, sal u moontlik nie **BISBETA** kan neem nie, of u mag dosisaanpassings benodig of u dokter sal moontlik u versigtig vir newe effekte moet moniteer.
- Voordat u enige van u medisyne staak, moet u asseblief eers met u dokter gesels.

4. HOE OM BISBETA TE NEEM

Neem **BISBETA** altyd presies volgens u dokter se instruksies. U behoort met u dokter of apteker te gesels indien u nie seker is nie. Indien u onder die indruk verkeer dat die effek van **BISBETA** te sterk of te swak is, gesels met u dokter of apteker daaroor.

- Jou dokter sal vir u vertel hoeveel tablette u moet neem. U behoort **BISBETA** in die oggend te neem.
- **BISBETA** kan met kos geneem word.
- Sluk die tablette met 'n bietjie vloeistof in en moenie dit kou of vergruis nie.
- **Volwassenes en bejaardes:**
  Wanneer u begin om **BISBETA** te neem, sal u dokter die sterkte van die tablette wat u neem geleidelik verhoog totdat u die dosis ontvang, wat u die beste pas.
  U dokter sal gewoonlik u behandeling begin met: **BISBETA** 1.25 mg, een keer daagliks.

Indien u 'n sterker dosis nodig het, sal hy die volgende vir u gee:
na een week: **BISBETA** 2.5 mg, een keer daagliks,
na nog 'n week: **BISBETA** 3.75 mg, een keer daagliks
na 'n addisionele week: **BISBETA** 5 mg, een keer daagliks.
na nog vier weke: **BISBETA** 10 mg, een keer daagliks (maksimum dosis).
- Nadat behandeling met **BISBETA** 1.25 mg begin is, mag u dokter vir u oor 'n tydperk van ongeveer 4 uur waarneem om u bloeddruk en harttempo te moniteer en te sien of tekens van verergering van hartversaking voorkom.
- U dokter mag behandeling onderbreek of die dosering stap vir stap verminder, indien hy dit nodig ag.
- Behandeling van stabiele chroniese hartversaking met **BISBETA** is gewoonlik 'n langtermyn behandeling.

Indien u meer BISBETA neem as wat u behoort te neem:
- Simptome van oordosering mag stadig hartslag en ernstige lae bloeddruk insluit. Hyg of kortasem en hartversaking mag voorkom.

In die geval van oordosis moet u u dokter of apteker raadpleeg. Indien beide nie beskikbaar is nie, moet u die naaste hospitaal of gifbeheersentrum kontak.

Indien u vergeet om BISBETA te neem:
- Moenie 'n dubbele dosis neem om op te maak vir vergete individuele dosisse nie. Neem die normale dosis sodra u daarvan onthou, en gaan dan met die gebruiklike dosis die volgende dag voort.

Effekte wanneer behandeling met BISBETA gestaak word:
- **Staking van behandeling met BISBETA: Moenie behandeling skielik staak of die aanbevole dosis verander sonder om eers met u dokter daaroor te gesels nie**. Indien dit nodig is om behandeling te staak, word dit geleidelik gedoen om newe effekte te vermy.

5. MOONTLIKE NEWE EFFEKTE

BISBETA kan newe effekte veroorsaak.
Kry mediese noodhulp indien u enige van hierdie **tekens van 'n allergiese reaksie** ontwikkel:
- Galbulte/ veluitslag; probleme met asemhaling; swelling van jou gesig, lippe, tong, of keel.

Skakel jou dokter dadelik indien u enige van hierdie ernstige newe effekte ondervind:
- Stadige, vinnige of kloppende hartslae
- Borspyn
- Duiseligheid, lighoofdigheid of floute
- Gevoel van kortasem, selfs met ligte inspanning
- Swelling van die enkels, voete of die onderste deel van die bene
- Ongewone bloeding of kneusing
- Hallusinasies (valse persepsies), verlies van kontak met die werklikheid
- Verdowing, prikkeling, of 'n koue gevoel in u hande of voete

U mag moegheid, uitputting, duiseligheid en hoofpyn ondervind, veral tydens die eerste twee weke van behandeling.

Ander newe effekte sluit in: te min witbloedselle; gebrek aan energie, moegheid, lusteloosheid; ligte hoofpyn; probleme met slaap; depressie; probleme met visie; sweet; velreaksies (veluitslag, jeuk); haarverlies, lae bloeddruk; hoë bloeddruk; rusteloosheid; naarheid (mislikheid, gevoel dat mens gaan opgooi); braking; diarree (frekwente of los waterige stoelgang); hardlywigheid; inflammasie van die mond; gehoorprobleme; spierkrampe; spierswakheid; gewigstoename; lae bloedsuiker; verhoogde uriensuurvlakke in die bloed; verhoogde bloedvlakke van sommige vette; duiseligheid, lighoofdigheid of floute (veral wanneer daar uit 'n lêende posisie opgestaan word); nagmerries; brongospasma (konstriksie van lugweë wat probleme met asemhaling veroorsaak); hepatitis (inflammasie van die lewer) en verhoogde lewerensieme (vergeling van jou vel of die wit deel van jou oë mag opmerk word); impotensie (verlies aan manlike seksuele vermoë); loopneus; droë oë en konjunktivitis.

Vertel u dokter indien enige van bogenoemde newe effekte ernstig is, u pla, nie verdwyn nie of oor enige bekommernisse wat u het terwyl u **BISBETA** neem.

Nie alle newe effekte wat vir **BISBETA** aangemeld is, word in hierdie brosjure ingesluit nie. Indien u algemene gesondheid sou vererger terwyl u **BISBETA** neem, moet u asseblief jou dokter, apteker of ander gesondheidsorgdeskundige vir advies raadpleeg.

6. BERGING EN WEGDOENING VAN BISBETA

Bewaar by of onder 25 °C (kamertemperatuur). Moenie die stulpverpakking uit die karton verwyder nie, voordat dit vir gebruik benodig word. Die houer moet dig gesluit gehou word.

Bewaar alle medisyne buite bereik en sig van kinders.

Gee alle ongebruikte medisyne terug aan jou apteker.
Moenie ongebruikte medisyne in dreine of rioolsisteme (bv. toilette) weggooi nie.

7. AANBIEDING VAN BISBETA

BISBETA 2.5 mg, BISBETA 5 mg EN BISBETA 10 mg:
Stulpverpakking:
Tablette word verpak in 'n gedrukte of drukdeur aftrekbareer foelie bestaan uit 25 mikron aluminiumfoelie met 7 g/m² hitte-verseëlde lak. Een stulpverpakking bevat 10 tablette.
Verpakkingsgrootte: 30s: Elke karton bevat 3 stulpverpakkings van 10 tablette elk.

HDPE-houer Verpakking:
Tablette word verpak in 'n wit, ondeurskynende 40 ml HDPE-houer en 'n wit ondeurskynende RS sluitstuk, met 'n induksie seël pluisie wat 1 silikajelsakkie bevat. Elke houer bevat 30 tablette.
Verpakkingsgrootte: 30s: Een HDPE-houer bevat 30 tablette.

8. IDENTIFIKASIE VAN BISBETA

BISBETA 2.5 mg:
Wit, ronde, bikonvekse, filmbedekte tablette, ingegraveer met 'P' en 'n breeklyn aan die een kant, en '2' aan die ander kant.

BISBETA 5 mg:
Wit, ronde, bikonvekse, filmbedekte tablette, ingegraveer met 'P' en 'n breeklyn aan die een kant, en '5' aan die ander kant.

BISBETA 10 mg:
Wit, ronde, bikonvekse, filmbedekte tablette, ingegraveer met 'P' en 'n breeklyn aan die een kant, en '10' aan die ander kant.

9. REGISTRASIENOMMER/ VERWYSINGSNOMMER

SUID AFRIKA:
BISBETA 2.5 mg: 45/5.2/0789
BISBETA 5 mg: 45/5.2/0790
BISBETA 10 mg: 45/5.2/0791
NAMIBIË:
BISBETA 2.5 mg: 18/5.2/0065
BISBETA 5 mg: 18/5.2/0066
BISBETA 10 mg: 18/5.2/0067

10. NAAM EN ADRES VAN REGISTRASIEHOUER

AUROGEN SOUTH AFRICA (EDMS) BPK
Woodhill Kantoorpark, Gebou Nr. 1
Eerste Vloer, Phillip Engelbrechtlaan 53,
Meyersdal, Uitbr. 12, Johannesburg,
Suid Afrika, 1448

11. DATUM VAN PUBLIKASIE

Datum van registrasie:
10 April 2014

Datum van hersiening:
11 Februarie 2022