

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CO-BISOPROLOL TEVA 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten
CO-BISOPROLOL TEVA 10 mg / 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg bisoprolol hemifumaraat en 12,5 mg hydrochloorthiazide
Elke tablet bevat 10 mg bisoprolol hemifumaraat en 25 mg hydrochloorthiazide

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

CO-BISOPROLOL TEVA 5 mg/12,5 mg: blauwe, ronde filmomhulde tablet met een deelstreep aan één zijde met een "B" aan de linkerkant van de streep en een "H" aan de rechterkant van de streep. De andere zijde is gemarkeerd met een "5". 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 TEVA 10 mg/25 mg: blauwe, ronde filmomhulde tablet met een deelstreep aan één zijde met een "B" aan de linkerkant van de streep en met een "H" aan de rechterkant van de streep. De andere zijde is gemarkeerd met een "10". De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

De vaste dosiscombinatie bisoprolol fumaraat/hydrochloorthiazide 5/12,5 mg en bisoprolol fumaraat/hydrochloorthiazide 10/25 mg is geïndiceerd voor patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met bisoprolol of hydrochloorthiazide als monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor oraal gebruik.

Individuele dosisinstelling met elke afzonderlijke component wordt aanbevolen. Indien klinisch wenselijk kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie worden overwogen.

De gebruikelijke dosering is éénmaal daags 5 mg bisoprolol en 12,5 mg hydrochloorthiazide (overeenkomend met één filmomhulde tablet van 5/12,5 mg of een halve tablet van 10/25 mg).

Als de bloeddruk onvoldoende daalt, kan de dosering verhoogd worden tot éénmaal daags 10 mg bisoprolol en 25 mg hydrochloorthiazide (overeenkomend met twee filmomhulde tabletten van 5/12,5 mg of één filmomhulde tablet van 10/25 mg).

Verminderde nierfunctie

Bij een lichte tot matige verminderde nierfunctie is de eliminatie van de hydrochloorthiazide component van Co-Bisoprolol Teva verminderd, zodat eventueel voorkeur moet gegeven worden aan de lagere dosis (Co-Bisoprolol Teva 5 mg/12,5 mg).

Ouderen

Gewoonlijk is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Co-Bisoprolol Teva bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten moeten bij het ontbijt worden ingenomen. Ze moeten in hun geheel met wat vloeistof worden ingeslikt en mogen niet gekauwd worden.

Na langdurig gebruik moet de behandeling met CO-BISOPROLOL TEVA geleidelijk afgebouwd worden (de dosis halveren gedurende 7-10 dagen) – vooral bij patiënten met een ischemische hartziekte – aangezien abrupt staken van de behandeling kan leiden tot een acute verslechtering van de toestand van de patiënt (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of andere thiaziden, sulfonamiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- acuut hartfalen of tijdens gedecompenseerd hartfalen waarbij intraveneuze inotrope behandeling nodig is
- cardiogene shock
- tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (zonder pacemaker)
- sick-sinussyndroom
- sino-atriaal blok
- bradycardie met minder dan 60 slagen per minuut voorafgaand aan het begin van de behandeling
- ernstig astma bronchiale of ernstige chronische obstructieve respiratoire aandoening
- vergevorderde stadia van perifere vasculaire aandoeningen of het syndroom van Raynaud
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)
- metabole acidose
- ernstige nierinsufficiëntie met oligurie of anurie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min en/of serumcreatinine meer dan 159 micromol/l)
- acute glomerulonefritis
- coma en hepatisch precoma
- therapieresistente hypokaliëmie
- ernstige hyponatriëmie
- hypercalciëmie

- jicht
- gelijktijdig gebruik van floctafenine of sultopride (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Vooraf in de volgende gevallen is zorgvuldige medische controle nodig:

- hartfalen (bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen moet de behandeling begonnen worden met alleen bisoprolol volgens de aanbevolen dosis titratie fase)
- bronchospasmen (astma bronchiale, obstructieve luchtwegaandoeningen)
- algemene anesthesie: bij patiënten die algemene anesthesie ondergaan, vermindert bètablokkade de incidentie van aritmie en myocardiale ischemie tijdens inductie en intubatie en de postoperatieve periode. Het wordt tegenwoordig aanbevolen het onderhoud van de bètablokkade perioperatief voort te zetten. De anesthesist moet zich bewust zijn van de bètablokkade, aangezien interacties met andere geneesmiddelen mogelijk zijn, met als gevolg bradyaritmieën, verzwakking van de reflextachycardie en een verminderd reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Indien het noodzakelijk wordt geacht om de behandeling met de bètablokker stop te zetten voor de chirurgische ingreep, moet dit geleidelijk gebeuren en ongeveer 48 uur voor de anesthesie voltooid zijn.
- diabetes mellitus met sterke fluctuaties in bloedsuikerwaarden; de symptomen van hypoglykemie kunnen gemaskeerd worden
- streng vasten
- lopende desensitiseringstherapie: net als andere bètablokkers, kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties verhogen. Dit is ook van toepassing op een desensitiseringstherapie. Een behandeling met adrenaline kan niet steeds het verwachte therapeutische effect opleveren.
- eerstegraads AV-blok
- Prinzmetal-angina
- perifere vasculaire aandoeningen (vooral aan het begin van de behandeling kunnen de klachten verergeren)
- hypovolemie
- leverfunctiestoornis

Bij astma bronchiale of andere chronische obstructieve longaandoeningen die klachten kunnen veroorzaken dienen tevens bronchusverwijdende middelen gegeven te worden. Bij sommige astmapatiënten kan de weerstand in de luchtwegen verhoogd worden, en daarom moet de dosis van de β_2 -sympathomimetica mogelijk verhoogd worden.

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 TEVA 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.

De hydrochloorthiazidecomponent kan na continue langdurige behandeling van CO-BISOPROLOL TEVA leiden tot verstoring van de elektrolyten- en vochtbalans, met name hypokaliëmie en hyponatriëmie, evenals hypomagnesiëmie, hypochloremie en hypercalciëmie.

Hypokaliëmie bevordert de ontwikkeling van ernstige aritmie, en kan bij sommigen leiden tot letale torsade de points.

Metabole alkalose kan verergeren als gevolg van een verstoorde vocht- en elektrolytenbalans.

Men kan alleen volledig baat hebben bij thiazidediuretica als de nierfunctie normaal of bijna normaal is (serumcreatininespiegels lager dan 220 µmol/l bij volwassenen). De voorbijgaande vermindering van nierfunctie is niet relevant bij patiënten met een normale nierfunctie, maar kan een reeds bestaande nierinsufficiëntie wel verergeren. Bij ouderen moet men alle contra-indicaties strikt naleven. Oudere patiënten moeten beginnen met een lage dosering en zorgvuldig gecontroleerd worden.

Bij patiënten met hyperurikemie kan de kans op jichtaanvallen verhoogd zijn. De dosering dient aangepast te worden op basis van de urinezuurconcentraties in het plasma.

Patiënten met psoriasis of een voorgeschiedenis van psoriasis mogen alleen bètablokkers (zoals bisoprolol) gebruiken na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen.

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

Behandeling met bètablokkers (zoals bisoprolol) kan de symptomen van thyrotoxicose maskeren.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute vermindering van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut gesloten-hoekglaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies. De primaire behandeling is het hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stopzetten. Als de oogdruk niet onder controle komt, moet meteen een medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een acuut gesloten-hoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamiden of penicilline.

Als er fotosensibiliteitsreacties optreden, wordt het aanbevolen om de blootgestelde zones te beschermen tegen de zon of kunstmatig UVA licht. In ernstige gevallen kan het noodzakelijk zijn om de behandeling te stoppen.

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 cholecystitis is gemeld bij patiënten met cholelithiase.

Wedstrijd atleten moeten weten dat dit geneesmiddel een stof bevat die een positieve uitslag kan geven bij dopingonderzoek.

Bisoprolol kan de traansecretie verminderen. Draggers van contactlenzen dienen hiervoor gewaarschuwd te worden.

Opmerking

Tijdens langdurige behandeling met CO-BISOPROLOL TEVA moeten de serumelektrolyten (vooral kalium, natrium en calcium), creatinine en ureum, serumlipiden (cholesterol en triglyceriden), urinezuur en bloedsuiker regelmatig gecontroleerd worden.

Tijdens behandeling met CO-BISOPROLOL TEVA moeten patiënten ervoor zorgen dat ze voldoende drinken en, vanwege een verhoogd kaliumverlies, voedsel eten dat veel kalium bevat (bv. bananen, groenten, noten). Het kaliumverlies kan verminderd of voorkomen worden door gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemene informatie:

Er moet rekening mee worden gehouden, dat bepaalde geneesmiddelen beïnvloed kunnen worden door verlaagde kaliumspiegels.

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn:

Floctafenine: bij door floctafenine veroorzaakte shock of hypotensie verminderen bètablokkers de cardiovasculaire compensatiemechanismen (zie rubriek 4.3).

Sultopride: verhoogd risico op ventriculaire aritmieën, vooral torsade de points (zie rubriek 4.3).

Combinaties die afgeraden worden:

Calciumantagonisten van het type verapamil en, van het type diltiazem: negatieve beïnvloeding van de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die bètablokkers gebruiken kan leiden tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok.

Centraal werkende antihypertensiva (bijv. clonidine): Het gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan leiden tot een verdere daling van de hartfrequentie en het hartdebiet en tot vasodilatatie. Abrupte stopzetting kan het risico op 'rebound hypertensie' verhogen.

Monoamino-oxidaseremmers (behalve MAO-B-remmers): versterking van het antihypertensieve effect van bètablokkers en kans op hypertensieve crisis.

Lithium: CO-BISOPROLOL TEVA kan de cardiotoxische en neurotoxische effecten van lithium versterken doordat de excretie van lithium verminderd wordt.

Combinaties die met voorzichtigheid moeten worden gebruikt

Calciumantagonisten van het type dihydropyridine (bv. nifedipine): verhoogde kans op hypotensie, vooral aan het begin van de behandeling. Gelijktijdige behandeling met bètablokkers kan leiden tot hartfalen bij patiënten met latent hartfalen.

Gelijktijdig gebruik met andere antihypertensiva of met andere geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend vermogen kan het risico op hypotensie verhogen.

ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten: Risico op sterke bloeddrukdaling en/of acuut nierfalen tijdens het instellen van de behandeling met de ACE-remmer bij patiënten met een vooraf bestaande natriumdepletie (in het bijzonder bij patiënten met nierarteriostenose).

Als een vroegere behandeling met een diureticum heeft geleid tot natriumtekort, moet het diureticum 3 dagen voor het begin 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 anti-aritmica (bv. disopyramide, kinidine): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd en het negatief inotrope effect kunnen versterkt worden.

Klasse III anti-aritmica (bv. amiodarone): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden.

Bepaalde anti-aritmica kunnen torsades de pointes veroorzaken: klasse IA middelen (kinidine, disopyramide), amiodarone en sotalol. Hypokaliëmie kan het optreden van torsades de pointes bevorderen en bijgevolg dient hypokaliëmie te worden vermeden te worden, en zo nodig gecorrigeerd. Het QT-interval dient gecontroleerd te worden. In geval van torsades de pointes mogen geen anti-aritmica worden toegediend (pacemaker therapie).

Niet-anti-aritmica die torsades de pointes kunnen induceren: astemizol, erythromycine i.v., halofantrine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine en vincamine. In gevallen van hypokaliëmie (die het optreden van torsades de pointes kan bevorderen), moeten geneesmiddelen gebruikt worden die geen torsades de pointes induceren.

Parasympathomimetica (inclusief tacrine): mogelijke verlenging van de AV-geleidingstijd en risico op bradycardie.

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

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

Insuline en orale antidiabetica: versterking van het glucoseverlagende effect. Blokkering van bèta-adrenoreceptoren kan de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Anesthetica: vermindering van reflex tachycardie en verhoogde kans op hypotensie. Een voortdurende bètablokkade vermindert de kans op aritmie tijdens de inleiding van de anesthesie en intubatie. De anesthesist dient op de hoogte te worden gesteld van de behandeling met bètablokkers (bv. bisoprolol).

Digitalisglycosiden: verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd, vertraging van de hartfrequentie.

Als hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie ontstaat tijdens de behandeling met CO-BISOPROLOL TEVA kan het myocard gevoeliger zijn voor hartglycosiden en hun effecten. Daardoor kunnen de bijwerkingen versterkt worden.

Prostaglandinesynthetaseremmers: verminderde bloeddrukverlagende werking. Bij toediening in hoge doseringen kunnen de toxische effecten van salicylaten op het CZS versterkt worden.

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs): NSAIDs kunnen het hypotensieve effect verminderen.

Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen kan leiden tot acuut nierfalen.

Ergotaminederivaten: verhoogde kans op verstoring van de perifere bloedcirculatie.

Beta-sympathomimetics: Combination with bisoprolol may reduce the effect of both agents

Bèta-sympathicomimetica: De combinatie met bisoprolol kan het effect van beide middelen verminderen.

Sympathicomimetica die zowel de bèta- als alfa-adrenoceptoren activeren: De combinatie met bisoprolol kan leiden tot bloeddrukstijging. Dergelijke interacties worden waarschijnlijker geacht bij gebruik van niet-selectieve bètablokkers. Hogere dosissen adrenaline kunnen nodig zijn.

Tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazine: versterkte bloeddrukverlagende werking.

Rifampicine: lichte verkorting van de halfwaardetijd van bisoprolol, mogelijk als gevolg van inductie van metaboliserende leverenzymen. Dosisaanpassing is meestal niet nodig.

De effecten van urinezuurverlagende middelen kunnen verminderd zijn bij gelijktijdige toediening van CO-BISOPROLOL TEVA.

Kaliumverliezende producten (zoals furosemide, laxativa, amfotericine B, carbenoxolon) kunnen leiden tot een toegenomen kaliumverlies.

Het effect van spierverslappende middelen van het curare-type kan versterkt of verlengd worden als deze tegelijk met CO-BISOPROLOL TEVA worden gebruikt.

Cytostatica (bv. cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat): het is te verwachten dat verhoogde beenmergtoxiciteit optreedt.

Cholestyramine, colestipol: vermindering van de absorptie van de hydrochloorthiazidecomponent van CO-BISOPROLOL TEVA.

Methyldopa: er zijn enkele gevallen van hemolyse gemeld als gevolg van de vorming van antilichamen tegen hydrochloorthiazide.

Combinaties waarmee rekening moet worden gehouden:

Mefloquine: verhoogde kans op bradycardie.

Glucocorticoiden en ACTH: verminderd antihypertensief effect.

Het effect van bisoprolol/hydrochloorthiazide kan versterkt worden door cimetidine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke effecten kunnen veroorzaken op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. In het algemeen verminderen bèta-adrenerge blokkers de placentaire perfusie, wat in verband werd gebracht met groeiretardatie, intra-uteriene sterfte, abortus of vroegtijdige weeën. Er kunnen ongewenste effecten (bijv. hypoglycemie en bradycardie) optreden bij de foetus en het pasgeboren kind. Als een behandeling met bèta-adrenerge blokkers nodig is, verdienen bèta-1 selectieve adrenoceptorblokkers de voorkeur.

Hydrochloorthiazide

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

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan zijn gebruik tijdens het tweede en derde trimester de foeto-placentaire perfusie in gevaar brengen en foetale en neonatale effecten veroorzaken zoals icterus, verstoring van het elektrolytenevenwicht en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden bij zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie omwille van het risico op een verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, zonder een gunstig effect op het verloop van de aandoening.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in zeldzame situaties waarin geen andere behandeling kan gebruikt worden.

Borstvoeding

Co-Bisoprolol Teva is niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven. Hydrochloorthiazide kan de melkproductie remmen.

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

CO-BISOPROLOL TEVA heeft geen of slechts een verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

In een onderzoek bij patiënten met coronaire hartziekte vertoonde bisoprolol geen negatieve invloed op de rijvaardigheid. Door individuele verschillen in reactie op het geneesmiddel kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen echter verminderd zijn. Hiermee dient rekening gehouden te worden, vooral in het begin van de behandeling, na verandering van de medicatie en in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens).

Neoplasmata, 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: hyperglykemie en hyperurikemie, verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans (vooral hypokaliëmie en hyponatriëmie, maar ook hypomagnesiëmie, hypochloremie en hypercalciëmie), metabole acidose.

Soms verlies van eetlust.

Zeer zelden metabole alkalose.

Psychische stoornissen

Soms: depressie, slaapstoornissen.

Zelden: nachtmerries, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid*, hoofdpijn.*

Oogaandoeningen

Zelden: verminderde hoeveelheid traanvocht (belangrijk als de patiënt contactlenzen draagt), visusstoornissen.

Zeer zelden: conjunctivitis.

Niet bekend: choroidale effusie, acute myopie, acuut geslotenkamerhoekglaucoom.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: gehoorstoornissen.

Hartaandoeningen

Soms: bradycardie, verstoorde AV-geleiding, verslechtering van hartfalen.

Bloedvataandoeningen

Vaak: een koud of doof gevoel in de extremiteiten.

Soms: orthostatische hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: bronchospasmen bij patiënten met astma bronchiale of een voorgeschiedenis van COPD.

Zelden: allergische rhinitis.

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, constipatie.

Soms: buikpijn, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis, geelzucht.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: overgevoelighedsreacties (pruritus, flush, rash, fotosensibiliteit, purpura, urticaria).

Zeer zelden: bètablokkers kunnen psoriasis uitlokken of verergeren, of een op psoriasis lijkende huiduitslag, alopecia of cutane lupus erythematosus veroorzaken.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: spierzwakte en spierkramp.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: impotentie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid.*

Soms: asthenie.

Zeer zelden: pijn op de borst.

Onderzoeken:

Vaak: verhoogde triglyceriden en cholesterol spiegels, glucosurie.

Soms: verhoging van amylase, reversibele verhoging van de serumcreatinine- en ureumspiegel.

Zelden: verhoging van leverenzymen (ASAT, ALAT).

* Deze symptomen treden vooral op aan het begin van de behandeling. Ze zijn gewoonlijk mild en verdwijnen meestal binnen 1 tot 2 weken.

Opmerking:

Klinische symptomen van hypokaliëmie: vermoeidheid, uitputting, spierzwakte, paresthesieën, parese, apathie, adynamie van de gladde spieren gepaard gaande met constipatie, meteorisme of hartritmestoornissen, paralytische ileus, verminderd bewustzijn, coma en veranderingen in het ECG.

In de volgende gevallen moet de behandeling gestaakt worden:

- therapieresistente verstoring van het elektrolytenevenwicht
- orthostatische disregulatie
- overgevoeligheidsreacties
- uitgesproken maagdarmklachten
- stoornissen van het CZS
- pancreatitis
- veranderd bloedbeeld (anemie, leukopenie, trombocytopenie)
- acute cholecystitis
- vasculitis
- verergering van reeds bestaande bijziendheid
- serumcreatininespiegel hoger dan 159 micromol/l of creatinineklaring \leq 30 ml/min.

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).

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 in België te melden via het 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 verwacht worden bij overdosering van bètablokkers, zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, acute hartinsufficiëntie en hypoglycemie. Er is een brede interindividuele variatie in de gevoeligheid voor één enkele hoge dosis van bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig.

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

Behandeling

In geval van overdosering wordt in het algemeen een stopzetting van Co-Bisoprolol Teva en een ondersteunende en symptomatische behandeling aanbevolen.

Beperkte gegevens suggereren dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is. De mate waarin hydrochloorthiazide wordt verwijderd door hemodialyse, werd niet vastgesteld.

Bij bradycardie of een sterke bloeddrukdaling de volgende middelen intraveneus toedienen:

- atropine 1-2 mg bolus,
- glucagon 10 mg langzame bolus, zo nodig gevolgd door een infuus van 1-10 mg/uur
- daarna zo nodig isoproterenol (isoprenaline) 15-85 µg via langzame injectie, naar behoefte herhaald zonder een totale dosis van 300 µg te overschrijden, of dobutamine 2,5-10 µg/kg/min.

Bij decompensatie bij neonaten van moeders die met bètablokkers behandeld zijn:

- glucagon 0,3 mg/kg,
- opname op de intensive care afdeling,
- isoproterenol (isoprenaline) en dobutamine: de hoge dosering en langdurige behandeling die gewoonlijk nodig zijn vereisen een zorgvuldige bewaking op een gespecialiseerde afdeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cardiovasculair systeem – Bètablokkers – Bètablokkers en thiaziden – Bètablokkers, selectief, en thiaziden

ATC code: C07B B07

Bisoprolol

Bisoprolol is een bètareceptorblokker, die een tussenpositie inneemt tussen lipofiel en hydrofiel.

Bisoprolol is een hoog cardioselectieve β_1 -adrenoreceptor blokkerende stof zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit en zonder relevante membraanstabiliserende activiteit. Door het blokkeren van de cardiale β -receptoren vermindert bisoprolol de reactie op het sympathicoadrenerge effect. Dit leidt tot daling van de hartfrequentie en de contractiliteit, en daardoor tot een verminderde zuurstofbehoefte van het myocard.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een benzothiadiazinederivaat, dat in de eerste plaats een verhoogde excretie van elektrolyten veroorzaakt en in de tweede plaats de urineflow verhoogt door osmotisch gebonden water.

Hydrochloorthiazide remt voornamelijk de terugresorptie van natrium in de distale tubulus, waarna niet meer dan ongeveer 15% van het glomerulair gefiltreerde natrium uitgescheiden wordt. Chloride wordt in ongeveer dezelfde mate uitgescheiden als natrium.

Hydrochloorthiazide veroorzaakt ook een toegenomen uitscheiding van kalium. Deze wordt voornamelijk bepaald door de kaliumsecretie in de distale tubulus en in de verzamelbuisjes (verhoogde uitwisseling tussen natrium- en kaliumionen). Het saluretische of diuretische effect van hydrochloorthiazide wordt niet ingrijpend beïnvloed door acidose of alkalose.

De glomerulaire filtratiesnelheid wordt aanvankelijk slechts weinig verminderd. De calciumexcretie door de nieren wordt bij langdurige behandeling met hydrochloorthiazide verminderd, wat uiteindelijk leidt tot hypercalciëmie.

Hydrochloorthiazide heeft een ontspannend effect op de gladde spieren van de vaatwand en vermindert daardoor de perifere weerstand.

Hydrochloorthiazide is vrijwel ineffectief bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min en/of serumcreatinine hoger dan 159 micromol/l). Hydrochloorthiazide heeft een anti-diuretisch effect bij patiënten met renale en ADH-gevoelige diabetes insipidus.

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).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Bisoprolol

De biologische beschikbaarheid van bisoprolol uit filmomhulde tabletten is ongeveer 90%. Na toediening wordt bisoprolol bijna volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd (> 90%). Dit leidt, mede door het extreem geringe first-pass effect in de lever (< 10%), tot een absolute biologische beschikbaarheid van 88%. Bisoprolol kan zowel op een lege maag als bij het ontbijt ingenomen worden zonder dat de absorptie of de biologische beschikbaarheid verandert. Bisoprolol wordt voor ongeveer 30% aan plasma-eiwitten gebonden. De farmacokinetiek van bisoprolol wordt niet beïnvloed door pathofysiologische veranderingen in plasma-eiwitten zoals α_1 -glycoproteïnen. Maximale plasmaspiegels worden gewoonlijk 1–3 uur na toediening bereikt. Aangezien bisoprolol slechts matig lipofiel is en slechts in geringe mate bindt aan plasma-eiwitten, heeft het een verdelingsvolume van 226 ± 11 l ($x \pm SEM$).

Bisoprolol wordt in gelijke mate via twee uitscheidingsroutes geëlimineerd: 50% wordt gemetaboliseerd

door de lever tot inactieve metabolieten en vervolgens via de nieren uitgescheiden. De overige 50% wordt als onveranderde verbinding door de nieren uitgescheiden. Bisoprolol wordt uit het plasma verwijderd met een halfwaardetijd van 10–12 uur. Met betrekking tot de C_{max} en AUC van bisoprolol bij steady state zijn het combinatiepreparaat met hydrochloorthiazide en het monopreparaat bioequivalent.

Hydrochloorthiazide

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

De plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide is 64%; het relatieve verdelingsvolume is 0,5–1,1 l/kg. Bij gezonde personen wordt hydrochloorthiazide voor meer dan 95% onveranderd uitgescheiden door de nieren.

Bij een normale nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd 2,5 uur. De maximale plasmaspiegels worden gewoonlijk na 2–5 uur bereikt. Deze periode wordt langer als de nierfunctie verminderd is, en is ongeveer 20 uur bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

De renale klaring van hydrochloorthiazide is verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd verlengd bij patiënten met een nier- en/of hartinsufficiëntie. Hetzelfde geldt voor oudere patiënten, bij wie ook de C_{max} verhoogd is.

Het diuretische effect begint binnen 1–2 uur en duurt, afhankelijk van de dosis, 10 – 12 uur; het antihypertensieve effect duurt maximaal 24 uur.

Farmacokinetiek bij bepaalde patiëntengroepen

Leverfalen

Bij patiënten met leverfalen zijn minimale veranderingen in de farmacokinetiek van bisoprolol waargenomen. Bij patiënten met levercirrose varieert de snelheid van eliminatie van bisoprolol meer en is deze ook significant langzamer dan bij gezonde proefpersonen, met een $t_{1/2}$ tussen 8 en 22 uur.

De combinatie bisoprolol/hydrochloorthiazide dient bij patiënten met een verminderde leverfunctie of een progressieve leverziekte met voorzichtigheid toegepast te worden. Thiaziden kunnen het vloeistof- en elektrolytenevenwicht veranderen, waardoor een hepatisch coma kan ontstaan.

Nierfalen

Blootstelling aan bisoprolol was bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 0,6 l/uur) of anurie met ongeveer een factor 2 verhoogd. Bij proefpersonen met een creatinineklaring van minder dan 40 ml/min is de plasmahalfwaardetijd van bisoprololfumaraat met een factor 3 verhoogd in vergelijking met gezonde proefpersonen.

De plasmaspiegels van hydrochloorthiazide bij patiënten met een nierziekte zijn verhoogd en de $t_{1/2}$ is verlengd. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan cumulatie van thiaziden optreden. Bij deze patiënten kunnen thiaziden azotemie veroorzaken. Het doseringsschema moet aangepast worden naargelang de individuele klaring.

Als de nierfunctiestoornis progressief blijkt te zijn, moet het gebruik van de combinatie bisoprolol/hydrochloorthiazide gestaakt worden.

Oudere patiënten

De farmacokinetiek van bisoprolol is bij jongere en oudere hypertensiepatiënten vergelijkbaar. Tussen deze patiëntengroepen werden geen verschillen in werkzaamheid of veiligheid waargenomen.

Kinderen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens met betrekking tot het gebruik van bisoprolol/hydrochloorthiazide door kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bisoprolol en hydrochloorthiazide bleken niet schadelijk voor de mens bij standaard preklinisch toxiciteitsonderzoek (lange termijn onderzoek naar toxiciteit, mutageniciteit, genotoxiciteit of carcinogeniteit). Zoals andere bètablokkers veroorzaakte bisoprolol in hoge doseringen bij dierproeven een toxisch effect bij het moederdier (verminderde voedselopname en gewichtstoename) en in het embryo en/of de foetus (verhoogd aantal late miskramen, verlaagd geboortegewicht bij de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling tot het eind van de zoogtijd). Bisoprolol en hydrochloorthiazide hadden echter geen van beide een teratogeen effect. Na gelijktijdige toediening van de twee actieve bestanddelen werd geen verhoogde toxiciteit waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Maïszetmeel
Microkristallijne cellulose
Anhydrisch colloïdaal silica
Calciumwaterstoffosfaat
Magnesiumstearaat

Omhulling:

[Beide sterktes]:

Hypromellose
Polysorbaat 80
Macrogol 400
Briljantblauw FCF aluminium (E133)
Chinolinegeel aluminiumlak (E104)
Titaandioxide (E171)

[5 mg/12,5 mg]:

indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium-blisterverpakkingen in kartonnen doosjes met 28, 30, 50, 56 en 100 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

BE313564
BE313573

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/02/2008
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 12/2021.
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 01/2022.