

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg filmomhulde tabletten

Lodoz 5 mg/6,25 mg filmomhulde tabletten

Lodoz 10 mg/6,25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Elke filmomhulde tablet bevat als werkzame bestanddelen:

2,5 mg bisoprololfumaraat

6,25 mg hydrochloorthiazide

Lodoz 5 mg/6,25 mg

Elke filmomhulde tablet bevat als werkzame bestanddelen:

5 mg bisoprololfumaraat

6,25 mg hydrochloorthiazide

Lodoz 10 mg/6,25 mg

Elke filmomhulde tablet bevat als werkzame bestanddelen:

10 mg bisoprololfumaraat

6,25 mg hydrochloorthiazide

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Geel, rond, biconvex, bovenkant bedrukt met een hart, onderkant bedrukt met het getal "2,5".

Lodoz 5 mg/6,25 mg

Bleekroos, rond, biconvex, bovenkant bedrukt met een hart, onderkant bedrukt met het getal "5".

Lodoz 10 mg/6,25 mg

Wit, rond, biconvex, bovenkant bedrukt met een hart, onderkant bedrukt met het getal "10".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van arteriële hypertensie (als een dergelijke combinatie noodzakelijk lijkt) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke startdosis is één tablet Lodoz 2,5 mg/6,25 mg eenmaal per dag.

Als het antihypertensieve effect van deze dosering onvoldoende is, moet de dosis worden verhoogd tot één tablet Lodoz 5 mg/6,25 mg eenmaal per dag en als de respons dan nog steeds onvoldoende is tot één tablet Lodoz 10 mg/6,25 mg eenmaal per dag.

Duur van de behandeling

Lodoz wordt doorgaans voor een lange termijn voorgeschreven.

Het wordt aanbevolen om een behandeling met bisoprolol geleidelijk af te bouwen, omdat abrupt stoppen met bisoprolol kan leiden tot een acute verslechtering van de toestand van de patiënt, vooral bij patiënten met ischemisch hartlijden.

Nier- of leverinsufficiëntie

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte tot matige lever- of nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 30 ml/min).

Ouderen

Doorgaans is het niet nodig om de dosis aan te passen.

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met Lodoz bij pediatrische patiënten. Daarom kan het gebruik niet aanbevolen worden voor deze populatie.

Wijze van toediening

De Lodoz tabletten worden 's ochtends ingenomen, met of zonder voedsel, met een glas water. De patiënt mag niet kauwen op de tabletten.

4.3 Contra-indicaties

Lodoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, andere thiaziden, sulfonamiden, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- acuut hartfalen of tijdens episodes van *decompensatio cordis* waarvoor een intraveneuze inotropische behandeling nodig is,
- cardiogene shock,
- tweede- en derdegraads atrioventriculair blok (zonder pacemaker),
- sicksinussyndroom,
- sinoatriaal blok,
- symptomatische bradycardie,
- ernstige astma bronchiale,
- ernstige vorm van perifeer oclusief vaatlijden of ernstige vorm van de ziekte van Raynaud,
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4),
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \leq 30 ml/min),
- ernstige leverinsufficiëntie,
- metabole acidose,
- refractaire hypokaliëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met bisoprolol mag niet abrupt worden stopgezet, tenzij duidelijk geïndiceerd, aangezien het abrupt stopzetten van bisoprolol kan leiden tot een acute verslechtering van de toestand van de patiënt, vooral bij patiënten met ischemisch hartlijden (zie rubriek 4.2).

Lodoz moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met:

- begeleidend hartfalen,

- diabetes mellitus met sterk schommelende bloedglucosewaarden; de symptomen van hypoglykemie (bijv. tachycardie, hartkloppingen of zweten) kunnen gemaskeerd zijn,
- streng vasten,
- eerstegraads AV-blok,
- Prinzmetal-angina; er zijn gevallen van coronaire vaatspasme waargenomen. Ondanks de hoge bèta1-selectiviteit kunnen angina-aanvallen niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina.
- perifeer oclusief vaatlijden. Vooral bij het begin van de behandeling kunnen de symptomen verergeren,
- hypovolemie,
- choroïdale effusie,
- verstoorde leverfunctie.

Net als andere bètablokkers kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van een anafylactische reactie versterken. Dit is ook van toepassing op een desensibilisatiebehandeling. Een behandeling met epinephrine geeft niet altijd het verwachte therapeutische resultaat.

Patiënten met psoriasis of met een voorgeschiedenis van psoriasis dienen uitsluitend bètablokkers te krijgen (bijv. bisoprolol) na zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

De symptomen van thyreotoxicose kunnen gemaskeerd zijn bij een behandeling met bisoprolol.

Bij patiënten met een feochromocytoom mag bisoprolol pas worden toegediend na blokkering van de alfareceptoren.

Bij patiënten die een algemene anesthesie ondergaan beperkt bètablokkering de incidentie van aritmie en myocardischemie tijdens de inleiding, intubatie en postoperatieve periode. Momenteel wordt aanbevolen de onderhoudsbehandeling met bètablokkers tijdens de operatie voort te zetten. De anesthesist moet zich bewust zijn van de bètablokkade omdat er mogelijk interacties met andere geneesmiddelen kunnen optreden, die leiden tot bradycardie, afzwakking van de reflaxtachycardie en een afgenomen reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het noodzakelijk wordt geacht de bètablokkers stop te zetten voor de ingreep, moet dat geleidelijk gebeuren en ongeveer 48 uur voor de anesthesie zijn voltooid.

Hoewel cardioselectieve bètablokkers (bèta 1) minder effect kunnen hebben op de longfunctie dan niet-selectieve bètablokkers, moeten deze zoals alle bètablokkers vermeden worden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er zeer overtuigende klinische redenen zijn voor hun gebruik. Als dergelijke redenen gelden, mag Lodoz gebruikt worden, zij het met de nodige voorzichtigheid. Bij astma bronchiale of andere chronische obstructieve longaandoeningen die symptomen kunnen veroorzaken, wordt een gelijktijdige bronchodilaterende behandeling aanbevolen. In enkele gevallen kan de weerstand van de luchtwegen stijgen bij patiënten met astma. In die gevallen kan het zijn om de dosering bèta₂-stimulantia te verhogen.

Er kan een fotosensibiliteitsreactie optreden bij thiazidediuretica. Als er een fotosensibiliteitsreactie optreedt, wordt aanbevolen de huid te beschermen tegen zon of kunstmatig UVA-licht. In ernstige gevallen kan het noodzakelijk zijn de behandeling te beëindigen.

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).

Op lange termijn kan continue toediening van hydrochloorthiazide leiden tot vocht- en elektrolytenstoornissen, in het bijzonder hypokaliëmie en hyponatriëmie, en ook tot hypomagnesiëmie en hypochloremie, en hypercalciëmie. Hypokaliëmie bevordert de ontwikkeling van ernstige aritmie, met name *torsade de pointes*, die dodelijk kunnen zijn.

Tijdens een langdurige behandeling met Lodoz moeten de elektrolyten in het serum (vooral kalium, natrium en calcium), de creatinine en het ureum, de bloedvetten (cholesterol en triglyceriden), het urinezuur en de bloedglucose regelmatig worden gecontroleerd.

Bij patiënten met hyperurikemie kan het risico op jichtaanvallen verhoogd zijn.

Metabole alkalose kan verslechteren ten gevolge van een verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans.

Bij patiënten met cholelithiasis werd acute cholecystitis gemeld.

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en acuut geslotenkamerhoekglaucoom. De symptomen omvatten een acute afname van de gezichtsscherpte of pijn aan de ogen en doen zich typisch voor binnen enkele uren tot weken na het begin van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is de behandeling met hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stop te zetten. 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 geslotenkamerhoekglaucoom.

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 Lodoz 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen combinaties

Lithium: Lodoz kan het cardiotoxische en neurotoxische effect van lithium versterken, door de uitscheiding van lithium te verlagen.

Calciumantagonisten van het type verapamil en in mindere mate van het type diltiazem: Negatieve invloed op contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil aan patiënten die bètablokkers innemen, kan leiden tot sterke hypotensie en een atrioventriculair blok.

Centraal werkende antihypertensiva (bijv. clonidine, methyldopa, moxonodine, rilmenidine): Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan leiden tot een verdere daling van de hartslag en het hartminuutvolume en tot vasodilatatie. Abrupte stopzetting, vooral voordat de bètablokker wordt stopgezet, kan het risico op "rebound"-hypertensie verhogen.

Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden

Calciumantagonisten van het type dihydropyridine (bijv. nifedipine, amlodipine): Gelijktijdig gebruik kan het risico op hypotensie verhogen, en een verhoogd risico van verdere verslechtering van de ventrikelpompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet worden uitgesloten.

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

ACE-remmers (bijv. captopril, enalapril), angiotensine II-antagonisten: Risico op een sterke daling van de bloeddruk en/of acuut nierfalen tijdens het opstarten van de behandeling met de ACE-remmer bij patiënten met een bestaande natriumdepletie (vooral bij patiënten met nierarteriestenose).

Als een eerdere behandeling met een diureticum heeft geleid tot een natriumtekort, moet het diureticum 3 dagen voor de start van de behandeling met de ACE-remmer worden stopgezet, of moet de behandeling met de ACE-remmer worden gestart met een lage dosering.

Klasse-I-antiarritmica (bijv. kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden gepotentieerd en het negatieve inotropisch effect verhoogd.

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

Antiarritmica die *torsade de pointes* kunnen veroorzaken (Klasse IA bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide en Klasse III, bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide): Hypokaliëmie kan het optreden van *torsade de pointes* bevorderen.

Niet-antiarritmica die *torsade de pointes* kunnen opwekken (bijv. astemizol, erytromycine intraveneus, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine): Hypokaliëmie kan het optreden van *torsade de pointes* bevorderen.

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

Topische bètablokkers (bijv. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kunnen de systemische effecten van bisoprolol versterken.

Insuline en orale antidiabetica: Versterking van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkering van de bèta-adrenoceptoren kan de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Anesthetica: Afname van de reflextachycardie en verhoogd risico op hypotensie (voor meer informatie over algehele anesthesie, zie rubriek 4.4).

Digitalisglycosiden: Verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd, vertraging van de hartslag. Als er hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie ontstaat tijdens de behandeling met Lodoz, kan het myocard gevoeliger worden voor hartglycosiden. Hierdoor kunnen het effect en de bijwerkingen van de glycosiden toenemen.

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): NSAID's kunnen het hypotensieve effect verminderen.

Bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen kan gelijktijdige toediening van NSAID's acuut nierfalen opwekken.

Bèta-sympathomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine): De combinatie met bisoprolol kan het effect van beide geneesmiddelen verminderen.

Sympathomimetica die zowel bèta- als alfa-adrenoceptoren activeren (bijv. norepinefrine, epinefrine): De combinatie met bisoprolol kan de door de alfa-adrenoceptor gemedieerde vaatvernauwende effecten van deze geneesmiddelen onthullen. Dat kan leiden tot een bloeddrukstijging en exacerbatie van *claudicatio intermittens*. Dergelijke interacties worden waarschijnlijker geacht met niet-selectieve bètablokkers.

Geneesmiddelen die kaliumdepletie veroorzaken (bijv. corticosteroiden, ACTH, carbenoxolon, amfotericine B, furosemide of laxantia): Gelijktijdige gebruik kan leiden tot een toegenomen kaliumdepletie.

Methyldopa: In enkele gevallen is hemolyse door de vorming van antilichamen tegen hydrochloorthiazide gemeld.

Het effect van urinezuurverlagende geneesmiddelen kan afnemen bij gelijktijdige toediening van Lodoz.

Cholestyramine, colestipol: verlaagt de absorptie van het bestanddeel hydrochloorthiazide van Lodoz.

Combinaties waarbij zorg is geboden

Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie.

Monoamineoxidase-inhibitoren (behalve MAO-B-inhibitoren): toegenomen hypotensief effect van bètablokkers doch ook risico van hypertensieve crisis.

Corticosteroiden: verminderd antihypertensief effect (water- en natriumretentie opgewekt door corticosteroiden).

Rifampicine: kleine vermindering van de halfwaardetijd van bisoprolol die mogelijks te wijten is aan de inductie van leverenzymen die instaan voor het metabolisme van geneesmiddelen. Normaal gezien is geen dosisaanpassing nodig.

Ergotaminederivaten: exacerbatie van perifere vaatlijden.

Bij toediening van hoge dosissen salicylaat kan het toxisch effect van salicylaten op het centraal zenuwstelsel versterkt worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol kan de perfusie van de placenta verminderen, wat in verband is gebracht met groeiachterstand, intra-uteriene sterfte, abortus of vroegtijdige weeën. Er kunnen bijwerkingen optreden bij de foetus en pasgeborene (bijv. hypoglykemie en bradycardie). Als er een behandeling met bèta-adrenerge blokkers nodig is, gaat de voorkeur uit naar bèta 1-selectieve adrenoceptorblokkers.

Hydrochloorthiazide kan foetoplacentale ischemie veroorzaken met het risico op hypotrofie van de foetus en veroorzaakt vermoedelijk trombocytopenie bij de neonatus.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Lodoz wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bisoprolol/hydrochloorthiazide noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Lodoz wordt niet aanbevolen voor vrouwen die borstvoeding geven, omdat bisoprolol misschien en hydrochloorthiazide zeker overgaat in de moedermelk. Hydrochloorthiazide kan de melkproductie verlagen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen over de vruchtbaarheid bekend voor het gecombineerde product. Bisoprolol of hydrochloorthiazide vertoonden geen invloed op de vruchtbaarheid of op de algemene voortplantingsresultaten in experimenteel onderzoek bij dieren.

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

Lodoz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Afhankelijk van de persoonlijke respons van de patiënten op de behandeling kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verstoord zijn. Hier moet vooral rekening mee worden gehouden bij het begin van de behandeling, bij veranderingen in de medicatie, of in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaak gemelde bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid. Deze symptomen doen zich vooral voor in het begin van de behandeling. Ze zijn over het algemeen licht van aard en verdwijnen meestal binnen 1-2 weken.

Maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree of constipatie werden ook vaak gemeld.

Langdurige, continue toediening van hydrochloorthiazide kan leiden tot vocht- en elektrolytstoornissen, in het bijzonder hypokaliëmie en hyponatriëmie, ook hypomagnesiëmie en hypochloremie en hypercalciëmie (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met onderliggend hartfalen kan de toestand verergeren. Bradycardie en AV geleidingsstoornissen werden soms gemeld. In zeldzame gevallen kregen patiënten een syncope.

Lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen worden opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie. De gebruikte frequentiecategorieën zijn: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: leukopenie, trombocytopenie.

Zeer zelden: agranulocytose.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: hyperglykemie, hyperurikemie, verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans (in het bijzonder hypokaliëmie en hyponatriëmie, ook hypomagnesiëmie en hypochloremie, en hypercalciëmie), minder eetlust.

Zeer zelden: metabole alkalose.

Psychische stoornissen

Soms: depressie, slaapstoornis.

Zelden: nachtmerrie, hallucinatie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid*, hoofdpijn*.

Oogaandoeningen

Zelden: beperkte productie van traanvocht (van belang voor patiënten die contactlenzen dragen), visusstoornissen.

Zeer zelden: conjunctivitis.

Frequentie niet bekend: choroïdale effusie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: gehoorstoornissen.

Hartaandoeningen

Soms: bradycardie, AV-geleidingsstoornissen, verergering van bestaand hartfalen.

Bloedvataandoeningen

Vaak: koud of doof gevoel in de ledematen.

Soms: orthostatische hypotensie.

Zelden: syncope.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: bronchospasmus bij patiënten met astma bronchiale of een voorgeschiedenis van obstructieve longziekte.

Zelden: allergische rinitis.

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

Frequentie niet bekend: interstitiële longaandoening.

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: maag-darmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree, constipatie.

Soms: buikklachten.

Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis, icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties zoals pruritus, opvliegers, uitslag en angio-oedeem, fotodermatitis, purpura, urticaria.

Zeer zelden: alopecia, cutane lupus erythematosus. Bètablokkers kunnen psoriasis uitlokken of verergeren of een psoriasisachtige uitslag uitlokken.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierzwakte, spierkrampen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: erectiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid*.

Soms: asthenie.

Zeer zelden: pijn op de borst.

Onderzoeken

Soms: verhoging van de amylasespiegel, omkeerbare stijging van de serumcreatinine- en ureumspiegel, verhoogd gehalte aan triglyceriden en cholesterol, glucosurie.

Zelden: verhoging van de leverenzymen (ASAT, ALAT).

*Deze symptomen treden vooral op bij het begin van de behandeling. Zij zijn doorgaans licht en verdwijnen vaak binnen 1-2 weken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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). Er zijn gevallen van choroïdale effusie met gezichtsvelddefect gemeld na het gebruik van thiazide en thiazide-achtige diuretica.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

het nationale meldsysteem:

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 tekenen die te verwachten zijn bij een overdosis bètablokkers zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmus, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Er is beperkte ervaring met overdosering van bisoprolol. Er zijn slechts enkele gevallen van overdosering met bisoprolol gemeld. Bradycardie en/of hypotensie zijn gemeld. Alle patiënten zijn hersteld. Er zijn grote verschillen tussen de patiënten in de gevoeligheid voor één hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk erg gevoelig.

Het klinische beeld bij een acute of chronische overdosis van hydrochloorthiazide wordt gekenmerkt door de mate van vocht- en elektrolytendepletie. De meest voorkomende tekenen zijn duizeligheid, misselijkheid, slaperigheid, hypovolemie, hypotensie, hypokaliëmie.

Behandelbeleid

Bij overdosering wordt in het algemeen aanbevolen Lodoz stop te zetten en een ondersteunende en symptomatische behandeling te beginnen.

Indien nodig moeten de volgende antidota, hetzij alleen, hetzij na elkaar worden toegediend: 0,5 à 2,0 mg intraveneuze atropine, 0,5 mg orciprenaline in trage intraveneuze injectie. Er kan eveneens een dosis van 1 tot 5 mg glucagon worden toegediend.

Er zijn beperkte gegevens die erop wijzen dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is. Het is niet bekend in welke mate hydrochloorthiazide wordt verwijderd via hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve bètablokkers en thiaziden, ATC-code: C07BB07.

Bisoprolol

Farmacodynamische effecten

Bisoprolol is een selectieve antagonist van de adrenerge β_1 -receptoren zonder intrinsieke sympathicomimetische werking en zonder significante stabiliserende membraanwerking.

Werkingsmechanisme

Zoals ook het geval is voor de andere antagonisten van de β_1 -receptoren, is de werkingswijze bij hoge bloeddruk nog niet volledig gekend, maar we weten wel dat bisoprolol een duidelijke verlaging van het plasmareninegehalte en van de hartfrequentie teweegbrengt.

Bij patiënten met angina pectoris vermindert de blokkering van de β_1 -receptoren de hartactiviteit en doet bijgevolg de zuurstofbehoefte dalen. Derhalve worden deze symptomen door bisoprolol uitgeschakeld of doeltreffend verminderd.

Hydrochloorthiazide

Farmacodynamische effecten

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum met een bloeddrukverlagende werking.

Werkingsmechanisme

Het diuretische effect komt voort uit de inhibitie van het actieve transport van de Na⁺-ionen van de nierkanaaltjes naar het bloed, wat de opname van Na⁺ verhindert. Hydrochloorthiazide lijkt eveneens de perifere weerstand te verminderen, wat zich uit in een relaxatie van de vasculaire gladde spieren, die waarschijnlijk verband houdt met het inhiberende effect van het diureticum op het fosfodiësterase.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De combinatie van een bètablokker en een thiazidediureticum wordt vaak gebruikt voor de behandeling van hypertensie (hoge bloeddruk) en heeft een grotere therapeutische doeltreffendheid dan het gebruik van slechts een van de twee principes bij een essentiële lichte tot matige hypertensie.

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 (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met Lodoz bij pediatrische patiënten. Daarom kan het gebruik niet aanbevolen worden voor deze populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bisoprolol

Absorptie

Bisoprolol wordt bijna volledig geresorbeerd uit het darmkanaal. In combinatie met het zeer geringe effect van de eerste leverdoorgang, vertaalt zich dit in een hoge biodisponibiliteit van ongeveer 90%.

Biotransformatie

Bij de mens zijn er geen actieve metabolieten.

Eliminatie

Het geneesmiddel wordt in gelijke verhoudingen uitgescheiden door de lever en de nieren.

De lange plasmatische halfwaardetijd (10-12 uren) van bisoprolol garandeert een doeltreffendheid gedurende 24 uren na één dagelijkse inname. Ongeveer 95% van het geneesmiddel wordt uitgescheiden door de nieren, waarvan de helft in de vorm van ongewijzigd bisoprolol.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Hydrochloorthiazide wordt relatief goed geresorbeerd door het maag-darmkanaal; plasmapijken treden op na ongeveer 2 uur.

Eliminatie

De uitscheiding gebeurt in 2 fasen, met een uitscheidingshalfwaardetijd van 9 tot 13 uur. Hydrochloorthiazide wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine en in ongewijzigde vorm.

Wanneer bisoprolol en hydrochloorthiazide gelijktijdig worden toegediend, treden er geen significante farmacokinetische wisselwerkingen op tussen beide producten.

Speciale populaties

Nier- en/of leverinsufficiëntie

De nierklaring van HCTZ is verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Bejaarden

Er is geen dosisaanpassing vereist voor bejaarden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens afkomstig van toxiciteitstudies op lange termijn, mutageniteit-, genotoxiciteit-, carcinogeneïteitstudies duiden niet op een speciaal risico van bisoprolol of hydrochlorothiazide voor mensen.

Net als andere bètablokkers, heeft een hoge dosering bisoprolol in experimenten met dieren toxische effecten veroorzaakt bij de moeder (verminderde voedselinname, lager lichaamsgewicht) en bij het embryo/de foetus (toegenomen incidentie van late resorptie, lager geboortegewicht van de jongen, ontwikkelingsachterstand tot het einde van de zoogtijd).

Bisoprolol en hydrochloorthiazide zijn echter niet teratogeen gebleken. De toxiciteit nam niet toe als beide bestanddelen in combinatie werden gegeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg

Tabletkern

magnesiumstearaat
crospovidon
maïszetmeel
gepregelatiniseerd maïszetmeel
microkristallijne cellulose
watervrij calciumwaterstoffosfaat

Omhulsel tablet

polysorbaat 80
ijzeroxide geel (E172)
macrogol 400
titaandioxide (E171)
hypromellose

Lodoz 5 mg/6,25 mg

Tabletkern

colloïdaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat
microkristallijne cellulose
maïszetmeel
watervrij calciumwaterstoffosfaat

Omhulsel tablet

ijzeroxide geel (E172)
ijzeroxide rood (E 172)
polysorbaat 80
macrogol 400
titaandioxide (E171)
hypromellose

Lodoz 10 mg/6,25 mg

Tabletkern

colloïdaal siliciumdioxide
magnesiumstearaat
microkristallijne cellulose
maïzetmeel
watervrij calciumwaterstoffosfaat

Omhulsel tablet

polysorbaat 80
macrogol 400
hypromellose
titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-Al blisterverpakkingen.

Verpakkingen met 28, 50, 56, 84 en 90 tabletten en in unit-dose (56 tabletten).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Merck n.v./s.a.
Ildefonse Vandammestraat 5/7B
1560 Hoeilaart
België

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

Lodoz 2,5 mg/6,25 mg: BE365793

Lodoz 5 mg/6,25 mg: BE365802
Lodoz 10 mg/6,25 mg: BE365811

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2000.
Datum van laatste verlenging: 20 november 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2022.
Goedkeuringsdatum: 04/2022