

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat:

5 mg bisoprololfumaraat (stemt overeen met 4,24 mg bisoprolol)

12,5 mg hydrochloorthiazide

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Roze tot rode, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten. Op de tabletten staat aan een kant de inscriptie "B-H" en "5-12"; ze zijn aan beide kanten voorzien van een breuklijn.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

De vaste dosiscombinaties zijn geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende kan worden geregeld met enkel bisoprololfumaraat of hydrochloorthiazide.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De vaste dosiscombinatie (bisoprololfumaraat 5 mg/hydrochloorthiazide 12,5 mg) kan aan patiënten worden toegediend bij wie de bloeddruk niet voldoende kan worden geregeld met bisoprololfumaraat 5 mg of hydrochloorthiazide 12,5 mg. Indien het klinisch aangewezen is, kan een onmiddellijke overschakeling van een monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen.

#### Dosering

De gebruikelijke aanvangsdosis bedraagt 5 mg bisoprolol/12,5 mg hydrochloorthiazide per dag.

Een individuele dosistitratie met de bestanddelen verdient aanbeveling.

Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot 10 mg bisoprolol/25 mg hydrochloorthiazide per dag.

#### *Ouderen*

Normaal gezien is een aanpassing van de dosering niet nodig. Het verdient aanbeveling om met de laagst mogelijke dosis te beginnen.

#### *Nier- of leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 30 ml/min.) of een lichte tot matige leverinsufficiëntie is een aanpassing van de dosering niet vereist. Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie wordt monitoring echter aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bij een gelijktijdig verminderde nier- en leverfunctie is de eliminatie van het bestanddeel hydrochloorthiazide van de combinatie bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide gereduceerd, waardoor een lagere dosis aangewezen zou kunnen zijn (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatische patiënten*

Men heeft geen ervaring met bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide in de pediatrie, waardoor het gebruik bij kinderen niet is aanbevolen.

#### Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt met een beetje vloeistof bij het ontbijt.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, hydrochloorthiazide en andere thiaziden, sulfonamiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Acuut hartfalen of tijdens episoden van hartfalendecompensatie waarbij een intraveneuze inotrope therapie is vereist
- Cardiogene shock
- Tweede- en derdegraads atrioventriculaire blok
- Sicksinussyndroom
- Sinoatriale blok
- Bradycardie met minder dan 60 slagen/min. vóór de behandeling
- Late stadia van perifere arteriële occlusieve aandoening en Raynaud's syndroom
- Ernstige bronchiale astma of ernstige chronische obstructieve pulmonaire aandoening
- Metabole acidose
- Refractaire hypokaliëmie
- Ernstige hyponatriëmie
- Hypercalciëmie
- Ernstige nierinsufficiëntie met oligurie of anurie (creatinineklaring < 30 ml/min. en/of serumcreatinine > 1,8 mg/100 ml)
- Acute glomerulonephritis
- Ernstige leverinsufficiëntie, inclusief hepatisch precoma en coma
- Onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Gelijktijdige toediening van floctafenine en sultopride (zie rubriek 4.5)
- Jicht

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De behandeling met bètablokkers (bv. bisoprolol) mag niet abrupt worden stopgezet, tenzij duidelijk geïndiceerd. Bij een langdurige therapie - voornamelijk bij de aanwezigheid van een ischemische hartziekte - moet bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide langzaam worden stopgezet (waarbij de dosis over een periode van 7-10 dagen wordt gehalveerd). Een abrupte staking van de therapie kan immers leiden tot een acute verergering van de aandoening van de patiënt.

Patiënten met een van de volgende aandoeningen moeten zorgvuldig worden opgevolgd:

- Hartfalen (bij patiënten met gelijktijdig een stabiel chronisch hartfalen moet de behandeling worden gestart met het monopreparaat van bisoprololfumaraat met gebruik van een speciale titratiefase).
- Diabetes mellitus met sterk schommelende bloedglucosewaarden; de symptomen van hypoglykemie kunnen gemaskeerd zijn. Door bètablokkers kan het risico op ernstige hypoglykemie

nog vergroten indien gelijktijdig gebruikt met sulfonylureumderivaten. Diabetici moeten het advies krijgen dat ze de bloedglucosespiegel zorgvuldig moeten controleren (zie rubriek 4.5).

- Streng vasten.
- Eerstegraads AV-blok.
- Prinzmetal-angina.
- Perifeer occlusief vaatlijden (vooral bij aanvang van de behandeling kunnen de klachten verergeren).
- Hypovolemie.
- Verminderde 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 adrenaline geeft niet altijd het verwachte therapeutische resultaat.

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

De symptomen van thyreotoxicose kunnen gemaskeerd zijn bij een behandeling met bètablokkers (bv. bisoprolol).

Bij patiënten met een feochromocytoom mogen bètablokkers (bv. bisoprolol) pas worden toegediend na blokkering van de alfareceptoren.

Bij patiënten die een algemene anesthesie ondergaan: de anesthesist moet zich bewust zijn van de bètablokkade. Als het noodzakelijk wordt geacht de behandeling met bètablokkers stop te zetten voor de ingreep, moet dat geleidelijk gebeuren en ongeveer 48 uur voor de anesthesie zijn voltooid. Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met inhalatie-anesthetica moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Bij bronchiaal astma of andere chronische obstructieve pulmonaire aandoeningen, die symptomen kunnen veroorzaken, moet gelijktijdig een bronchodilaterende therapie worden toegepast. Af en toe kan een verhoging van de respiratoire resistentie optreden bij patiënten met astma; daardoor is het mogelijk dat de dosis van  $\beta$ 2-stimuli moet verhoogd worden. Patiënten met bronchospasmen (bronchiaal astma, obstructieve luchtwegaandoeningen) moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Als er fotosensibiliteitsreacties optreden, wordt aanbevolen de huid te beschermen tegen de zon of kunstmatig UVA-licht. In ernstige gevallen kan het noodzakelijk zijn de behandeling stop te zetten.

Vanwege het bestanddeel hydrochloorthiazide kan de langdurige, voortdurende toediening van bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide leiden tot stoornissen in de vocht- en elektrolytenbalans, voornamelijk tot hypokaliëmie en hyponatriëmie, tot hypomagnesiëmie en hypochloremie, alsook tot hypercalciëmie.

Hypokaliëmie bevordert de ontwikkeling van ernstige aritmieën, met name torsades de pointes, die fataal kunnen zijn.

Tijdens een langdurige behandeling met bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide moeten de serumelektrolyten (voornamelijk kalium, natrium en calcium), creatinine en ureum, de serumlipiden (cholesterol en triglyceriden), urinezuur alsook bloedglucose regelmatig worden gecontroleerd.

Tijdens een behandeling met bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide moeten patiënten zorgen voor een voldoende opname van vloeistof en kaliumrijk voedsel (bv. bananen, groenten, noten) om het verhoogde verlies aan kalium te compenseren. Het kaliumverlies kan worden beperkt of voorkomen door een gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica.

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

Metabole alkalose kan verergeren vanwege stoornissen in de vocht- en elektrolytenhemostase.

Bij patiënten met cholelithiasis werd acute cholecystitis genoteerd.

#### 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).

#### 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 een acuut ontstaan van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans binnen uren tot weken na het starten met het geneesmiddel op. Acut nauwe-kamerhoekglaucoom kan, wanneer het niet behandeld wordt, leiden tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat uit het zo snel mogelijk stoppen met hydrochloorthiazide. Directe medicamenteuze of chirurgische behandeling moet mogelijk worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle komt. Een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamides of penicilline kan een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

#### 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 EG 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**

#### Algemene informatie

Men moet er rekening mee houden dat de stoornissen in serumkalium een invloed hebben op bepaalde geneesmiddelen.

#### Gecontra-indiceerde combinaties

Floctafenine: het is mogelijk dat bisoprolol de compensatoire cardiovasculaire reacties op door floctafenine geïnduceerde hypotonie of shock remt.

Sultopride: een gelijktijdige toediening van bisoprolol kan een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën veroorzaken.

### Niet aanbevolen combinaties

Lithium: bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide kan het cardiotoxische en neurotoxische effect van lithium versterken door een gereduceerde lithiumuitscheiding.

Calciumantagonisten van het type verapamil en in mindere mate van het type diltiazem: negatieve invloed op de samentrekbaarheid en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten in behandeling met een  $\beta$ -blokker kan een ernstige hypotensie en atrioventriculaire blok veroorzaken.

Centraal werkende antihypertensiva (bv. reserpine, alfa-methyldopa, guanfacine, clonidine): gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan leiden tot een verdere daling van de hartslag en het hartminuutvolume en tot vasodilatatie. Abrupte stopzetting kan het risico op “rebound hypertensie” verhogen. Toediening van deze centraal werkende antihypertensiva mag niet worden stopgezet, tenzij het gebruik van bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide een paar dagen tevoren werd stopgezet. Daaropvolgend kan de toediening van het centraal werkend antihypertensivum stapsgewijs worden gestaakt.

Mono-amine-oxidase inhibitoren (met uitzondering van MAO-B inhibitoren): versterkt hypotensief effect van  $\beta$ -blokkers maar ook een risico op een hypertensieve crisis.

Non-antiarritmische geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken: astemizole, i.v. erythromycine, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine. Hypokaliëmie kan het optreden van torsades de pointes bevorderen. In geval van hypokaliëmie moeten geneesmiddelen worden gebruikt die geen torsades de pointes veroorzaken.

### Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden

Calciumantagonisten zoals dihydropyridine-derivaten (bv. nifedipine): gelijktijdig gebruik kan het risico op hypotensie verhogen, en een verhoogd risico op 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 kan het risico op hypotensie verhogen.

ACE inhibitoren (bv. enalapril, captopril), angiotensine II-antagonisten (bv. losartan): Risico op een significante 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 anti-arritmica (bv. disopyramide, kinidine): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden gepotentieerd en het negatieve inotrope effect kan worden verhoogd.

Klasse III anti-arritmica (bv. amiodaron): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden gepotentieerd.

Antiarritmica die torsades de pointes kunnen veroorzaken: klasse IA geneesmiddelen (kinidine, disopyramide), amiodaron, sotalol. Voorkom en corrigeer, indien nodig, hypokaliëmie. Controleer het QT-interval. In geval van torsades de pointes mogen geen antiarritmica worden toegediend (elektrische pacing).

Parasympathomimetica (inclusief tacrine): de atrioventriculaire geleidingstijd en het risico op bradycardie kan verhoogd zijn.

Topische bètablokkers, inclusief oogdruppels, kunnen de systemische effecten van bisoprolol versterken.

Insuline en orale antidiabetica: intensivering van het bloedsuikerverlagend effect. Blokkade van de bèta-adrenoceptoren kan de symptomen van hypoglykemie maskeren. Het gelijktijdige gebruik van bètablokkers met sulfonyleureumderivaten kan leiden tot een verhoogd risico op ernstige hypoglykemie (zie rubriek 4.4).

Anesthetica: verzwakking van de reflaxtachycardie en verhoogd risico op hypotensie. Verderzetting van de  $\beta$ -blokkade vermindert het risico op aritmieën tijdens inductie en intubatie. De anesthesist dient te worden geïnformeerd indien de patiënt een  $\beta$ -blokker (bv. bisoprolol) gebruikt (zie rubriek 4.4).

Digitalisglycosiden: verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd, vertraging van de hartslag. Indien hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie zich ontwikkelt tijdens de behandeling met bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide kan het myocard een verhoogde gevoeligheid voor cardiale glycosiden vertonen. Hierdoor kunnen de effecten en de bijwerkingen van de glycosiden toenemen.

Prostaglandinesynthetaseremmende geneesmiddelen: verminderde hypotensieve effecten. Bij toediening van een hoge dosis salicylaat kan het toxische effect van salicylaten op het centrale zenuwstelsel worden versterkt.

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

Bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen, kan de gelijktijdige toediening van niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) acuut nierfalen veroorzaken.

Bèta-sympathomimetica: de combinatie met bisoprolol kan het effect van beide geneesmiddelen verminderen.

Sympathomimetica: de combinatie met bisoprolol kan het effect van beide geneesmiddelen verminderen. Een hogere dosis epinefrine kan nodig zijn bij de behandeling van allergische reacties.

Sympathomimetica die zowel bèta- als alfa-adrenoceptoren activeren: de combinatie met bisoprolol kan leiden tot een bloeddrukstijging. Dergelijke interacties worden waarschijnlijker geacht met niet-selectieve bètablokkers.

Het gelijktijdige gebruik van bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide en geneesmiddelen die kaliumdepletie veroorzaken (bv. glucocorticoïden, ACTH, carbenoxolon, amfotericine B, furosemide of laxativa) kan tot een verhoogd kaliumverlies leiden.

Methyldopa: hemolyse vanwege de vorming van antilichamen tegen hydrochloorthiazide werd in alleenstaande gevallen beschreven.

Het effect van urinezuurverlagende geneesmiddelen kan verminderd zijn bij een gelijktijdige toediening van bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide.

Colestyramine, colestipol: reduceert de absorptie van het bestanddeel hydrochloorthiazide van bisoprololfumaraat/ hydrochloorthiazide.

Ergotaminederivaten: verergering van perifere circulatiestoornissen.

Tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazinen: toename van het bloeddrukverlagend effect.

Rifampicine: een lichte reductie van de halfwaardetijd van bisoprolol is mogelijk ten gevolge van inductie van de hepatische geneesmiddel-metaboliserende enzymen. Normaal is een aanpassing van de dosis niet nodig.

Het effect van spierontspanners van het curare type kan door bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide worden gepotentieerd of verlengd.

Cytostatica (bv. cyclofosfamide, fluorouracil, methotrexaat): een verhoogde beenmergtoxiciteit kan worden verwacht.

Andere gelijktijdige behandelingen die met de nodige voorzichtigheid moeten worden gebruikt: orale anticoagulantia (het antitrombotische effect kan gereduceerd zijn door het gebruik van thiaziden) en probenecide (verminderde diuretische werking).

Combinaties die goed moeten worden overwogen

Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie.

Corticosteroiden: verminderd antihypertensief effect.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide of bisoprolol tijdens de zwangerschap, vooral in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend met hydrochloorthiazide en duidt niet op een teratogeen effect met bisoprolol.

Bisoprolol, bèta-adrenoreceptorblokkers verlagen de perfusie van de placenta wat in verband is gebracht met groeiachterstand, intra-uteriene sterfte, abortus of vroegtijdige weeën. Er kunnen bijwerkingen optreden bij de foetus en pasgeborene (bv. hypoglykemie, bradycardie). Als er een behandeling met bèta-adrenoreceptorblokkers nodig is, dienen deze met een beter aangetoond veiligheidsprofiel te worden overwogen.

Controle van de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus is aanbevolen. Het pasgeboren kind dient van nabij gevolgd te worden. Over het algemeen zijn symptomen van hypoglykemie en bradycardie te verwachten binnen de eerste vijf dagen.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring 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, terwijl het geen positieve invloed op het ziekteverloop heeft. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

##### Borstvoeding

Hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Tot op heden is niet bekend of bisoprolol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom is het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de borstvoeding niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding genieten de voorkeur, vooral bij het zogen van een nieuwgeborene of een te vroeg geboren kind. Hydrochloorthiazide kan de melkproductie remmen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen niet-klinische studies met hydrochloorthiazide en bisoprolol. Zoals het geval is met sommige andere geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van hypertensie, hebben klinische

studies gesuggereerd dat hydrochloorthiazide en bisoprolol soms impotentie zouden kunnen induceren bij mannen.

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

Bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Echter, door de verschillende individuele variaties in reacties op het geneesmiddel kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken negatief worden beïnvloed. Dit dient vooral overwogen te worden bij aanvang van de therapie, bij verandering van medicatie alsook bij het gelijktijdige gebruik van alcohol.

#### 4.8 Bijwerkingen

De gemelde ongewenste effecten van dit geneesmiddel zijn in het algemeen te wijten aan de farmacologische effecten ervan.

	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (< 1/10.000)	<b>Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>					niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
<i>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</i>			leukopenie, trombocyto- penie	agranulocytose	
<i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i>	hyperglykemie, hyperuricemie, stoornissen van de vocht- en elektro- lytenhemostase (voornamelijk hypokaliëmie en hyponatriëmie en verder hypomagnesiëmie en hypochloremie, alsook hypercalciëmie), metabole alkalose	gebrek aan eetlust			
<i>Psychische stoornissen</i>		depressie, slaapstoornissen	nachtmerries, hallucinaties		
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>	uitputting *, duizeligheid *, hoofdpijn *				
<i>Oogaandoeningen</i>			verminderd traanvocht (rekening mee te houden als de patiënt contactlenzen	conjunctivitis	choroïdale effusie

	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (< 1/10.000)	<b>Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
			gebruikt), visuele stoornissen		
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			gehoorstoornissen		
<b>Hartaandoeningen</b>		bradycardie, AV-geleidingsstoornissen, verergering van bestaand hartfalen			
<b>Bloedvataandoeningen</b>	koudegevoel of gevoelloosheid aan de extremiteiten	orthostatische hypotensie			
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		broncho-spasmen bij patiënten met bronchiale astma of een geschiedenis van obstructieve respiratoire aandoeningen	allergische rhinitis	‘Acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	misselijkheid, braken, diarree, constipatie	abdominale klachten, pancreatitis			
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			hepatitis, icterus		
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>			overgevoelighedsreacties (jeuk, roodheid, uitslag, fotosensibiliteitsreactie, purpura, urticaria)	β-blokkers kunnen psoriasis veroorzaken of verergeren, of psoriasisachtige uitslag veroorzaken, alopecia, cutane lupus erythematodes	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		musculaire zwakte en krampen			
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>			potentie-stoornissen		
<b>Algemene aandoeningen</b>	vermoeidheid*	asthenie		pijn op de borst	
<b>Onderzoeken</b>	verhoogd gehalte aan triglyceriden en cholesterol,	toename van amylasen, omkeerbare	verhoogde leverenzymen (ALAT,		

	<b>Vaak</b> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<b>Soms</b> (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	<b>Zelden</b> (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	<b>Zeer zelden</b> (< 1/10.000)	<b>Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
	glucosurie	verhoging van serumcreatinine en ureum	ASAT)		

\* Deze symptomen treden voornamelijk bij aanvang van de therapie op. Meestal zijn het lichte symptomen die vaak binnen 1-2 weken verdwijnen.

#### 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).

##### *Speciale opmerkingen*

Klinische tekenen van hypokaliëmie: vermoeidheid, uitputting, musculaire zwakte, paresthesie, parese, apathie, adynamie van de gladde spieren met constipatie, meteorisme of cardiale aritmie, paralytische ileus, bewustzijnsstoornissen, coma en ECG veranderingen.

De therapie moet worden stopgezet in geval van:

- Refractaire stoornissen in de elektrolytenbalans.
- Orthostatische regulerende stoornissen.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Uitgesproken gastro-intestinale klachten.
- Aandoeningen van het centrale zenuwstelsel.
- Pancreatitis.
- Wijzigingen in de bloedtelling (anemie, leukopenie, trombocytopenie).
- Acute cholecystitis.
- Optreden van vasculitis.
- Verergering van een bestaande myopie.
- Serumcreatinineconcentraties van meer dan 1,8 mg/100 ml of een creatinineklaring ≤ 30 ml/min.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

**België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie : Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

De meest voorkomende symptomen die te verwachten zijn bij een overdosis bètablokkers omvatten bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, acute cardiale insufficiëntie, hypoglykemie en conductiestoornissen op het ECG. Er zijn grote verschillen tussen de patiënten in de gevoeligheid voor één hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk erg gevoelig.

Het klinisch 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 bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide stop te zetten en een ondersteunende en symptomatische behandeling te beginnen.

Bradycardie naar aanleiding van een overdosering wordt behandeld met atropine (1 à 2 mg intraveneus), isoprenaline of tijdelijk met een pacemaker. Een daling van de bloeddruk wordt behandeld met intraveneuze vloeistoffen en, indien nodig, vasopressoren zoals catecholaminen.

Bronchospasmen kunnen worden behandeld met theofylline, theofyllinederivaten of  $\beta$ -mimetica.

Indien er een korte periode (0-2 uur) na de overdosering is verstreken, wordt actieve kool aan de patiënt toegediend en kan een maagspoeling worden overwogen. Hartslag, bloeddruk, elektrolyten- en glucosebalans moeten worden opgevolgd. Hemodialyse zorgt niet voor een significante toename van de eliminatie van bisoprolol. Het is niet bekend in welke mate hydrochloorthiazide wordt verwijderd via hemodialyse.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve  $\beta$ -blokkers en thiaziden.

ATC-code: C07BB07

#### Bisoprolol

Bisoprolol is een  $\beta$ -blokker die een tussenpositie inneemt met betrekking tot lipofilie/hydrofilie. Bisoprolol is uiterst  $\beta_1$ -selectief ("cardioselectief") zonder enige intrinsieke sympathomimetische activiteit (ISA) en zonder enig klinisch relevant membraanstabilerend effect. Aan de hand van de blokkade van cardiale  $\beta$ -receptoren onderdrukt bisoprolol de reactie op de sympathoadrenerge werking. Dit veroorzaakt een vermindering van de hartslag en samentrekbaarheid, en daardoor een vermindering van de myocardiale zuurstofconsumptie.

#### Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een benzothiadiazinederivaat dat in de eerste plaats de elektrolytenuitscheiding verhoogt en in de tweede plaats de urinestroom bevordert door osmotisch gebonden water.

Het natriumtransport van de niertubulus naar het bloed wordt geremd. Dat belemmert de reabsorptie van natrium. Het natriuretisch effect gaat gepaard met een verhoogde uitscheiding van kalium en magnesium.

Hydrochloorthiazide remt voornamelijk de natriumabsorptie in de distale tubulus waardoor ten hoogste ongeveer 15% van het natrium, dat glomerulaire filtratie ondergaat, kan worden uitgescheiden. De mate van uitscheiding van chloride stemt grotendeels overeen met die van de natriumuitscheiding.

Hydrochloorthiazide veroorzaakt ook een verhoogde kaliumuitscheiding die voornamelijk wordt bepaald door de secretie van kalium in de distale tubulus en de tubulus colligens (verhoogde uitwisseling tussen natrium- en kaliumionen). Het saluretische of diuretische effect van hydrochloorthiazide wordt niet in erge mate beïnvloed door acidose of alkalose.

Aanvankelijk is de glomerulaire filtratiesnelheid in lichte mate verminderd. Tijdens een langdurige therapie met hydrochloorthiazide is de uitscheiding van calcium via de nieren gereduceerd waardoor hypercalciëmie kan ontstaan.

Hydrochloorthiazide vermindert de perifere weerstand door de gladde spieren van de bloedvaten te ontspannen.

Bij patiënten met een chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min. en/of serumcreatinine meer dan 1,8 mg/100 ml) heeft hydrochloorthiazide vrijwel geen effect. Bij patiënten met nier- 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

De biologische beschikbaarheid van bisoprolol uit de filmomhulde tabletten bedraagt ongeveer 90%. Bisoprolol wordt vrijwel volledig ( $> 90\%$ ) vanuit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. Samen met het zeer geringe first pass effect in de lever ( $< 10\%$ ) resulteert dit in een absolute biologische beschikbaarheid van 88%. Bisoprolol kan nuchter of bij het ontbijt worden ingenomen zonder enige verandering in de absorptie of biologische beschikbaarheid te veroorzaken. De plasmaproteïnebinding van bisoprolol bedraagt ongeveer 30%. Pathofysiologische veranderingen in plasma-proteïnen zoals  $\alpha 1$ -glycoproteïnen hebben geen invloed op de farmacokinetiek van bisoprolol. Maximale plasmaconcentraties worden meestal 1-3 uur na toediening gemeten. Bisoprolol is slechts matig lipofiel en bindt zich daarom slechts in lichte mate aan plasma-proteïnen, waarbij het distributievolume  $226 \pm 11$  l ( $x \pm SEM$ ) bedraagt.

Bisoprolol wordt via twee even effectieve klaringsroutes uit het lichaam uitgescheiden: de helft wordt in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten die vervolgens via de nieren worden uitgescheiden en de andere helft wordt in onveranderde vorm via de nieren uitgescheiden. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 10-12 uur. De  $C_{max}$  en AUC-waarden van bisoprolol bij steady state zijn bio-equivalent bij de vaste combinatie met hydrochloorthiazide en in de bereiding van het monogeneesmiddel.

### Hydrochloorthiazide

Na orale toediening wordt ongeveer 80% van hydrochloorthiazide uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De systemische beschikbaarheid bedraagt  $71 \pm 15\%$ .

De plasmaproteïnebinding van hydrochloorthiazide bedraagt 64%; het relatieve distributievolume bedraagt 0,5-1,1 l/kg.

Bij gezonde personen wordt meer dan 95% van hydrochloorthiazide in onveranderde substantie via de nieren uitgescheiden.

Bij een normale nierfunctie bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd 9-13 uur. Piekplasma'spiegels worden meestal 2-5 uur na toediening gemeten. Dat zal langer duren in geval van een verminderde nierfunctie en duurt ongeveer 20 uur bij patiënten met een terminale nierinsufficiëntie.

Het diuretisch effect vindt binnen 1-2 uur plaats en zal, afhankelijk van de dosis, 10-12 uur duren. Het antihypertensieve effect kan tot 24 uur duren.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Standaard preklinische toxiciteitsonderzoeken hebben aangetoond dat bisoprolol en hydrochloorthiazide niet gevaarlijk zijn voor de mens (onderzoeken op lange termijn naar de toxiciteit, mutageniciteit, genotoxiciteit en carcinogeniciteit). Dieronderzoeken tonen aan dat een hoge dosis bisoprolol, net zoals andere  $\beta$ -blokkers, toxische effecten veroorzaakt bij de moeder (verminderde voedselinname en toegenomen lichaamsgewicht) en bij het embryo/de foetus (verhoogde late resorpties, verminderd geboortegewicht van de boreling, vertraagde fysieke ontwikkeling tot aan het einde van de borstvoeding). Zowel bisoprolol als hydrochloorthiazide waren echter niet teratogeen. Er was geen verhoogde toxiciteit wanneer beide bestanddelen gecombineerd werden toegediend.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern*

Microkristallijne cellulose

Calciumwaterstoffosfaat

Gepregelatiniseerd maïszetmeel

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

#### *Filmomhulsel*

Hypromellose (hydroxypropylmethylcellulose)

Dimeticon 350

Macrogol (polyethyleenglycol 400)

Titaandioxide (E171)

Ijzeroxide rood (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen van PVC/PE/PVDC/Al in een kartonnen doosje met 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 of 100 tabletten en ziekenhuisverpakking met 50 tabletten.

Blisterverpakkingen van PVC/Al in een Al zakje in een kartonnen doosje met 14, 20, 28, 30, 50, 56 of 100 tabletten.

HDPE tablettencontainers met 30, 50 of 100 tabletten, afgesloten met een kindveilige PP sluiting.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

## **8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:**

Blisterverpakking: BE242873  
Blisterverpakking (zakje): BE242864  
Tablettencontainer: BE242882

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/12/2002  
Datum van laatste hernieuwing: 22/04/2009

## **10 DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025