

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Bisoprolol Viatris 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Co-Bisoprolol Viatris 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 mg/12,5 mg filmomhulde tablet bevat:
5 mg bisoprololfumaraat
12,5 mg hydrochloorthiazide

Elke 10 mg/25 mg filmomhulde tablet bevat:
10 mg bisoprololfumaraat
25 mg hydrochloorthiazide

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat:
29,3 mg lactose (watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet. Diameter: 7,6 mm.

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

Een rozig grijze, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet bedrukt met 'BH4' en daaronder 'M' aan één kant en een breukstreep aan de andere kant van de tablet.

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

Co-Bisoprolol Viatris 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Een roodgrijze, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet bedrukt met 'BH5' en daaronder 'M' aan één kant en een breukstreep aan de andere kant van de tablet.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

De vast gedoseerde combinatie van bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide 5 mg/12,5 mg of bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide 10 mg/25 mg is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle kan worden gebracht met bisoprolol of hydrochloorthiazide alleen.

Co-Bisoprolol Viatris is alleen geïndiceerd bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het wordt aanbevolen de dosering van elke component bij elke patiënt afzonderlijk te verhogen. Indien klinisch gepast, 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 per dag (equivalent aan één filmomhulde tablet Co-Bisoprolol Viatris 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten of 1/2 filmomhulde tablet Co-Bisoprolol Viatris 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten).

Als de bloeddruk onvoldoende daalt, kan de dosering worden verhoogd tot 10 mg bisoprolol en 25 mg hydrochloorthiazide eenmaal per dag (equivalent aan twee filmomhulde tabletten Co-Bisoprolol Viatris 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten of 1 filmomhulde tablet Co-Bisoprolol Viatris 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten).

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

In geval van lichte tot matige nierinsufficiëntie vermindert de eliminatie van de hydrochloorthiazide-component van Co-Bisoprolol Viatris. Daarom kan de voorkeur worden gegeven aan de vorm met de lagere dosering (Co-Bisoprolol Viatris 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten) (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Ouderen

Gewoonlijk is een aanpassing van de dosering niet vereist (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen pediatrische ervaring met Co-Bisoprolol Viatris. Daarom kan het gebruik ervan niet worden aanbevolen bij kinderen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

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

De tabletten kunnen gedurende een onbepaalde tijdsperiode worden ingenomen. Dit is afhankelijk van het type en de ernst van de ziekte.

Na een langetermijnbehandeling moet de behandeling met Co-Bisoprolol Viatris geleidelijk worden verlaagd (dosering halveren over 7-10 dagen), vooral bij patiënten met ischemisch hartlijden, omdat een plotselinge stopzetting van de behandeling kan leiden tot een acute verslechtering van de toestand van de patiënt (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Co-Bisoprolol Viatris zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor andere thiaziden, sulfonamiden, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- acuut hartfalen of tijdens episoden van gedecompenseerd hartfalen waarvoor intraveneuze inotrope therapie vereist is;
- cardiogene shock;
- tweede- of derdegraads AV blok (zonder een pacemaker);
- ziektesinussyndroom;

- sinoatriaal blok;
- symptomatische bradycardie met minder dan 60 slagen per minuut voor de start van de behandeling;
- ernstig bronchiaal astma of ernstig chronisch obstructief longlijden;
- ernstige vormen van perifeer occlusief arterieel vaatlijden of ernstige vormen van 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 1,8 mg/100 ml);
- acute glomerulonefritis;
- ernstige leverinsufficiëntie met inbegrip van hepatisch precoma en coma;
- refractaire hypokaliëmie;
- borstvoeding;
- ernstige hyponatriëmie;
- hypercalciëmie;
- jicht;
- concomitant gebruik van floctafenine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een behandeling met bisoprolol mag niet abrupt worden beëindigd tenzij dat duidelijk geïndiceerd is. Plotse stopzetting van bisoprolol kan leiden tot een acute verslechtering van de toestand van de patiënt, vooral bij patiënten met ischemisch hartlijden. Zie rubriek 4.2 voor verdere informatie.

Hydrochloorthiazide

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 X 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.

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).

Voorzichtigheid is geboden als Co-Bisoprolol Viatris wordt gebruikt bij patiënten met

- begeleidend hartfalen (bij patiënten met concomitant stabiel chronisch hartfalen moet een behandeling met bisoprolol alleen worden gestart met inachtneming van de aanbevolen fase voor verhoging van de dosering);
- bronchospasme (bronchiaal astma, ziekten met obstructie van de luchtwegen);
- concomitante behandeling met inhalatieanesthetica;
- diabetes mellitus met sterke schommelingen van de bloedglucosewaarden; symptomen van hypoglykemie kunnen worden gemaskeerd;
- strikt vasten en zware lichamelijke inspanning (wegens mogelijke ernstige hypoglykemische condities);
- lopende desensibiliseringstherapie;
- eerstegraads AV blok;
- Prinzmetalangina. Er zijn gevallen van coronaire vasospasmen waargenomen. Ondanks de hoge bèta1selectiviteit kunnen aanvallen van angor niet volledig uitgesloten worden als bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetalangina;
- perifeer occlusief arterieel vaatlijden. De symptomen kunnen verergeren, vooral in het begin van de behandeling;
- hypovolemie;
- gestoorde leverfunctie;
- lichte tot matige nierdisfunctie.

Hoewel cardioselectieve bèta-1-blokkers een geringer effect op de longfunctie kunnen hebben dan niet-selectieve bètablokkers, mogen bètablokkers in principe niet worden gebruikt bij patiënten met obstructieve ziekten van de luchtwegen tenzij er urgente klinische redenen voor zijn (zie rubriek 4.3). Als deze redenen aanwezig zijn, dient Co-Bisoprolol Viatrix met voorzichtigheid te worden gebruikt. Bij bronchiaal astma of andere vormen van chronisch obstructief longlijden, die symptomen kunnen veroorzaken, verdient een concomitante bronchodilaterende behandeling aanbeveling. Soms kan de weerstand van de luchtwegen toenemen bij patiënten met astma en daarom moet de dosering van bèta-2-stimulantia misschien worden verhoogd.

Langdurige, continue toediening van hydrochloorthiazide kan leiden tot vocht- en elektrolytenstoornissen, vooral tot hypokaliëmie en hyponatriëmie en ook tot hypomagnesiëmie en hypochloremie en hypercalciëmie.

Hypokaliëmie bevordert de ontwikkeling van ernstige ritmestoornissen en vooral van torsades de pointes, die fataal kunnen zijn. Een metabole alkalose kan verergeren als gevolg van vocht- en elektrolytenstoornissen.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwekamerhoekglaucoom

Sulfonamiden en sulfonamidederivaten, zoals hydrochloorthiazide, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acute nauwekamerhoekglaucoom kan leiden. De symptomen omvatten een plotseling optredend verlies van gezichtsscherpte of oogpijn en treden meestal op enkele uren tot weken nadat de patiënt gestart is met het geneesmiddel. Indien nauwekamerhoekglaucoom niet wordt behandeld, kan dit leiden tot een permanent gezichtsverlies. De eerste keuze bij de behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van de behandeling met hydrochloorthiazide. Dringende medisch of chirurgisch ingrijpen kan nodig zijn als de intra-oculaire druk niet onder controle te krijgen is. Een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline kan een risicofactor zijn voor het ontstaan van acuut nauwekamerhoekglaucoom.

Opmerking:

Tijdens de behandeling met Co-Bisoprolol Viatris moeten patiënten ervoor zorgen dat ze voldoende vocht innemen en moeten ze voedsel consumeren dat veel kalium bevat (bv. bananen, bladgroenten, noten) vanwege het verhoogde kaliumverlies. Het kaliumverlies kan worden verminderd of voorkomen door gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica.

Thiazidediuretica kunnen slechts ten volle werken 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 voor patiënten met een normale nierfunctie, maar kan een vooraf bestaande nierinsufficiëntie verergeren.

Bij ouderen moeten alle contra-indicaties strikt worden nageleefd. Oudere patiënten moeten op een lage dosering worden gestart met nauwgezette monitoring.

Bij patiënten met hyperurikemie kan het risico op jichtaanvallen stijgen. De dosering moet worden aangepast aan de plasma-urinezuurconcentratie.

Zoals andere bètablokkers kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties verhogen. Dat geldt ook voor desensitiseringstherapie. Een behandeling met adrenaline geeft soms niet het verwachte therapeutische effect.

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

Bij patiënten met een feochromocytoom mogen bètablokkers (bijv. bisoprolol) niet worden toegediend tenzij na alfareceptorblokkade.

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

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

Bisoprolol kan de traansecretie verminderen. Draggers van contactlenzen moeten daarvan worden verwittigd.

Algemene anesthesie

Bij patiënten onder algemene anesthesie verlaagt bètablokkade de incidentie van hartritmestoornissen en myocardischemie tijdens de inductie van de anesthesie, de intubatie en de postoperatieve periode. Het wordt thans aanbevolen de behandeling met bètablokkers voort te zetten tijdens de perioperatieve periode. De anesthesist moet worden ingelicht dat de patiënt een bètablokker krijgt, gezien de mogelijke interacties met andere geneesmiddelen, die kunnen resulteren in bradyaritmieën, een verzwakking van de reflaxtachycardie en een daling van de compensatoire reflaxcapaciteit om het bloedverlies te compenseren. Als het nodig wordt geacht de behandeling met de bètablokker voor de operatie stop te zetten, moet de stopzetting geleidelijk gebeuren en worden voltooid ongeveer 48 uur voor de anesthesie.

Fotosensitiviteit

In zeldzame gevallen zijn fotosensitiviteitsreacties op thiazidediuretica opgetreden (zie rubriek 4.8). Als er fotosensitiviteitsreacties optreden, verdient het aanbeveling lichaamsdelen die worden blootgesteld aan de zon of kunstmatig uv-licht, te beschermen. In ernstige gevallen kan het nodig zijn om de behandeling te onderbreken.

Opmerking

Tijdens een langetermijnbehandeling met Co-Bisoprolol Viatris verdient het aanbeveling de serumelektrolyten (vooral kalium, natrium en calcium), creatinine en ureum, de serumlipiden (cholesterol en triglyceriden), urinezuur en de glykemie regelmatig te controleren.

Hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemene informatie

Er moet rekening mee worden gehouden dat sommige geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed door stoornissen van de serumkaliumconcentratie.

Gecontra-indiceerde combinaties

- Floctafenine: in geval van door floctafenine veroorzaakte shock of hypotensie zouden bètablokkers de cardiovasculaire compensatiereacties verminderen (zie rubriek 4.3).

Combinaties die niet worden aangeraden

- Calciumantagonisten van het type verapamil en van het type diltiazem: negatief effect op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die een behandeling met een bètablokker krijgen, kan leiden tot uitgesproken hypotensie en atrioventriculair blok;
- Centraal werkende antihypertensiva zoals clonidine en andere (bijv. methyldopa, moxonidine, reserpine). Het concomitante gebruik van centraalwerkende antihypertensiva en bisoprolol kan de centrale sympathische tonus verlagen en aldus een additieve daling van de hartfrequentie en het hartdebiet, en ook vasodilatatie/hypotensie induceren. Plotselinge stopzetting, vooral voor stopzetting van de bètablokker, kan het risico op "reboundhypertensie" verhogen;
- Lithium: Co-Bisoprolol Viatris kan de cardiotoxische en neurotoxische effecten van lithium versterken door een vermindering van de lithiumexcretie.

Combinaties waarbij voorzorgen bij het gebruik moeten worden genomen

- Niet-antiaritmica die torsades de pointes kunnen veroorzaken (bijv. astemizol, intraveneus erythromycine, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine en vincamine). Hypokaliëmie kan het risico op torsades de pointes tachycardie verhogen. In geval van hypokaliëmie moeten geneesmiddelen die geen torsades de pointes veroorzaken, worden gebruikt;
- Calciumantagonisten van het dihydropyridinetype (bijv. nifedipine, amlodipine): concomitant gebruik kan het risico op hypotensie verhogen en een toename van het risico op verdere achteruitgang van de ventrikelpompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet worden uitgesloten;
- Concomitant gebruik met andere antihypertensiva of andere geneesmiddelen die de bloeddruk kunnen verlagen, kan het risico op hypotensie verhogen;
- ACE-remmers (bijv. captopril, enalapril), angiotensine II-receptorantagonisten: risico op significante bloeddrukval en/of acuut nierfalen bij de start van een behandeling met een ACE-remmer bij patiënten met een vooraf bestaande natriumdepletie (vooral bij patiënten met een nierarteriestenose). Als een vroegere behandeling met diuretica een natriumdepletie heeft veroorzaakt, stop het diureticum dan 3 dagen voor de behandeling met een ACE-remmer (of een angiotensine II-receptorantagonist) wordt

- gestart, of begin de behandeling met de ACE-remmer (of de angiotensine II-receptorantagonist) in een lagere dosering en verhoog die dosering geleidelijk;
- Klasse I-antiaritmica (bijv. disopyramide, kinidine, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): het effect op de atrioventriculaire-geleidingstijd kan versterkt worden en het negatieve inotrope effect kan toenemen;
 - Klasse III-antiaritmica (bijv. amiodaron): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden;
 - Antiaritmica die torsades de pointes kunnen uitlokken: klasse IA-stoffen (kinidine, disopyramide) en klasse III-antiaritmica (amiodaron en sotalol). Hypokaliëmie kan het optreden van torsades de pointes bevorderen. Hypokaliëmie moet worden vermeden en zo nodig, gecorrigeerd. Het QT-interval moet worden gevolgd. In geval van torsades de pointes geen antiaritmica toedienen (pacemakertherapie);
 - Niet-antiaritmica die torsades de pointes kunnen uitlokken: hypokaliëmie kan het optreden van torsades de pointes bevorderen;
 - Parasympathomimetica (waaronder tacrine): gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd verlengen en het risico op bradycardie verhogen;
 - Topische toediening van bètablokkers (bijv. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kunnen de systemische effecten van bisoprolol versterken
 - Insuline en orale antidiabetica: toename van het glucoseverlagende effect. Blokkade van bèta-adrenoreceptoren kan de symptomen van hypoglykemie maskeren;
 - Anesthetica: afzwakking van de reflextachycardie en toename van het risico op hypotensie (zie rubriek 4.4);
 - Digitalisglycosiden: toename van de atrioventriculaire geleidingstijd, verlaging van de hartfrequentie. Als er hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie optreedt tijdens behandeling met Co-Bisoprolol Viatris, kan het myocard een hogere gevoeligheid vertonen voor cardiale glycosiden, waardoor het effect en de bijwerkingen van de glycosiden kunnen toenemen;
 - Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's). NSAID's kunnen het bloeddrukverlagende effect verminderen. Bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen, kan concomitante toediening van NSAID's acuut nierfalen uitlokken;
 - Bètasympathomimetica: combinatie met bisoprolol kan het effect van beide middelen verminderen. Bij de behandeling van allergische reacties, kan een hogere dosis adrenaline vereist zijn;
 - Sympathomimetica die zowel bèta- als alfa-adrenoreceptoren activeren (bijv. adrenaline, noradrenaline). De combinatie met bisoprolol kan leiden tot een stijging van de bloeddruk en een verergering van claudicatio intermittens. Dergelijke interacties treden gemakkelijker op met niet-selectieve bètablokkers;
 - Tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazine en andere antihypertensiva: sterker bloeddrukverlagend effect;
 - Het effect van urinezuurverlagende middelen kan verminderen bij concomitante toediening van Co-Bisoprolol Viatris;
 - Kaliumafdrijvende geneesmiddelen (glucocorticoïden, ACTH, carbenoxolon, amfotericine B, furosemide of laxeermiddelen) kunnen het kaliumverlies verhogen;
 - Methyldopa: in geïsoleerde gevallen werd hemolyse beschreven als gevolg van de vorming van antistoffen tegen hydrochloorthiazide;
 - Cholestyramine, colestipol: vermindert de absorptie van de hydrochloorthiazidecomponent van Co-Bisoprolol Viatris;

Combinaties waar rekening mee moet worden gehouden:

- Corticosteroïden: verlaging van het bloeddrukverlagende effect;
- Mefloquine: hoger risico op bradycardie;
- Cimetidine kan het effect van bisoprolol/hydrochloorthiazide verhogen;
- Monoamino-oxidaseremmers (met uitzondering van MAO-B-remmers): verhoging van het bloeddrukverlagende effect van bètablokkers, ook risico op hypertensieve crisis;

- Bij toediening in hoge dosering kunnen de toxische effecten van salicylaten op het centraal zenuwstelsel (CZS) toenemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol:

Bisoprolol heeft een farmacologische werking die schadelijke effecten kan veroorzaken op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen β adrenoreceptorblokkers de placentale doorbloeding, wat in verband gebracht werd met groeiachterstand, intra-uteriene dood, abortus of vroege bevalling. Bijwerkingen (bv. hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en de pasgeborene. Als de behandeling met β -adrenoreceptorblokkers noodzakelijk is, zijn β 1-selectieve adrenoreceptorblokkers te verkiezen.

Hydrochloorthiazide:

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

Hydrochloorthiazide gaat door de placenta. Op grond van 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 elektrolytenbalans en trombocytopenie.

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

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

Borstvoeding

Co-Bisoprolol Viatris wordt niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven. Bisoprololfumaraat kan in de moedermelk worden uitgescheiden. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Thiazidediuretica in hoge doseringen voor intensieve diurese kunnen de melkproductie remmen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen niet-klinische gegevens beschikbaar met hydrochloorthiazide en bisoprolol. Er zijn geen gegevens over het gebruik van het combinatiepreparaat en het effect daarvan op de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek hadden bisoprolol en hydrochloorthiazide geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid.

Net zoals met sommige andere geneesmiddelen die worden gebruikt bij hypertensie, wijzen klinische rapporten erop dat hydrochloorthiazide en bisoprolol af en toe impotentie kunnen veroorzaken bij mannen.

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

Over het algemeen heeft Co-Bisoprolol Viatris geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Afhankelijk van de individuele

respons van de patiënt op de behandeling, kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen echter verminderen. Daar moet vooral rekening mee worden gehouden in het begin van de behandeling, bij verandering van medicatie en in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de hieronder gebruikte bewoordingen voor de frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

Zelden ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Zeer zelden ($<1/10000$)

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

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

Niet bekend: Niet-melanome-huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)[†]

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: Leukopenie, trombocytopenie;

Zeer zelden: Agranulocytose.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: Verhoogde triglyceriden- en cholesterolspiegels, hyperglykemie, hyperurikemie, stoornissen van de vocht- en elektrolytenbalans (vooral hypokaliëmie en hyponatriëmie, ook hypomagnesiëmie, hypochloremie en hypercalciëmie);

Soms: Verlies van eetlust;

Zeer zelden: Metabole alkalose.

Psychische stoornissen:

Soms: Slaapstoornissen, depressie;

Zelden: Nachmerries, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Duizeligheid*, hoofdpijn*.

Oogaandoeningen:

Zelden: Verminderde traanproductie (daar moet rekening mee worden gehouden bij patiënten die contactlenzen dragen), gezichtsstoornissen;

Zeer zelden: Conjunctivitis.

Niet bekend: Choroïdale effusie, nauwekamerhoekglaucoom

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: Gehoorstoornissen.

Hartaandoeningen:

Soms: Bradycardie, AV-geleidingsstoornissen, verergering van vooraf bestaand hartfalen.

Bloedvataandoeningen:

Vaak: Koude- of verdoofd gevoel van de ledematen;

Soms: Orthostatische hypotensie;

Zelden: Syncope.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: Bronchospasme bij patiënten met bronchiaal astma of een geschiedenis van obstructieve aandoeningen van de luchtwegen;

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

Zelden: Allergische rinitis;

Niet bekend: Interstitiële longziekte.

Maag-darmstelselaandoeningen:

Vaak: Maag-darmklachten zoals nausea, braken, diarree, constipatie;

Soms: Buikkoliken, stijging van amylasen, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: Verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT), hepatitis, geelzucht.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: Overgevoeligheidsreacties zoals pruritus, blozen, huiduitslag, fotodermatitis, purpura, urticaria, angio-oedeem;

Zeer zelden: Alopecia, cutane lupus erythematosus. Bètablokkers kunnen psoriasis veroorzaken of verergeren of een psoriasisachtige huiduitslag veroorzaken.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: Spierzwakte, spierkrampen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: Glucosurie;

Soms: Reversibele stijging van serumcreatinine en -ureum.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: Zelden: Erectiestoornis

.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: Vermoeidheid*;

Soms: Asthenie;

Zeer zelden: Pijn in de borst.

* Deze symptomen verschijnen vooral bij het begin van de behandeling. Ze zijn doorgaans licht en verdwijnen meestal binnen één tot twee weken.

†Niet-melanome huidkanker: 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).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest voorkomende symptomen die te verwachten zijn bij overdosering van een bètablokker zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acuut hartfalen, hypoglykemie en saltatoire conductiestoornissen op het ecg. De gevoeligheid voor een enkele hoge dosis van bisoprolol kan sterk variëren van de ene persoon tot de andere, en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig.

Het klinisch beeld bij een acute of chronische overdosering van hydrochloorthiazide wordt gekenmerkt door de mate van vocht- en elektrolytenverlies. De meest voorkomende tekenen zijn duizeligheid, nausea, slaperigheid, hypovolemie, hypotensie en hypokaliëmie.

Behandeling

Bij een overdosis verdient het meestal aanbeveling om Co-Bisoprolol Viatrix stop te zetten en een ondersteunende en symptomatische behandeling te geven.

Bradycardie als gevolg van een overdosering wordt behandeld met atropine (1 mg tot 2 mg intraveneus), isoprenaline of tijdelijk met een pacemaker. De daling van de bloeddruk wordt behandeld met intraveneus vocht en, zo nodig, vasopressoren zoals catecholamines. Bronchospasmen kunnen worden behandeld met theofylline, theofyllinederivaten of β -mimetische geneesmiddelen.

Als er korte tijd (0-2 uur) verlopen is sinds de overdosering, wordt actieve kool aan de patiënt gegeven en kan een maagspoeling worden overwogen. De hartfrequentie, de bloeddruk, de elektrolytenbalans en de glykemie moeten worden gevolgd. Beperkte gegevens wijzen erop dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is. Het is niet vastgesteld in welke mate hydrochloorthiazide wordt verwijderd met hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Antihypertensivum

Farmacotherapeutische categorie: combinatie van een selectieve β 1-bètablokker en een thiazidediureticum.

ATC-code: C07BB07

BISOPROLOL

Bisoprolol is een bèta-adrenerge blokker met een intermediaire positie wat lipofilie/hydrofilie betreft. Bisoprolol heeft een uitgesproken β 1-selectiviteit (cardioselectiviteit) zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) en zonder klinisch relevant membraanstabilerend effect.

Afhankelijk van de mate van sympathische tonus verlaagt de stof de hartfrequentie en de contractiekracht, de snelheid van AV geleiding en de plasmarenineactiviteit. Door remming van β 2-receptoren kan bisoprolol een lichte stijging van de tonus van de gladde spieren veroorzaken.

HYDROCHLOORTHIAZIDE

Hydrochloorthiazide is een benzothiadiazinederivaat dat vooral zorgt voor extra excretie van elektrolyten en secundair de diurese verhoogt door osmotisch gebonden water.

Hydrochloorthiazide remt de natriumabsorptie overwegend in de distale tubulus met een mogelijke maximale excretie van ongeveer 15% van het door de glomeruli gefilterde natrium. De mate van chloride-excretie is ongeveer gelijk aan die van natriumexcretie.

Hydrochloorthiazide verhoogt ook de kaliumexcretie, die vooral wordt bepaald door kaliumsecretie in de distale tubuli en de verzamelbuisjes (verhoogde 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 via de nieren zodat hypercalciëmie kan optreden.

Bij patiënten met hypertensie heeft hydrochloorthiazide een bloeddrukverlagend effect. Het mechanisme is nog niet voldoende opgehelderd. Mogelijke mechanismen zijn een verlaging van de vaattonus door thiazidediuretica als gevolg van een daling van de natriumconcentratie in de bloedvatwand en dus een verminderde respons op noradrenaline.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min en/of serumcreatinine hoger dan 1,8 mg/100 ml) werkt hydrochloorthiazide vrijwel niet. 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

Biologische beschikbaarheid

Na inname van filmomhulde tabletten bedraagt de beschikbaarheid van bisoprolol ongeveer 90%.

Absorptie

Na inname wordt bisoprolol bijna volledig ($> 90\%$) geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties worden 1-3 uur na toediening bereikt. Tijdens de eerste passage door de lever (eerstepassage-effect) wordt hoogstens 10% van de dosis geïnactiveerd door metabolisatie. De hoge absorptie en het geringe eerstepassage-effect leiden tot een absolute biologische beschikbaarheid van 88%. Bisoprolol mag 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.

Distributie

Bisoprolol wordt voor 30% aan de plasmaproteïnen gebonden. Er doen zich dan ook geen interacties met andere geneesmiddelen voor in de zin van verdringing van de plasma-eiwitten. De farmacokinetiek van bisoprolol is niet gevoelig voor pathofysiologische veranderingen van de plasmaproteïnen, bijv. bij verhoogde zure alfa-1-glycoproteïnen.

Bisoprolol is een slechts matig lipofiele stof en heeft dan ook een middelmatig distributievolume bij lage plasma-eiwitbinding. De juiste bepaling na intraveneuze toediening gaf 226 ± 11 l ($x \pm SEM$).

Eliminatie

Bisoprolol wordt uit het plasma geëlimineerd met een halfwaardetijd van 10-12 uur. Bisoprolol wordt uit het plasma geëlimineerd via twee even doeltreffende klaringmechanismen: de helft metabolisatie tot inactieve metabolieten in de lever en de andere helft renale excretie als onveranderde stof.

HYDROCHLOORTHIAZIDE

Absorptie

Na orale toediening wordt hydrochloorthiazide voor ongeveer 80% in het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties worden gewoonlijk bereikt na 2-5 uur. 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.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is 2,5 uur. Hydrochloorthiazide wordt bij gezonde personen voor meer dan 95% in onveranderde vorm via de nieren uitgescheiden.

Het diuretische effect treedt op binnen 1-2 uur. De duur van het diuretische effect is 10-12 uur afhankelijk van de dosis, het antihypertensieve effect houdt tot 24 uur aan.

Nierinsufficiëntie

De eliminatiehalfwaardetijd is verhoogd bij verminderde nierfunctie en bedraagt ongeveer 20 uur bij patiënten met een terminale nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Pre-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek met bisoprolol en hydrochloorthiazide op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, mutageniciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Zoals bij andere bètablokkers werd in dierexperimenteel onderzoek aangetoond dat toediening van bisoprolol in hoge dosering toxische effecten heeft op het moederdier (geringere voedselinname en gewichtsverlies) en de embryo's / foetussen (hoger aantal late miskramen, lager geboortegewicht van de jongen, tragere lichamelijke ontwikkeling tot het einde van de periode van borstvoeding). Er waren echter geen aanwijzingen dat bisoprolol of hydrochloorthiazide teratogene effecten had. De toxiciteit nam niet toe als de twee geneesmiddelen tegelijkertijd werden toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose (E460)
Lactose watervrij
Zetmeel, vooraf gegelatiniseerd (maïs)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat
Natriumlaurilsulfaat
Natriumcroscarmellose (E468)
Rood ijzeroxide (E172)

Filmomhulling:

Titaandioxide (E171)
Polydextrose FCC (E1200)
Hypropylmellonose (E464)
Macrogol
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Co-Bisoprolol Viatris 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose (E460)
Lactose watervrij
Zetmeel, vooraf gegelatiniseerd (maïs)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat
Natriumlaurilsulfaat
Natriumcroscarmellose (E468)
Rood ijzeroxide (E172)

Filmomhulling:

Titaandioxide (E171)
Polydextrose FCC (E1200)
Hypropylmellonose (E464)
Macrogol
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Fles: gebruiken binnen 30 dagen na opening. Eens geopend, moet de fles goed gesloten worden gehouden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen bestaande uit OPA/Al/PVC-film aan één kant en een harde getemperde aluminiumfolie bekleed met warme zegellak aan de andere kant. De blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen dozen met 10, 28, 30, 50, 56, 84, 98 of 100 tabletten, of in kalenderverpakkingen met 56 of 84 tabletten.

Flesverpakkingen bestaande uit fles van wit gekleurd hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) met witte opake polypropyleen (PP) schroefdop verpakt in een kartonnen doos met 100 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Co-Bisoprolol Viatrix 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE423141 (blisterverpakking)

Co-Bisoprolol Viatrix 5 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE423157 (fles)

Co-Bisoprolol Viatrix 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten: BE423166 (blisterverpakking)

Co-Bisoprolol Viatrix 10 mg/25 mg filmomhulde tabletten: BE423175 (fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/06/2012

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

03/2023

Datum van goedkeuring: 04/2023