

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 1,7 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat en 25 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 3,4 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte ronde filmomhulde tabletten met een inkeping aan één kant.

Filmomhulde tabletten van 5 mg/12,5 mg

De breukstreep dient enkel om de tablet gemakkelijker te kunnen breken om ze gemakkelijker te kunnen inslikken en niet om ze in twee gelijke doses te delen.

Filmomhulde tabletten van 10 mg/25 mg:

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie

De combinatie in vaste dosering van Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten en Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet goed onder controle is met bisoprolol of hydrochloorthiazide alleen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Individuele aanpassing van de dosering met elk bestanddeel apart wordt aanbevolen. Indien klinisch geschikt, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie worden overwogen.

De gebruikelijke dosering is 5 mg bisoprolol en 12,5 mg hydrochloorthiazide eenmaal daags (stemt overeen met een filmomhulde tablet Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg/12,5 mg en 1/2 filmomhulde tablet Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg/25 mg).

Als de bloeddruk niet voldoende daalt, kan de dosering worden verhoogd tot 10 mg bisoprolol en 25 mg hydrochloorthiazide eenmaal daags (stemt overeen met twee filmomhulde tabletten Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg/12,5 mg en 1 filmomhulde tablet Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg/25 mg).

Nierinsufficiëntie

In geval van lichte tot matige nierinsufficiëntie is de eliminatie van de hydrochloorthiazidecomponent in Co-Bisoprolol Sandoz verlaagd. Zo nodig moet het lager gedoseerde preparaat (Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten) worden verkozen (zie ook rubriek 4.3 en 4.4).

Ouderen

Normaal is geen aanpassing van de dosering vereist (zie rubriek 4.4).

Pediatische patiënten

Co-Bisoprolol Sandoz mag niet worden gebruikt bij kinderen, aangezien er geen pediatische ervaring is met bisoprolol.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten moeten 's morgens worden ingenomen. Ze moeten worden ingeslikt met wat vloeistof en mogen niet worden gekauwd.

Gebruiksduur

Na een langetermijnbehandeling moet de behandeling met Co-Bisoprolol Sandoz geleidelijk worden verminderd (dosering gehalveerd over verloop van 7-10 dagen) - vooral bij patiënten met ischemisch hartlijden - omdat een plotselinge stopzetting van de behandeling kan leiden tot een acute verslechtering van de aandoening van de patiënt (zie rubriek 4.4).

4.3. Contra-indicaties

Co-Bisoprolol Sandoz is gecontra-indiceerd in geval van:

- overgevoeligheid voor bisoprolol, hydrochloorthiazide of andere thiaziden, sulfonamiden of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- acuut hartfalen of tijdens gedecompenseerd hartfalen waarvoor i.v. inotrope behandeling nodig is
- cardiogene shock
- tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (zonder cardiale pacemaker)
- ziekessinussyndroom
- sinoatriaal blok
- symptomatische bradycardie met minder dan 60 slagen per minuut voor het begin van de behandeling
- ernstig bronchiaal astma
- late stadia van perifeer arterieel lijden of raynaudsyndroom
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)
- metabole acidose
- ernstige nierinsufficiëntie met oligurie of anurie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min en/of serumcreatinine hoger dan 159 micromol/l)
- acute glomerulonefritis
- hepatisch coma en precoma, ernstige leverinsufficiëntie
- therapieresistente hypokaliëmie
- ernstige hyponatriëmie
- hypercalciëmie
- jicht

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een behandeling met bètablokkers (bijv. bisoprolol) mag niet ineens worden stopgezet tenzij stellig geïndiceerd, aangezien een plotselinge stopzetting van bisoprolol kan leiden tot een acute verergering van de toestand van de patiënt, vooral bij patiënten met ischemisch hartlijden (zie rubriek 4.2).

Bijzonder nauwgezet medisch toezicht is vereist in de volgende gevallen:

- hartfalen (bij patiënten met concomitant stabiel chronisch hartfalen moet een behandeling met bisoprolol alleen worden gestart met naleven van de aanbevolen fase van dosisverhoging)
- bronchospasme (bronchiaal astma, obstructief longlijden)
- concomitante behandeling met inhalatieanesthetica
- diabetes mellitus met sterke schommelingen van de bloedglucosewaarden; symptomen van hypoglykemie kunnen gemaskeerd zijn
- strikt vasten
- lopende desensibiliseringstherapie
- eerstegraads AV blok
- Prinzmetal-angina: er zijn gevallen van coronaire spasmen waargenomen. Ondanks de hoge bèta₁-selectiviteit kunnen angina-aanvallen niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina.
- perifeer arterieel occlusief lijden (een toename van de klachten kan vooral bij de start van de behandeling optreden)
- algemene anesthesie

Bij patiënten die een algemene anesthesie zullen ondergaan, verminderen bètablokkers de incidentie van aritmie en myocardiale ischemie tijdens de inleiding van anesthesie, tijdens intubatie en in de postoperatieve fase. Op dit moment wordt aanbevolen de bestaande bètablokkerende therapie voor de operatie niet stop te zetten.

De anesthesist moet op de hoogte zijn van het gebruik van een bètablokker gezien het kan leiden tot een mogelijke interactie met andere geneesmiddelen, resulterend in bradyaritmie, afzwakking van reflaxtachycardie en verminderd reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het nodig wordt geacht om de behandeling met de bètablokker voor de operatie stop te zetten, moet dat geleidelijk gebeuren en moet de stopzetting voltooid zijn ongeveer 48 uur voor de anesthesie (zie rubriek 4.5).

- hypovolemie
- leverdisfunctie

Hoewel cardioselectieve bèta-1-blokkers minder effect kunnen hebben op de longfunctie dan niet-selectieve bètablokkers, moeten bètablokkers in principe niet gebruikt worden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er zeer overtuigende klinische redenen zijn voor hun gebruik. Bij bronchiaal astma of andere vormen van chronisch obstructief longlijden, die symptomen kunnen veroorzaken, moet concomitant een bronchodilaterende behandeling worden gegeven. In sommige gevallen kan een toename van de luchtwegweerstand optreden bij patiënten met astma en daarom moet de dosering van β_2 -stimulantia misschien worden verhoogd.

Als gevolg van de hydrochloorthiazidecomponent kan een continue langetermijntoediening van Co-Bisoprolol Sandoz leiden tot vocht- en elektrolytenstoornissen, vooral hypokaliëmie en hyponatriëmie en ook hypomagnesiëmie, hypochloremie en hypercalciëmie. Hypokaliëmie kan gemakkelijk ernstige ritmestoornissen veroorzaken en soms letale torsades de pointes.

Metabole alkalose kan verergeren als gevolg van de vocht- en elektrolytenstoornissen. Het volle nut van thiazidediuretica kan enkel worden verkregen als de nierfunctie normaal of bijna normaal is (serumcreatininespiegel lager dan 220 $\mu\text{mol/l}$ bij volwassenen). Die voorbijgaande functionele nierinsufficiëntie is niet relevant bij patiënten met een normale nierfunctie, maar kan een vooraf bestaande nierinsufficiëntie verergeren.

Bij ouderen moeten alle contra-indicaties strikt worden gerespecteerd. Oudere patiënten moeten starten met een lage dosering onder nauwgezette controle.

Bij patiënten met hyperurikemie kan het risico op jichtaanvallen toenemen. De dosering moet worden aangepast op basis van de plasmaconcentraties van urinezuur.

Zoals andere bètablokkers kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties verhogen. Dat geldt ook voor een desensibilisatietherapie. Een behandeling met adrenaline zal niet altijd het verwachte therapeutische effect geven.

Patiënten met psoriasis of met een geschiedenis van psoriasis mogen enkel bètablokkers (bv. bisoprolol) krijgen na zorgvuldige afweging van de risico's en de baten.

Bij patiënten met een feochromocytoom mogen bètablokkers (bv. bisoprolol) pas worden toegediend na alfareceptorblokkade.

Een behandeling met bètablokkers (bv. bisoprolol) kan de symptomen van thyrotoxicose maskeren.

Er zijn gevallen beschreven van acute cholecystitis bij patiënten met cholelithiase.

Bisoprolol kan de traanproductie verminderen. Mensen die contactlenzen dragen, moeten daarvoor worden gewaarschuwd.

Fotosensibilisatie

In zeldzame gevallen zijn fotosensibilisatiereacties op thiazidediuretica opgetreden (zie rubriek 4.8). Als een fotosensibilisatiereactie optreedt tijdens de behandeling, wordt een stopzetting van de behandeling aanbevolen. Als de behandeling noodzakelijk is, wordt bescherming aanbevolen van de lichaamsdelen die blootstaan aan zon- of uv-kunstlicht.

Opmerking

Tijdens behandeling met Co-Bisoprolol Sandoz dienen patiënten voor voldoende vochtinname te zorgen alsook kaliumrijke voedingsmiddelen (bijv. bananen, groenten, noten) te eten vanwege het toegenomen kaliumverlies. Het kaliumverlies kan verminderd of voorkomen worden door gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica.

Langdurige, continue toediening van hydrochloorthiazide kan leiden tot een verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans, in het bijzonder tot hypokaliëmie en hyponatriëmie, alsook tot hypomagnesiëmie en hypochloremie, en hypercalciëmie. Hypokaliëmie bevordert het ontstaan van ernstige aritmieën, in het bijzonder torsade de pointes, die dodelijk kunnen zijn.

Tijdens een langetermijnbehandeling met Co-Bisoprolol Sandoz moeten de serumelektrolyten (vooral kalium, natrium en calcium), creatinine en ureum, de bloedvetten (cholesterol en triglyceriden), urinezuur en glucose regelmatig worden gecontroleerd.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair kamerhoekblok-glaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, werd in verband gebracht met een idiosyncratische reactie, die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute myopie van voorbijgaande aard en acuut kamerhoekblok-glaucoom. Symptomen zijn onder andere het acute optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn; deze symptomen doen zich meestal voor binnen uren tot weken na het instellen van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut kamerhoekblok-glaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van hydrochloorthiazide. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen kunnen worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut kamerhoekblok-glaucoom kunnen onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn.

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Co-Bisoprolol Sandoz te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Co-Bisoprolol Sandoz bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemene informatie:

Er moet rekening mee worden gehouden dat sommige geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed als gevolg van gestoorde serumkaliumspiegels.

Combinaties die niet worden aanbevolen:

Calciumantagonisten zoals verapamil en in mindere mate diltiazem: negatieve invloed op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die worden behandeld met een bètablokker, kan leiden tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok.

Centraal werkende bloeddrukverlagende geneesmiddelen zoals clonidine en andere (bijv. methyldopa, moxonidine, reserpine): Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan hartinsufficiëntie verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartslag en het ejectionvolume, vaatverwijding). Abrupt staken van de behandeling kan het risico op “reboundhypertensie” verhogen, met name voorafgaand aan het beëindigen van de bètablokkertherapie.

Lithium: Co-Bisoprolol Sandoz kan de cardiotoxische en neurotoxische effecten van lithium verhogen door de lithiumexcretie te verminderen.

Combinaties die met de nodige voorzichtigheid moeten worden gebruikt:

Calciumantagonisten van het dihydropyridinetype (bv. nifedipine): hoger risico op hypotensie, vooral bij de start van de behandeling. Concomitante behandeling met bètablokkers kan leiden tot hartfalen bij patiënten met latent hartfalen.

Concomiterend gebruik met andere antihypertensiva of andere geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend potentieel (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico op hypotensie verhogen.

ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten

Risico op significante daling van de bloeddruk en/of acuut nierfalen tijdens het starten van een behandeling met een ACE-remmer bij patiënten met een voorafbestaande natriumdepletie (vooral bij patiënten met een nierarteriestenose).

Als een vroegere behandeling met diuretica een natriumdepletie heeft veroorzaakt, moet het diureticum 3 dagen voor het starten van de behandeling met de ACE-remmer worden stopgezet of moet de behandeling met de ACE-remmer in een lage dosering worden gestart.

Klasse I-antiarritmica (bv. disopyramide, kinidine, lidocaïne, fenytoïne, flecainide, propafenon): het effect op de atrioventriculaire geleiding en het negatieve inotrope effect kunnen toenemen.

Klasse III-antiarritmica (bv. amiodaron, sotalol): het effect op de atrioventriculaire geleiding kan toenemen.

Sommige antiarritmica kunnen torsades de pointes uitlokken: klasse IA-stoffen (kinidine, disopyramide) en klasse III-stoffen (bijv. amiodaron en sotalol). Hypokaliëmie kan de ontwikkeling van torsades de pointes bevorderen. Hypokaliëmie moet worden vermeden en zo nodig gecorrigeerd. Het QT-interval moet worden gecontroleerd. In geval van torsades de pointes geen antiarritmica toedienen (pacemakertherapie).

Niet-antiarritmische geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken: astemizol, erythromycine i.v., halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine en vincamine. Hypokaliëmie kan het optreden van torsades de pointes vergemakkelijken. In geval van hypokaliëmie moeten geneesmiddelen worden gebruikt die geen torsades de pointes veroorzaken.

Parasympathomimetica (zoals tacrine): mogelijke vertraging van de AV geleiding, verhogen het risico op bradycardie.

Reserpine, α -methyldopa en guanfacine kunnen leiden tot een overmatige daling van de bloeddruk en de hartfrequentie of tot een vertraagde geleiding.

Andere bètablokkers, ook topisch toegediende bètablokkers (bijv. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom), hebben een additief effect.

Insuline en orale antidiabetica: toename van het glucoseverlagende effect. Blokkade van bèta-adrenoreceptoren kan de tekenen van hypoglykemie maskeren.

Anesthetica: verzwakking van de reflxtachycardie en hoger risico op hypotensie. Voortzetting van de bètablokkade verlaagt het risico op ritmestoornissen tijdens inductie van de anesthesie en intubatie. De anesthesist moet worden ingelicht over een eventuele behandeling met bètablokkers (bv. bisoprolol) (zie rubriek 4.4).

Digitalisglycosiden

Een toename van de atrioventriculaire-geleidingstijd, daling van de hartfrequentie. Als er hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie optreedt tijdens behandeling met

bisoprolol/hydrochloorthiazide, kan het myocard gevoeliger zijn voor cardiale glycosiden, wat leidt tot een sterker effect en bijwerkingen van de glycosiden.

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's)

NSAID's kunnen het bloeddrukverlagende effect verminderen.

Bij patiënten die een hypovolemie ontwikkelen, kan concomiterende toediening van NSAID's een acuut nierfalen uitlokken.

Ergotaminederivaten: verergering van de stoornissen van de perifere bloedsomloop.

Bètasymphaticomimetica

Combinatie met bisoprolol kan het effect van beide middelen verminderen. Bij de behandeling van allergische reacties kan een hogere dosis adrenaline zijn vereist.

Symphaticomimetica die zowel de bèta- als de alfa-adrenoceptoren activeren (bijv. adrenaline, noradrenaline):

Combinatie met bisoprolol kan leiden tot een stijging van de bloeddruk en versterkte claudicatio intermittens. Dergelijke interacties zijn waarschijnlijker met niet-selectieve bètablokkers.

Tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines en andere antihypertensiva: toename van het bloeddrukverlagende effect.

Rifampicine: lichte daling van de halfwaardetijd van bisoprolol mogelijk door inductie van metaboliserende enzymen in de lever. Doorgaans is een aanpassing van de dosering niet vereist.

Het effect van geneesmiddelen die het urinezuurgehalte verlagen kan verminderen bij concomitante toediening van Co-Bisoprolol Sandoz.

Verhoogd kaliumverlies kan voorkomen bij gelijktijdig gebruik van Co-Bisoprolol Sandoz met glucocorticoïden, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), carbenoxolon, amfotericine B, furosemide of laxemiddelen.

Het effect van curareachtige myorelaxantia kan toenemen of langer aanhouden bij concomitant gebruik met Co-Bisoprolol Sandoz.

Cytostatica (bv. cyclofosfamide, fluoro-uracil, methotrexaat): een hogere beenmergtoxiciteit is te verwachten.

Cholestyramine, colestipol: verlagen de absorptie van de hydrochloorthiazidecomponent van Co-Bisoprolol Sandoz.

Methyldopa: in individuele gevallen is hemolyse als gevolg van de vorming van antistoffen tegen hydrochloorthiazide gerapporteerd.

De volgende punten moeten in overweging worden genomen bij gelijktijdig gebruik:

Corticosteroïden: afgenomen antihypertensieve effecten.

Mefloquine: hoger risico op bradycardie.

Monoamineoxidase-remmers (met uitzondering van MAO-B-remmers): versterkt hypotensief effect van bètablokkers, maar ook risico van hypertensieve crisis.

De CZS-toxiciteit van salicylaten kan worden versterkt wanneer ze worden gebruikt in hoge doses.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke effecten kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen bèta-adrenoceptorblokkers de placentaire doorbloeding, wat in verband is gebracht met groeiachterstand, mors in utero, miskraam of vroege arbeid. Bijwerkingen (bijv. hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en de pasgeboren zuigeling. Als een behandeling met bèta-adrenoceptorblokkers noodzakelijk is, zijn bèta-1-selectieve adrenoceptorblokkers te verkiezen.

Hydrochloorthiazide

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Dierstudies volstaan niet.

Hydrochloorthiazide gaat door de placenta. Gezien het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie in het gedrang brengen en foetale en neonatale effecten veroorzaken zoals icterus, stoornissen van de elektrolytenhuishouding en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, zonder gunstig effect op het ziekteverloop.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen tenzij in zeldzame situaties als er geen andere behandeling kan worden gebruikt.

Borstvoeding

Bisoprololfumaraat kan in de moedermelk worden uitgescheiden. Kleine hoeveelheden hydrochloorthiazide komen in de moedermelk terecht. Thiazidediuretica, toegediend in hoge doses voor intensieve diurese, kunnen de borstvoeding remmen.

Het gebruik van Co-Bisoprolol Sandoz tijdens de borstvoeding wordt niet aangeraden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het gebruik van het combinatiemiddel en de effecten ervan op de vruchtbaarheid bij mensen. Bisoprolol en hydrochloorthiazide vertoonden geen effecten op de vruchtbaarheid in dieronderzoek.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Co-Bisoprolol Sandoz heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

Aangezien de patiënten verschillend reageren op het geneesmiddel kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verstoord zijn. Daar moet rekening mee worden gehouden, vooral bij de start van de behandeling, bij verandering van de medicatie en bij gebruik van alcohol.

4.8. Bijwerkingen

De volgende frequenties vormen de basis voor de evaluatie van bijwerkingen:

Zeer vaak:	□ 1/10
Vaak:	□ 1/100 tot < 1/10
Soms:	□ 1/1.000 tot < 1/100
Zelden:	

Zeer zelden: □ 1/10.000 tot < 1/1.000
< 1/10.000, met inbegrip van geïsoleerde gevallen
Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: leukopenie, trombopenie

Zeer zelden: *agranulocytose*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: hyperglykemie, hyperurikemie, vocht- en elektrolytenstoornissen (vooral hypokaliëmie** en hyponatriëmie, ook hypomagnesiëmie en hypochloremie en hypercalciëmie)

Soms: verlies van eetlust

Zeer zelden: metabole alkalose

Psychische stoornissen:

Soms: depressie, slaapstoornissen

Zelden: nachtmerries, hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid*, hoofdpijn*

Oogaandoeningen:

Zelden: verminderde traansecretie (daar moet rekening mee worden gehouden als de patiënt contactlenzen draagt), gezichtsstoornissen

Zeer zelden: conjunctivitis

Frequentie niet bekend: choroïdale effusie, acute myopie en secundair kamerhoekblok-glaucoom

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: gehoorstoornissen

Hartaandoeningen:

Soms: bradycardie, stoornissen van de AV geleiding, verergering van hartfalen

Bloedvataandoeningen:

Vaak: koude- of verdoofd gevoel in de extremiteiten

Soms: orthostatische hypotensie

Zelden: syncope

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: bronchospasme bij patiënten met bronchiaal astma of een geschiedenis van chronisch obstructief longlijden

Zelden: allergische rinitis

Zeer zelden: 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Onbekend: interstitiële longziekte

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: nausea, braken, diarree, constipatie

Soms: buikklachten, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: hepatitis, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheidsreacties (zoals jeuk, blozen, uitslag, fotodermatitis, purpura, urticaria)

Zeer zelden: bètablokkers kunnen psoriasis veroorzaken of verergeren of een psoriasisachtige uitslag, alopecia, cutane lupus erythematosus veroorzaken

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: spierzwakte en -krampen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: erectiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: vermoeidheid*

Soms: asthenie

Zeer zelden: pijn in de borstkas

Onderzoeken:

Vaak: stijging van triglyceriden en cholesterol, glucosurie

Soms: stijging van amylase, reversibele stijging van serumcreatinine en serumureum

Zelden: stijging van leverenzymen (ASAT, ALAT)

* Die symptomen treden vooral op bij de start van de behandeling. Ze zijn doorgaans mild en verdwijnen gewoonlijk binnen 1 tot 2 weken.

** Speciale opmerking:

Klinische tekenen van hypokaliëmie: vermoeidheid, uitputting, spierzwakte, paresthesie, parese, apathie, adynamie van de gladde spieren met begeleidende constipatie, meteorisme of hartritmestoornissen, paralytische ileus, bewustzijnsstoornissen, coma en veranderingen van het eeg.

De behandeling moet worden stopgezet in de volgende gevallen:

- therapieresistente elektrolytenstoornissen
- orthostatische ontregeling
- overgevoeligheidsreacties
- uitgesproken gastro-intestinale klachten
- CZS-stoornissen
- pancreatitis
- veranderingen van het bloedbeeld (anemie, leukopenie, trombopenie)
- acute cholecystitis
- vasculitis
- verergering van een bestaande bijziendheid
- serumcreatinineconcentratie hoger dan 159 micromol/l of creatinineklaring \leq 30 ml/min.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be

4.9. Overdosering

Bij overdosering wordt in het algemeen aanbevolen om bisoprolol/hydrochloorthiazide stop te zetten en een ondersteunende en symptomatische behandeling te beginnen.

Bisoprolol

Symptomen van overdosering omvatten bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acute hartinsufficiëntie, hypoglykemie en polarisatiestoornissen op het eeg. Individuen reageren met een erg variërende gevoeligheid op de enkelvoudige toediening van een erg hoge dosis bisoprolol. Patiënten met hartinsufficiëntie zullen waarschijnlijk extreem gevoelig reageren. Bradycardie veroorzaakt door een overdosering moet worden behandeld met atropine (1 - 2 mg intraveneus), isoprenaline of een tijdelijke pacemaker. De bloeddrukdaling wordt behandeld met intraveneuze volumetoediening en, indien nodig, de toediening van vaatvernauwende catecholamines. Bronchospasme kan worden behandeld met theofylline, theofyllinederivaten of bètasymphaticomimetica. Bij een recente (0-2 uur) overdosering wordt geactiveerde kool toegediend aan de patiënt; maagspoeling moet worden overwogen. De hartslag, bloeddruk, elektrolytenmetabolisme en bloedglucose moeten worden opgevolgd. Hemodialyse kan de eliminatie van bisoprolol niet verhogen.

Hydrochloorthiazide

Het klinische beeld ingeval van een acute of chronische overdosering met hydrochloorthiazide hangt af van de mate van vocht- en elektrolytenverlies. De vaakst voorkomende symptomen omvatten duizeligheid, misselijkheid, somnolentie, hypovolemie, hypotensie, hypokaliëmie.

Er zijn geen adequate gegevens over de efficiëntie van hemodialyse om hydrochloorthiazide te elimineren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Selectieve bètablokkers en thiaziden

ATC-code: C07B B07

Bisoprolol

Bisoprolol is een bètablokker met een intermediaire positie qua lipofilie/hydrofilie. Bisoprolol heeft een uitgesproken α_1 -selectiviteit (cardioselectiviteit) zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) en zonder klinisch relevant membraanstabilerend effect.

Afhankelijk van de sympathische tonus verlaagt de stof de hartfrequentie en de contractiliteit, de snelheid van de AV geleiding en de plasmarenineactiviteit. Door remming van α_2 -receptoren kan bisoprolol een lichte toename van de tonus van de gladde spieren veroorzaken.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een benzothiadiazinederivaat dat vooral effect heeft op de additionele excretie van elektrolyten en secundair de diurese verhoogt door osmotisch gebonden water.

Hydrochloorthiazide remt de natriumabsorptie vooral in de distale tubulus met een mogelijke maximumexcretie van ongeveer 15% van het door de glomeruli gefilterde natrium. De mate van chloride-excretie stemt ongeveer overeen met de natriumexcretie.

Door het hydrochloorthiazide stijgt ook de kaliumexcretie, die vooral wordt bepaald door de kaliumsecretie in de distale tubulus en de tubulus colligens (hogere uitwisseling tussen natrium- en kaliumionen). Het natriuretische of diuretische effect van hydrochloorthiazide wordt niet significant beïnvloed door acidose of alkalose.

De glomerulusfiltratiesnelheid wordt aanvankelijk in lichte mate beïnvloed. Tijdens een langetermijnbehandeling met hydrochloorthiazide vermindert de calciumexcretie door de nieren zodat hypercalciëmie kan optreden.

Bij patiënten met hypertensie heeft hydrochloorthiazide een antihypertensief effect. Het mechanisme is nog niet voldoende opgehelderd. Een van de mogelijke mechanismen zou kunnen zijn een verlaging van de vaattonus door thiazidediuretica door een daling van de natriumconcentratie in het bloedvat en dus een geringere respons op noradrenaline.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min en/of serumcreatinine hoger dan 1,8 mg/100 ml) is hydrochloorthiazide vrijwel ondoeltreffend. Bij patiënten met renale en ADH-gevoelige diabetes insipidus heeft hydrochloorthiazide een antidiuretisch effect.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Bisoprolol

Absorptie

Na inname wordt bisoprolol bijna volledig ($> 90\%$) geabsorbeerd. Bij de eerste passage door de lever (eerstepassage-effect) wordt hoogstens 10% van de dosis geïnactiverd door metabolisatie. Een hoge absorptie en een gering eerstepassage-effect leiden tot een hoge absolute biologische beschikbaarheid van 88%. Bisoprolol kan worden ingenomen op een lege maag of bij het ontbijt zonder verandering van het absorptiegedrag. De biologische beschikbaarheid van bisoprolol is in beide gevallen dezelfde. De maximale plasmawaarden worden 1-3 uur na toediening bereikt.

Distributie

Bisoprolol bindt voor ongeveer 30% aan plasmaproteïnen. De farmacokinetiek van bisoprolol wordt niet beïnvloed door pathofysiologische veranderingen van de plasmaproteïnen, bijv. $\alpha 1$ -glycoproteïnen. Bisoprolol is maar matig lipofiel en vertoont een distributievolume van 226 ± 11 l/kg ($\bar{x} \pm$ SEM) met een lage plasma-eiwitbinding.

Biotransformatie en eliminatie

Bisoprolol wordt uit het plasma geëlimineerd via twee even doeltreffende klaringswegen: 50% wordt getransformeerd in inactieve metabolieten in de lever en vervolgens via de nieren geëlimineerd. De overige 50% wordt als onveranderde stof via de nieren geëlimineerd. Bisoprolol wordt uit het plasma geëlimineerd met een halfwaardetijd van 10-12 uur. Verwijzend naar de C_{\max} en AUC van bisoprolol bij steady state, is het combinatieproduct met hydrochloorthiazide en het monoproduct bio-equivalent.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na orale toediening wordt hydrochloorthiazide voor ongeveer 80% in het maagdarmkanaal geabsorbeerd. De systemische beschikbaarheid is $71 \pm 15\%$.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide is 64%; het relatieve distributievolume is 0,5-1,1 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt bij gezonde mensen voor meer dan 95% in onveranderde vorm uitgescheiden via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd is 2,5 uur bij een normale nierfunctie. De maximale plasmaconcentratie worden gewoonlijk bereikt na 2-5 uur. Deze tijdspanne neemt toe bij een verminderde nierfunctie en bedraagt ongeveer 20 uur bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

Het diuretische effect treedt in binnen 1-2 uur en duurt 10-12 uur afhankelijk van de dosis; het antihypertensieve effect blijft tot 24 uur gehandhaafd.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de standaardtesten van preklinische toxiciteit (onderzoeken naar chronische toxiciteit, mutageen potentieel, genotoxisch potentieel en carcinogeen potentieel) bleken bisoprolol en hydrochloorthiazide geen specifiek risico voor de mens te vormen. Net als bij andere bètareceptorblokkers veroorzaakten hoge doses bisoprolol ook toxische effecten bij moederdieren (verminderde voeding en verlies van lichaamsgewicht) en bij het embryo / foetus (verhoogd risico op late abortus, verminderd gewicht bij de geboorte, vertraging van de lichamelijke ontwikkeling). tot het einde van de lactatieperiode). Er was echter geen bewijs dat bisoprolol of hydrochloorthiazide een teratogeen potentieel had. Er was geen verhoging van de toxiciteit wanneer de twee werkzame stoffen in combinatie werden gebruikt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Macrogol 4000
Magnesiumstearaat
Colloïdaal siliciumdioxide, watervrij
Gepregelatiniseerd zetmeel
Titaandioxide (E 171)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

PVC/PVDC/Alu blisterverpakking:
3 jaar

Alu/Alu blisterverpakking:
5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zitten verpakt in PVC/PVDC/Alu blisterverpakkingen en Alu/Alu-blisterverpakkingen, en in een doos.

Verpakkingsgrootten:

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 en 100 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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 nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVDC/Alu): BE361672

Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten (Alu/Alu): BE484337

Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVDC/Alu): BE361681

Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten (Alu/Alu): BE484346

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 2010

Datum van laatste hernieuwing: 14 december 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2022