

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 5/12,5 mg, filmomhulde tabletten  
Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 10/25 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

### Hulpstof met bekend effect:

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

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

### Hulpstof met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde filmomhulde tabletten met aan één kant een breukstreep.

### Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 5/12,5 mg:

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

### Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 10/25 mg:

De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.

De vaste dosiscombinatie Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 5/12,5 mg of Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 10/25 mg is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met hypertensie, die onvoldoende hebben gereageerd op behandeling met bisoprolol of hydrochloorthiazide als monotherapie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

## Dosering

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 eenmaal daags 5 mg bisoprolol en 12,5 mg hydrochloorthiazide (overeenkomend met één filmomhulde tablet van Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 5/12,5 mg of een halve tablet van Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 10/25 mg).

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

### *Verminderde nierfunctie*

Bij een mild tot matig verminderde nierfunctie is de eliminatie van de hydrochloorthiazide component van Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz verminderd. Indien nodig dient de voorkeur gegeven te worden aan de lagere doseringscombinatie (Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 5/12,5 mg, filmomhulde tabletten) (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

### *Ouderen*

Gewoonlijk is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4).

### *Pediatrische patiënten*

Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz mag door kinderen niet gebruikt worden, aangezien er geen ervaring is met het gebruik van bisoprolol door kinderen.

## Wijze van toediening

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

## Duur van de behandeling

Na langdurig gebruik moet de behandeling met Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 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**

Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, 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 (AV)-blok (zonder pacemaker).
- sick-sinussyndroom
- sino-atriale blok
- symptomatische bradycardie bij minder dan 60 slagen per minuut bij aanvang van de behandeling.
- ernstig astma bronchiale
- 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 pre-coma, ernstige leverfunctiestoornis
- therapieresistente hypokaliëmie
- ernstige hyponatriëmie
- hypercalciëmie
- jicht

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met bètablokkers (bijv. bisoprolol) mag niet abrupt worden beëindigd, tenzij deze behandeling noodzakelijk wordt geacht, aangezien abrupt stoppen van de behandeling met bisoprolol kan leiden tot een acute verslechtering van de toestand van de patiënt, in het bijzonder bij patiënten met een ischemische hartziekte (zie rubriek 4.2).

Vooraf in de volgende gevallen is zorgvuldige medische controle nodig:

- hartfalen (bij patiënten die tegelijkertijd lijden aan stabiel chronisch hartfalen moet de behandeling begonnen worden met alleen bisoprolol volgens de aanbevolen dosistitratiefase)
- bronchospasmen (astma bronchiale, obstructieve luchtwegaandoeningen)
- gelijktijdige toediening van anesthetica per inhalatie
- diabetes mellitus met sterke fluctuaties in bloedsuikerwaarden; de symptomen van hypoglykemie kunnen gemaskeerd worden
- streng vasten
- voortdurende desensibilisatietherapie
- eerste graad AV-blok
- Prinzmetal-angina: Er zijn gevallen van coronaire spasmen waargenomen. Ondanks zijn hoge bèta<sub>1</sub>-selectiviteit, angina-episodes kunnen niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina.
- perifere arteriële occlusieve aandoeningen (vooral aan het begin van de behandeling kunnen de klachten verergeren)
- algehele anesthesie.

Bij patiënten die algehele anesthesie ondergaan, verminderen bètablokkers het optreden van aritmieën en myocardiale ischemie tijdens de initiatie van anesthesie, tijdens intubatie en postoperatief. Het wordt momenteel aanbevolen om voor een operatie niet te stoppen met een bestaande behandeling met bètablokkers.

De anesthesist moet op de hoogte te zijn van bètablokkade, omdat dit kan leiden tot mogelijke interacties met andere medicijnen, wat resulteert in bradyaritmie, verzwakking van reflextachycardie en verminderde reflexmogelijkheid om te compenseren voor bloedverlies. Als het nodig wordt geacht dat de bètablokker wordt gestopt voorafgaand aan de chirurgie, dan dient dit geleidelijk te worden gedaan en afgerond te zijn ongeveer 48 uur voor anesthesie (zie rubriek 4.5).

- hypovolemie
- leverfunctiestoornis

Hoewel cardioselectieve bèta-1-blokkers 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. 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  $\beta_2$ -sympathicomimetica mogelijk verhoogd worden.

De hydrochloorthiazidecomponent van Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz kan na continue langdurige behandeling leiden tot verstoring van de elektrolyten- en vochtbalans, met name hypokaliëmie en hyponatriëmie, evenals hypomagnesiëmie, hypochloremie en hypercalciëmie.

Hypokaliëmie kan ernstige aritmie veroorzaken, en 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  $\mu\text{mol/l}$  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 aanhouden. 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 urinezuurspiegels.

Net als andere bètablokkers kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties verhogen. Dit geldt ook voor desensibilisatiebehandelingen. Behandeling met epinefrine levert niet altijd het verwachte therapeutische effect op.

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.

Gevallen van acute cholecystitis zijn gemeld bij patiënten met cholelithiasis.

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

#### Lichtgevoeligheid

In zeldzame gevallen zijn lichtgevoeligheidsreacties voor thiazidediuretica opgetreden (zie rubriek 4.8). Als lichtgevoeligheidsreacties optreden tijdens de behandeling wordt aanbevolen de behandeling te staken. Als behandeling noodzakelijk is, wordt geadviseerd om de delen van het lichaam, die aan de zon of aan kunstmatig UV-licht worden blootgesteld, te beschermen.

#### *Opmerking*

Tijdens een behandeling met bisoprololhemifumaraat/hydrochloorthiazide 5/12,5 mg filmomhulde tabletten of bisoprololhemifumaraat/hydrochloorthiazide 10/25 mg filmomhulde tabletten moeten patiënten zorgen voor een voldoende opname van vloeistof en kaliumrijk voedsel (bijvoorbeeld. 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.

Langdurige continue behandeling met hydrochloorthiazide kan leiden tot vocht- en elektrolytenstoornissen, met name hypokaliëmie en hyponatriëmie, maar ook tot hypomagnesiëmie en hypochloremie en hypercalciëmie. Hypokaliëmie faciliteert de ontwikkeling van ernstige aritmieën, in het bijzonder torsade de pointes, wat fataal kan zijn.

Tijdens langdurige behandeling met Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz moeten de serumelektrolyten (vooral kalium, natrium en calcium), creatinine en ureum, serumlipiden (cholesterol en triglyceriden), urinezuur en bloedsuiker regelmatig gecontroleerd worden.

#### Choroïdale effusie, Acute myopie en secundair kamerhoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie resulterend in een choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en een acuut kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer een acute daling van de gezichtsscherpte of acute oogpijn en treden typisch op binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Een onbehandeld acuut kamerglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen.

De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van hydrochloorthiazide. Als de oogdruk niet onder controle wordt gebracht, moet een onmiddellijke medische of chirurgische behandeling worden overwogen. Risicofactoren voor ontwikkeling van een acuut kamerglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline.

#### Niet-melanome huidkanker

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

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

#### Acute respiratoire toxiciteit

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

#### Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz bevat lactose

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

### **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 serumkaliumspiegels.

#### *Combinaties die afgeraden worden*

Calciumantagonisten van het type verapamil en, in mindere mate, 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 AV-blok.

Centraal werkende antihypertensiva zoals clonidine en andere (bijvoorbeeld methyldopa, moxonidine, reserpine): Combinatietherapie met centraal werkende antihypertensiva kan hartinsufficiëntie verergeren door de centrale sympathische tonus te verlagen (lagere hartslag en hartminuutvolume, vasodilatatie). Abrupt staken, met name voorafgaand aan het stoppen van de bèta-blokker, kan het risico op "rebound hypertensie" verhogen.

Lithium: Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 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 effect (zoals tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazine) kan het risico op hypotensie verhogen.

ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten: er bestaat een risico op significante daling van de bloeddruk en/of acuut nierfalen bij aanvang van de behandeling met de ACE-remmer bij patiënten met een reeds bestaande natriumdepletie (vooral bij patiënten met nierarteriestenose).

Als eerdere behandeling met diuretica natriumdepletie heeft veroorzaakt, dient ofwel het diureticum gedurende 3 dagen voor aanvang van de behandeling met een ACE-remmer te worden gestopt, ofwel de behandeling met een ACE-remmer te worden gestart met een lage dosis.

Klasse I antiarrhythmica (bijv. disopyramide, kinidine, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd en het negatief inotrope effect kunnen versterkt worden.

Klasse III antiaritmica (bijv. Amiodaron, sotalol): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden.

Bepaalde antiarrhythmica kunnen torsades de points veroorzaken: klasse IA middelen (kinidine, disopyramide) en klasse III (bijv. amiodaron en sotalol). Hypokaliëmie kan het optreden van torsades de points`vergemakkelijken. Hypokaliëmie moet worden vermeden en zonodig gecorrigeerd worden. Het QT-interval dient gecontroleerd te worden. In geval van torsades de points mogen geen antiarrhythmica worden toegediend (pacemaker therapie).

Niet-antiarrhythmica wat kan leiden tot torsades de pointes: astemizol, intraveneus erytromycine, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, terfendadine en vincamine. Hypokaliëmie kan het optreden van torsades de pointes verhogen. In geval van hypokaliëmie moeten geneesmiddelen gebruikt worden die niet leiden tot torsades de pointes.

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

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

Andere bètablokkers, inclusief die lokaal worden toegediend (bijv. in oogdruppels voor de behandeling van glaucoom), hebben een additief effect.

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

Anesthetica: vermindering van reflaxtachycardie 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 (bijv. bisoprolol) (zie rubriek 4.4).

Digitalisglycosiden: Verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd, verlaging van de hartfrequentie. Indien hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie ontstaat tijdens de behandeling met bisoprolol/hydrochloorthiazide kan het myocard gevoeliger worden voor hartglycosiden, wat leidt tot een verhoogd effect en meer bijwerkingen door de glycosiden.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs): NSAIDs kunnen het hypotensieve effect verminderen. Bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen kan gelijktijdig gebruik van NSAIDs leiden tot acuut nierfalen.

Ergotaminederivaten: verhoogde kans op verstoring van de perifere bloedcirculatie.

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

Symphaticomimetica die zowel de bèta- als de alfa-adrenerge receptoren activeren bijvoorbeeld adrenaline en noradrenaline): Combinatie met bisoprolol kan leiden tot verhoging van de bloeddruk en een versterkt claudication intermittens. Dergelijke interacties worden waarschijnlijker geacht bij niet-selectieve bètablokkers.

Tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazine en andere antihypertensiva: 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 Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz.

Verhoogde kaliumverlies kan optreden bij gelijktijdig gebruik van Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz met glucocorticoïden, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), carbenoxolon, amfotericine B, furosemide of laxantia.

Het effect van curarehoudende spierverslappende middelen kan versterkt of verlengd worden als deze tegelijk met Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz worden gebruikt.

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

Cholestyramine, colestipol: vermindering van de opname van de hydrochloorthiazidecomponent van Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz.

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

*Combinaties die overwogen moeten worden:*

Corticosteroïden: Verminderd antihypertensief effect.

Mefloquine: verhoogde kans op bradycardie.



Mono-amino-oxidase-remmers (behalve MAO B-remmers): Toename van het antihypertensieve effect van beta-blokkers en risico op hypertensieve crisis.

Salicylaten: Bij toediening in hoge doses, kunnen de toxische effecten van salicylaten op het centrale zenuwstelsel worden versterkt.

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

##### Zwangerschap

###### Bisoprolol

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke gevolgen kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene. Over het algemeen verminderen bètablokkers de doorbloeding van de placenta, dit is in verband gebracht met groeivertraging, intra-uteriene dood, abortus of voortijdige bevalling. Bijwerkingen (bijvoorbeeld hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en het pasgeboren kind. Indien behandeling met bètablokkers noodzakelijk is, dan hebben bèta1-selectieve adrenoreceptorblokkers de voorkeur.

###### Hydrochloorthiazide

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend.

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 dient niet te worden gebruikt voor zwangerschaps-oedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

##### Borstvoeding

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz moet niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven. Bisoprolol fumaraat kan worden uitgescheiden in de moedermelk. Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiazidediuretica gebruikt bij hoge doses voor intense diurese kan de melkproductie verminderen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het gebruik van het combinatiepreparaat en het effect op de vruchtbaarheid bij de mens. In dierproeven toonden bisoprolol en hydrochloorthiazide geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid.

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

Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz heeft geen of slechts een verwaarloosbaar effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

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

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

Zeervaa	: $\geq 1/10$
Vaa	: $\geq 1/100 < 1/10$
Soms	: $\geq 1/1000 < 1/100$
Zelden	: $\geq 1/10.000 < 1/1000$
Zeervelden	: $< 1/10.000$ , inclusief geïsoleerde gevallen
Niet bekend	: de frequentie kan niet worden bepaald op basis van beschikbare gegevens

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

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

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

##### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Zelden:* leukopenie, trombocytopenie

*Zeervelden:* agranulocytose

##### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Vaa:* hyperglykemie, hyperurikemie, verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans (vooral hypokaliëmie\*\* en hyponatriëmie, maar ook hypomagnesiëmie, hypochloremie en hypercalciëmie)

*Soms:* verlies van eetlust

*Zeervelden:* metabole alkalose

##### Psychische stoornissen

*Soms:* depressie, slaapstoornissen

*Zelden:* nachtmerries, hallucinaties

##### Zenuwstelselaandoeningen

*Vaa:* duizeligheid\*, hoofdpijn\*

##### Oogaandoeningen

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

*Zeervelden:* conjunctivitis

*Niet bekend:* choroidale effusie

##### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Zelden:* gehoorstoornissen



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 de elektrolytenbalans
- orthostatische dysregulatie
- overgevoeligheidsreacties
- opvallende maagdarmlachten
- 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

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

In het algemeen wordt in geval van overdosering, stopzetting van bisoprolol/hydrochloorthiazide en ondersteunende en symptomatische behandeling aanbevolen.

Bisoprolol

Symptomen van een overdosering zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, acute hartinsufficiëntie, hypoglykemie en geleidingsstoornissen in het ECG. Er is een grote interindividuele variatie in gevoeligheid voor een enkele hoge dosis bisoprolol. Patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig.

Bradycardie als gevolg van overdosering wordt behandeld met atropine (1 mg tot 2 mg intraveneus), isoprenaline of tijdelijk een pacemaker. De daling van de bloeddruk wordt behandeld met intraveneuze vloeistoffen en eventueel vasopressoren zoals catecholamines. Bronchospasmen kunnen worden behandeld met theofylline, theofylline derivaten of beta-sympathicomimetica.

Als een korte tijd (0-2 uur) is verstreken sinds de overdosering kan er actieve kool en maagspoeling worden overwogen. Hartslag, bloeddruk, elektrolyten en glucose balans moeten worden gecontroleerd. Beperkte gegevens suggereren dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is.

Hydrochloorthiazide

Het klinisch beeld bij een acute of chronische overdosis hydrochloorthiazide hangt af van de mate van het verlies van vocht en elektrolyten. De meest voorkomende symptomen zijn duizeligheid, misselijkheid, slaperigheid, hypovolemie, hypotensie, hypokaliëmie.

Er zijn onvoldoende gegevens over de mate waarin hydrochloorthiazide door hemodialyse wordt verwijderd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep:  
Selective bètablokkers en thiaziden  
ATC code: C07B B07.

#### Bisoprolol

Bisoprolol is een bètareceptorblokker, die een tussenpositie inneemt wat betreft lipofiele en hydrofiele eigenschappen. Bisoprolol heeft een uitgesproken  $\beta_1$ -selectiviteit (cardioselectief) zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) en zonder klinisch relevante membraanstabilerende activiteit.

Afhankelijk van het nivo van de sympatische spanning kan bisoprolol de hartfrequentie en de contractiliteit, de snelheid van de AV-geleiding en de plasmarenine activiteit verminderen. Door blokkade van de  $\beta_2$ -receptoren kan bisoprolol een lichte toename van de tonus van de gladde spieren veroorzaken.

#### Hydrochloorthiazide

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

Hydrochloorthiazide remt voornamelijk de terugresorptie van natrium in de distale tubulus, waarna mogelijk 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 beïnvloed. De calciumexcretie door de nieren wordt bij langdurige behandeling met hydrochloorthiazide verminderd, wat uiteindelijk leidt tot hypercalciëmie.

Bij hypertensieve patienten heeft hydrochloorthiazide een antihypertensief effect. Tot nu toe is het mechanisme niet voldoende opgehelderd. Ter discussie staat onder andere dat thiazidediuretica de tonus van de bloedvaten verminderd door een afname van de natriumconcentratie in de vaatwand en zo de respons op noradrenaline verminderd.

Hydrochloorthiazide is vrijwel ineffectief bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min en/of serumcreatinine hoger dan 1,8 mg/100 ml). Hydrochloorthiazide heeft een antidiuretisch 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 eigenschappen

### Bisoprolol

#### Absorptie

Na toediening wordt bisoprolol bijna volledig geabsorbeerd (> 90%). Maximaal 10% van de dosis wordt geïnactiveerd als gevolg van metabolisatie bij de eerste leverpassage (first-pass effect). De hoge absorptie snelheid en het kleine first-pass effect resulteren in een absolute biologische beschikbaarheid van 88%. Bisoprolol kan zowel op een lege maag als bij het ontbijt ingenomen worden zonder dat de absorptie verandert. De biologische beschikbaarheid is in beide gevallen hetzelfde. Maximale plasmaspiegels worden 1-3 uur na toediening bereikt.

#### Distributie

Bisoprolol bindt voor circa 30% aan plasma-eiwitten. De farmacokinetiek van bisoprolol wordt niet beïnvloed door pathofysiologische veranderingen in plasma-eiwitten, bijv.  $\alpha 1$ -glycoproteïnen. Aangezien bisoprolol slechts matig lipofiel is heeft bisoprolol een verdelingsvolume van  $226 \pm 11$  l/kg ( $x \pm SEM$ ) met een geringe binding aan plasma-eiwitten.

#### Biotransformatie en eliminatie

Bisoprolol wordt in gelijke mate via twee uitscheidingsroutes geëlimineerd: 50% wordt gemetaboliseerd door de lever tot inactieve metabolieten en vervolgens door de nieren uitgescheiden. De andere 50% wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden.

Bisoprolol wordt uit het plasma verwijderd met een halfwaardetijd van 10–12 uur.

Gezien de  $C_{max}$  en AUC van bisoprolol in steady-state, zijn het combinatieproduct met hydrochloorthiazide en het monoprodukt bio-equivalent.

### Hydrochloorthiazide

#### Absorptie

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

#### Distributie

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

#### Biotransformatie en eliminatie

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.

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

### **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 carcinogeniciteit). Zoals andere bètablokkers veroorzaakte bisoprolol in hoge doseringen bij dierproeven een toxisch effect bij het moederdier (verminderde voedselopname en gewichtsafname) en in het embryo en/of de foetus (verhoogd aantal late miskramen, verlaagd geboortegewicht, vertraagde lichamelijke ontwikkeling tot het eind van de zoogtijd). Er was echter geen bewijs dat bisoprolol of hydrochloorthiazide een teratogeen effect hebben. Na gelijktijdige toediening van de twee actieve bestanddelen werd geen verhoogde toxiciteit waargenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Calciumwaterstoffosfaat, watervrij  
Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Hypromellose  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal watervrij silica  
Gepregelatineerd zetmeel  
Titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

De tabletten zijn verpakt in PVC/ACLAR/ALU blisterverpakkingen of ALU/ALU blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 5/12,5 mg, filmomhulde tabletten - RVG 100073.  
Bisoprololhemifumaraat/Hydrochloorthiazide Sandoz 10/25 mg, filmomhulde tabletten - RVG 100074.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 februari 2010  
Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2013

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 26 maart 2022