

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg, filmomhulde tabletten

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 10/25 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5/12,5 mg filmomhulde tablet bevat:

5 mg bisoprololfumaraat

12,5 mg hydrochloorthiazide

Elke 10/25 mg filmomhulde tablet bevat:

10 mg bisoprololfumaraat

25 mg hydrochloorthiazide

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat:

29.3 mg lactose (watervrij)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet. Diameter: 7,6 mm.

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg filmomhulde tablet:

Een roze-grijze, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet met de inscriptie 'BH4' over 'M' aan de ene kant en een breukstreep aan de andere zijde van de tablet.

5/12,5 mg filmomhulde tablet: De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 10/25 mg filmomhulde tablet:

Een roodachtig-grijze, filmomhulde, ronde, biconvexe tablet met de inscriptie 'BH5' over 'M' aan de ene kant en een breukstreep aan de andere zijde van de tablet.

10/25 mg filmomhulde tablet: de tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie

De vaste dosiscombinatie van Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide 5/12,5 mg of Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide 10/25 mg is bedoeld voor patiënten van wie de bloeddruk niet adequaat kan worden gecontroleerd met behulp van bisoprolol of hydrochloorthiazide alleen.

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg of Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 10/25 mg filmomhulde tabletten is alleen bedoeld voor volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Individuele dosistitratie met afzonderlijke componenten wordt aanbevolen. Indien klinisch relevant, dan kan een directe overstap gemaakt worden van monotherapie naar de vaste combinatie.

De aanbevolen dosis is 5 mg bisoprolol en 12,5 mg hydrochloorthiazide eenmaal daags (gelijk aan één Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg tablet of een halve Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 10/25 mg tablet).

Als de bloeddruk niet voldoende verlaagd is, dan kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg bisoprolol en 25 mg hydrochloorthiazide eenmaal daags (gelijk aan twee Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg tabletten of één Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 10/25 mg tablet).

Speciale populaties

Patiënten met nierstoornissen

Bij milde tot matige vermindering van de nierfunctie is de eliminatie van de hydrochloorthiazide van Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg en 10/25 mg filmomhulde tabletten verlaagd, zodat het de voorkeur kan hebben om de lagere dosis (Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg filmomhulde tabletten) te geven (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Ouderen

Een aanpassing van de dosering is doorgaans niet nodig (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Omdat er geen pediatrische ervaring is met Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan, wordt het gebruik hiervan niet aanbevolen bij kinderen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten dienen te worden ingenomen tijdens het ontbijt. Ze moeten in z'n geheel (niet kauwen) met wat vloeistof ingenomen worden.

Er is geen beperking aan de duur van de periode waarin dit middel kan worden gebruikt. Dit is afhankelijk van het type en de ernst van de ziekte.

Na een langdurige behandeling dient de dosering van Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg en 10/25 mg filmomhulde tabletten geleidelijk te worden verlaagd (dosering dient gehalveerd te worden in de loop van 7-10 dagen) - in het bijzonder bij patiënten met ischemische hartziekte - abrupt stoppen met de behandeling kan leiden tot een acute verslechtering van de toestand van de patiënt (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg en 10/25 mg filmomhulde tabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, andere thiaziden, sulfonamiden of voor een van de andere vermelde hulpstoffen in rubriek 6.1.

- Acut hartfalen of gedurende episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij intraveneus inotrope therapie vereist is.
- Cardiogene shock.
- Tweede- of derdegraads AV-blok (zonder een pacemaker).
- Sick-sinus syndroom.
- Sino-atriale blok.
- Symptomatische bradycardie bij minder dan 60 slagen per minuut bij aanvang van de behandeling.
- Ernstig astma bronchiale of ernstige chronische obstructieve longziekte.
- Ernstige vormen van perifere arteriële occlusieve ziekte of ernstige vormen van het syndroom van Raynaud.
- Onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4).
- Metabole acidose.
- Een ernstig verminderde nierfunctie met oligurie of anurie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min en/of serumcreatinine meer dan 1,8 mg/100 ml).
- Acute glomerulonefritis.
- Een ernstig verminderde leverfunctie, met inbegrip van de lever pre-coma en coma.
- Refractaire hypokaliëmie.
- Het geven van borstvoeding.
- Ernstige Hyponatriëmie.
- Hypercalciëmie.
- Jicht.
- Gelijktijdig gebruik van floctafenine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met bisoprolol moet niet abrupt gestopt worden tenzij dit duidelijk aangegeven is, omdat het abrupt stoppen van 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 voor meer informatie.

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).

Hydrochloorthiazide

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 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.

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met:

- Bijkomend hartfalen (bij patiënten met bijkomende stabiel chronisch hartfalen moet de behandeling met alleen bisoprolol worden gestart naar aanleiding van de aanbevolen dosistitratie fase).
- Bronchospasmen (bronchiale astma, obstructieve luchtwegaandoeningen).
- Gelijktijdige behandeling met inhalatie-anesthetica.
- Diabetes mellitus met grote schommelingen in bloedglucosewaarden; symptomen van hypoglykemie kunnen worden gemaskeerd.
- Streng vasten en ernstige fysieke belasting (in verband met mogelijke ernstige hypoglykemische condities).
- Voortgaande desensibilisatie therapie.
- Eerste graad AV-blok.
- Prinzmetal-angina. Er zijn gevallen van coronaire vaatspasmen waargenomen. Ondanks de hoge bèta1-selectiviteit kunnen angina-aanvallen niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina.
- Perifere arteriële occlusieve aandoeningen. Verergering van de symptomen kunnen vooral bij het starten van de therapie optreden.
- Hypovolemie.
- Verminderde leverfunctie.
- Milde tot matige nierfunctiestoornissen.

Hoewel cardioselectieve bètablokkers (bèta 1) minder effect kunnen hebben op de longfunctie dan niet-selectieve bètablokkers, moeten deze zoals alle bètablokkers vermeden worden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er zeer overtuigende klinische redenen zijn voor hun gebruik (zie rubriek 4.3). Als dergelijke redenen gelden, mag Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan gebruikt worden, zij het met de nodige voorzichtigheid. Bij bronchiale astma of andere chronische obstructieve longziekten die symptomen kunnen veroorzaken, wordt gelijktijdige bronchodilaterende therapie aanbevolen. Soms kan een toename van de luchtwegweerstand bij patiënten met astma voorkomen, dus dan moet de dosis β_2 -stimulantia worden verhoogd.

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

Hypokaliëmie faciliteert de ontwikkeling van ernstige ritmestoornissen, in het bijzonder torsades de pointes, die fataal kunnen zijn. Metabole alkalose kan verergeren als gevolg van vocht- en elektrolytenonbalans.

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

Opmerking:

Tijdens een behandeling met Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 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.

Volledig profijt van thiazidediuretica kan alleen worden afgeleid als de nierfunctie normaal of bijna normaal is (serumcreatinine lager dan 220 micromol/l bij volwassenen). Deze tijdelijk functionele

nierinsufficiëntie is niet relevant bij patiënten met een normale nierfunctie, maar kan verergeren bij een reeds bestaande nierinsufficiëntie.

Strikte naleving van alle contra-indicaties is absoluut noodzakelijk bij ouderen. Oudere patiënten dienen te starten met een lage dosis en met een zorgvuldige controle.

Bij patiënten met hyperurikemie kan het risico op aanvallen van jicht worden verhoogd. De dosering moet worden aangepast op basis van plasma-urinezuur concentraties.

Net als bij andere bèta-blokkers, kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties verhogen. Dit geldt ook voor desensibilisatietherapie. Epinefrine behandeling geeft niet altijd het verwachte therapeutische effect.

Aan patiënten met psoriasis of met een voorgeschiedenis van psoriasis mogen alleen bèta-blokkers (bijvoorbeeld bisoprolol) worden gegeven na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

Bij patiënten met feochromocytoom moeten beta-blokkers (bijvoorbeeld bisoprolol) pas worden toegediend na alfa-receptor blokkade.

De behandeling met bètablokkers (bijvoorbeeld bisoprolol) kan de symptomen van thyreotoxicose maskeren.

Gevallen van acute cholecystitis zijn gemeld bij patiënten met cholelithiasis.

Bisoprolol kan het traanvocht verminderen. Draggers van contactlenzen dienen hiervoor te worden gewaarschuwd.

Algemene anesthesie

Bij patiënten die een algehele narcose ondergaan vermindert bèta-blokkade de incidentie van aritmieën en myocardiale ischemie tijdens inductie en intubatie en de postoperatieve periode. Het wordt aanbevolen dat de handhaving van de beta-blokkade perioperatief worden voortgezet. De anesthesist moet op de hoogte zijn van de beta-blokkade voor de mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen, wat resulteert in bradyaritmieën, verzwakking van de reflex tachycardie en de verminderde reflexmogelijkheid om te compenseren voor bloedverlies. Als het nodig wordt geacht dat de beta-blokker wordt gestopt voorafgaand aan de chirurgie, dient dit geleidelijk te worden gedaan en afgerond te zijn ongeveer 48 uur voor anesthesie.

Lichtgevoeligheid

Zelden zijn lichtgevoelige reacties op thiazidediuretica opgetreden (zie rubriek 4.8). Als fotosensibiliteitsreacties optreden, wordt het aanbevolen om blootgestelde delen te beschermen tegen de zon of aan kunstmatig UV-A licht. In ernstige gevallen kan het nodig zijn om de behandeling te stoppen.

Serum elektrolyten

Tijdens een langdurige behandeling met Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg en 10/25 mg wordt het aanbevolen om serum elektrolyten (vooral kalium, natrium en calcium), creatinine en ureum, serum lipiden (cholesterol en triglyceriden), urinezuur en bloedglucose te bepalen.

Lactose

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemene informatie

De werking van bepaalde geneesmiddelen kan worden beïnvloed als gevolg van schommelingen in de serumconcentratie van kalium.

Gecontra-indiceerde combinaties:

- Floctafenine: In geval van floctafenine-geïnduceerde shock of hypotensie, zouden beta-blokkers de cardiovasculaire compensatie reacties verminderen (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen combinaties:

- Calciumantagonisten van het verapamil- en het diltiazem-type: negatieve invloed op de contractiliteit en de atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die met beta-blokkers worden behandeld kan leiden tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok.
- Centraal werkende antihypertensiva zoals clonidine en andere (bijvoorbeeld methyldopa, moxonidine, reserpine). Het gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva met bisoprolol kan de centrale sympathische tonus verlagen en daarmee een additieve vermindering van de hartslag en het hartminuutvolume, evenals vasodilatatie/hypotensie veroorzaken. Abrupt staken, met name voorafgaand aan het stoppen van de bèta-blokker, kan het risico op "rebound hypertensie" verhogen.
- Lithium: Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg en 10/25 mg filmomhulde tabletten kunnen de cardiotoxiciteit en neurotoxische effecten van lithium versterken door middel van een verlaagde lithium excretie.

Combinaties die met voorzichtigheid moeten worden gebruikt:

- Niet-antiarrhythmica wat kan leiden tot torsades de pointes (bijvoorbeeld astemizol, intraveneus erytromycine, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine en vincamine). Hypokaliëmie kan het risico van torsades de pointes tachycardie verhogen. In geval van hypokaliëmie moeten geneesmiddelen gebruikt worden die niet leiden tot torsades de pointes.
- Calciumantagonisten van het type dihydropyridine (bijvoorbeeld nifedipine, amlodipine): Gelijktijdig gebruik kan het risico op hypotensie verhogen, en een toename van het risico van een verdere verslechtering van de ventriculaire pompfunctie 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-remmers (bijvoorbeeld captopril, enalapril), angiotensine II-antagonisten: risico van een significante daling van de bloeddruk en/of acuut nierfalen bij aanvang van de ACE-remmer therapie bij patiënten met reeds bestaande natriumdepletie (vooral bij patiënten met nierarteriestenose). Als eerdere behandeling met diuretica natriumdepletie als gevolg had, dan dient het gebruik van het diureticum 3 dagen voor start van de behandeling met een ACE-remmer (of angiotensine-II-antagonist) gestopt te worden of start de behandeling met een ACE-remmer (of angiotensine-II-antagonist) met een lage dosis die geleidelijk wordt verhoogd.

- Klasse I anti-aritmica (bijvoorbeeld disopyramide, kinidine, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt en het negatieve inotrope effect kan toenemen.
- Klasse III anti-aritmica (bijvoorbeeld amiodaron): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt.
- Anti-aritmica die kunnen leiden tot torsades de pointes: klasse IA stoffen (kinidine, disopyramide) en klasse III (amiodaron en sotalol). Hypokaliëmie kan het optreden van torsades de pointes`vergemakkelijken. Hypokaliëmie moet worden vermeden en zo nodig gecorrigeerd worden. Het QT interval dient in de gaten te worden gehouden. In het geval van torsades de pointes moeten er geen anti-aritmica gegeven worden (pacemaker therapie).
- Niet-antiaritmica die kunnen leiden tot torsades de pointes: Hypokaliëmie kan het optreden van torsades de pointes vergemakkelijken.
- Parasympathicomimetica (inclusief tacrine): Gelijktijdig gebruik kan atrio-ventriculaire geleidingstijd en het risico van bradycardie toenemen.
- Uitwendig gebruik van bèta-blokkers (bijvoorbeeld bij oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kunnen de systemische effecten van bisoprolol versterken.
- Insuline en orale antidiabetica: Verhoging van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkade van beta-adrenoreceptoren kan de symptomen van hypoglykemie maskeren.
- Anaesthetica: Vermindering van de reflex tachycardie en toename van het risico op hypotensie (zie rubriek 4.4).
- Digitalis glycosiden: Verhoging van de atrioventriculaire geleiding, verlaging van de hartfrequentie. Als hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie ontwikkeld tijdens de behandeling met Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg en 10/25 mg, dan kan myocardium een verhoogde gevoeligheid voor hartglycosiden vertonen, wat leidt tot een verhoogd effect en bijwerkingen van de glycosiden.
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): NSAID's kunnen het hypotensieve effect verlagen. Bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen, kan de gelijktijdige toediening van NSAID's leiden tot acuut nierfalen.
- Beta-sympathicomimetica: Combinatie met bisoprolol kan het effect van beide middelen reduceren. Bij de behandeling van allergische reacties kan een hogere dosis van epinefrine nodig zijn.
- Sympathicomimetica die zowel alfa- als beta-adrenoceptoren activeren (bijvoorbeeld adrenaline en noradrenaline): Combinatie met bisoprolol kan leiden tot verhoging van de bloeddruk en een versterkt claudicatio intermittens. Dergelijke interacties worden meestal geassocieerd met niet-selectieve beta-blokkers.
- Tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines en andere antihypertensiva: versterkt antihypertensieve effect.
- Het effect van urinezuur-verlagende middelen kan lager worden bij gelijktijdige toediening van Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg en 10/25 mg.

- Geneesmiddelen die het kaliumgehalte kunnen verlagen (glucocorticoïden, ACTH, carbenoxolon, amfotericine B, furosemide of laxantia): Kan leiden tot verhoogde kalium verlies.
- Methyldopa: Hemolyse door de vorming van antilichamen tegen hydrochloorthiazide is beschreven in geïsoleerde gevallen.
- Colestyramine, colestipol: vermindert de absorptie van de hydrochloorthiazide component van Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan.

Combinaties die overwogen dienen te worden:

- *Corticosteroiden*: Verminderd antihypertensief effect.
- *Mefloquine*: verhoogd risico op bradycardie.
- *Cimetidine*: Het effect van bisoprolol/hydrochloorthiazide kan worden verhoogd door cimetidine.
- *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. In het algemeen, beta-blokkers verminderen de doorbloeding van de placenta, wat in verband gebracht wordt met groeivertraging, intra-uteriene dood, abortus of voortijdige bevalling. Bijwerkingen (bijvoorbeeld hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en het pasgeboren kind. Als behandeling met beta-blokkers noodzakelijk is hebben beta₁-selectieve adrenoceptor blokkers de voorkeur.

Hydrochlorothiazide:

Er is weinig ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Proefdierstudies zijn ontoereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik tijdens het tweede en derde trimester foeto-placentaire perfusie omvatten en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken 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 zonder gunstig effect op het verloop van de ziekte.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in zeldzame situaties waar geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan moet niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven. Bisoprolol fumarate 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 niet-klinische data beschikbaar met hydrochloorthiazide en bisoprolol. 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.

Zoals ook het geval is met andere geneesmiddelen voor de behandeling van hypertensie, hebben klinische rapporten gesuggereerd dat hydrochloorthiazide en bisoprolol soms impotentie kunnen veroorzaken bij mannen.

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

In het algemeen hebben Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg en 10/25 mg geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het bedienen van machines. Echter, afhankelijk van de individuele respons van de patiënt op de behandeling kan het vermogen om een voertuig of machines te bedienen zijn verminderd. Dit moet in het bijzonder in de gaten worden gehouden aan het begin van de behandeling, bij verandering van medicatie of in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd:

Zeervaa	(≥1/10)
Vaa	(≥1/100 tot <1/10)
Soms	(≥1/1.000 tot <1/100)
Zelden	(≥1/10.000 tot <1/1.000)
Zeervelden	(<1/10.000)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: Leukopenie, trombocytopenie.

Zeervelden: Agranulocytose.

Voedings- en stofwisselingstoornissen:

Vaa: Verhoogde triglyceriden-en cholesterolgehalte, hyperglykemie, hyperurikemie, stoornissen van vocht- en elektrolytenbalans (met name hypokaliëmie en hyponatriëmie, ook hypomagnesiëmie en hypochloremie en hypercalciëmie).

Soms: Verlies van eetlust.

Zeervelden: Metabole alkalose.

Psychische aandoeningen:

Soms: Slaapstoornissen, depressie.

Zelden: Nachtmerries, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaa: Duizeligheid*, hoofdpijn*.

Oogaandoeningen:

Zelden: Verminderd traanvocht (hier moet rekening mee worden gehouden als de patiënt gebruik maakt van contactlenzen), visuele stoornissen.

Zeer zelden: Conjunctivitis.

Niet bekend: Choroïdale effusie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: Gehoorstoornissen.

Hartaandoeningen:

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

Bloedvataandoeningen:

Vaak: Koud gevoel of gevoelloosheid in de extremiteiten.

Soms: Orthostatische hypotensie.

Zelden: Syncope.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: Bronchospasmen bij patiënten met bronchiale astma of een voorgeschiedenis van obstructieve luchtwegaandoeningen.

Zelden: Allergische rhinitis.

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

Niet bekend: Interstitiële longaandoeningen.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: Gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid, braken, diarree, obstipatie.

Soms: Buikklachten, toename amylasen, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: Overgevoelighedsreacties zoals jeuk, opvliegers, huiduitslag, fotodermatitis, purpura, urticaria.

Zeer zelden: Alopecia, lupus erythematoses. Beta-blokkers kunnen psoriasis teweegbrengen of verergeren of kunnen psoriasis-achtige uitslag induceren.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: Spierzwakte, spierkrampen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: Glucosurie.

Soms: Reversibele toename in serum creatinine en ureum.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: erectiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: Vermoeidheid*.

Soms: Asthenie.

Zeer zelden: Pijn op de borst.

* Deze symptomen komen vooral voor in het begin van de behandeling. Ze zijn over het algemeen mild en verdwijnen meestal binnen 1 tot 2 weken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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).

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest voorkomende tekenen die te verwachten zijn bij een overdosering van een bètablokker zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie en saltatorische geleiding stoornissen in het ECG.. Er is een grote interindividuele variatie in gevoeligheid voor een enkele hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig.

Het klinische beeld acute of chronische overdosis hydrochloorthiazide wordt gekenmerkt door de mate van het verlies van vocht en elektrolyten. De meest voorkomende symptomen zijn duizeligheid, misselijkheid, slaperigheid, hypovolemie, hypotensie, hypokaliëmie.

Behandeling

In het algemeen, indien een overdosering optreedt wordt het aanbevolen om de behandeling met Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan te staken en wordt ondersteunende en symptomatische behandeling aanbevolen.

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 β -mimetische geneesmiddelen.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Antihypertensivum.

Farmacotherapeutische groep: combinatie van een selectieve β_1 beta-blokker en een thiazide diureticum.

ATC-code: C07BB07

BISOPROLOL

Bisoprolol is een bèta-blokker met een tussenpositie ten aanzien van lipophilia/hydrophilia. Bisoprolol heeft een uitgesproken β_1 -selectiviteit (cardioselectiviteit) zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) en zonder klinisch relevante membraan-stabiliserend effect.

Afhankelijk van het niveau van de sympathische tonus, vermindert het middel de hartfrequentie en de contractiliteit, de snelheid van de AV-geleiding en plasma renine activiteit. Door remming van β_2 -receptoren kan bisoprolol een lichte toename van de tonus van gladde spieren veroorzaken.

HYDROCHLOORTHIAZIDE

Hydrochloorthiazide is een benzothiadiazine derivaat dat in de eerste plaats aanvullende uitscheiding van elektrolyten veroorzaakt en in de tweede plaats verlengt het de diurese als gevolg van osmotisch gebonden water.

Hydrochloorthiazide remt natrium absorptie overwegend in de distale tubulus met een maximaal mogelijke uitscheiding van circa 15% van de glomerulair gefiltreerd natrium. De mate van chloride-excretie komt overeen met de natriumexcretie.

Door hydrochloorthiazide, neemt de kaliumuitscheiding ook toe, hetgeen hoofdzakelijk wordt bepaald door kaliumsecretie in de distale tubulus en in de tubuli (meer uitwisseling tussen natrium en kalium ionen). Als gevolg van acidose of alkalose, wordt de saluretische of diuretische effect van hydrochloorthiazide niet significant beïnvloed.

De glomerulaire filtratiesnelheid wordt aanvankelijk in mindere mate beïnvloed. Tijdens een langdurige behandeling met hydrochloorthiazide wordt de calcium excretie via de nieren verminderd, wat tot hypercalciëmie kan resulteren.

Bij patiënten met hypertensie heeft hydrochloorthiazide een bloeddrukverlagend effect. Het mechanisme is tot nu toe niet voldoende duidelijk. Het vasotonus-verlagend effect van thiazidediuretica als gevolg van daling van de natriumconcentratie in de vaatwand en dus lagere gevoeligheid voor noradrenaline wordt beschreven.

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

Biobeschikbaarheid

Bisoprolol komt voor circa 90% biobeschikbaar vanuit filmomhulde tabletten.

Absorptie

Na inname wordt Bisoprolol vrijwel volledig (> 90%) geabsorbeerd. Maximale plasmaspiegels worden bereikt 1-3 uur na toediening. In de eerste leverpassage ('first-pass effect') wordt maximaal 10% van de dosis geïnactiveerd door metabolisme. Hoge absorptiesnelheid en een klein 'first-pass-

effect' leiden tot een absolute biologische beschikbaarheid van 88%. Bisoprolol kan worden ingenomen op een lege maag en tijdens het ontbijt zonder enige verandering in het absorptiegedrag. De systemische beschikbaarheid van bisoprolol is in beide gevallen hetzelfde.

Distributie

Bisoprolol bindt voor circa 30% aan plasma-eiwitten. Interacties met andere geneesmiddelen in de zin van verdringing van plasma-eiwitbinding zal dus niet optreden. De farmacokinetiek van bisoprolol zijn ongevoelig voor pathofysiologische veranderingen van plasma-eiwitten, bijvoorbeeld bij verhoogde zuur alpha1-glycoproteïnen.

Omdat het slechts een matig lipofiele stof is, toont bisoprolol een medium verdelingsvolume in lage plasma-eiwitbinding. De exacte bepaling na intraveneuze toediening is 226 ± 11 l ($x \pm S.E.M.$).

Eliminatie

Bisoprolol wordt geëlimineerd uit plasma met een halfwaardetijd van 10-12 uur. Bisoprolol wordt uit het plasma geëlimineerd via twee equi-effectieve klaringswegen, de helft wordt gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten in de lever en de andere helft via renale excretie als onveranderde stof.

HYDROCHLOORTHIAZIDE

Absorptie

Na orale toediening wordt hydrochloorthiazide geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal voor circa 80%. Maximale plasmaspiegels worden gewoonlijk bereikt na 2-5 uur. De systemische beschikbaarheid is $71 \pm 15\%$.

Distributie

Plasma-eiwitbinding van hydrochloorthiazide is 64%; het relatieve distributievolume is 0,5-1,1 l/kg.

Eliminatie

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

Het diuretische effect wordt binnen 1-2 uur gezien. Het diuretische effect houdt afhankelijk van de dosis 10-12 uur aan en het antihypertensieve effect wordt gedurende 24 uur gehandhaafd.

De eliminatie halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is verhoogd bij een verminderde nierfunctie en is circa 20 uur bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de standaard tests van preklinische toxiciteit (onderzoek naar chronische toxiciteit, mutageen potentieel, genotoxisch potentieel en carcinogeen potentieel) werd gevonden dat bisoprolol en hydrochloorthiazide geen specifiek risico hebben voor de mens. Evenals bij andere bèta-blokkers, veroorzaakte hoge doses van bisoprolol ook toxische effecten bij de maternale dieren (verminderde voeding en verlies van lichaamsgewicht) en het embryo/foetus (toegenomen risico op late abortus, verminderde gewicht bij de geboorte, vertraging van fysieke ontwikkeling tot het einde van de lactatieperiode). Er was echter geen bewijs dat ofwel bisoprolol of hydrochloorthiazide een teratogeen potentieel had. Er werd geen verhoogde toxiciteit gezien wanneer beide werkzame stoffen gelijktijdig gebruikt werden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg, filmomhulde tablet:

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose (E460)

Lactose (watervrij)

Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)

Colloïdaal watervrij silica (E551)

Magnesiumstearaat

Natriumlaurylsulfaat

Natriumcroscarmellose (E468)

IJzeroxide rood (E172)

Filmomhulling:

Titaandioxide (E171)

Polydextrose FCC (E1200)

Hypromellose (E464)

Macrogol

IJzeroxide zwart (E172)

IJzeroxide rood (E172)

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 10/25 mg, filmomhulde tablet:

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose (E460)

Lactose (watervrij)

Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)

Colloïdaal watervrij silica (E551)

Magnesiumstearaat

Natriumlaurylsulfaat

Natriumcroscarmellose (E468)

IJzeroxide rood (E172)

Filmomhulling:

Titaandioxide (E171)

Polydextrose FCC (E1200)

Hypromellose (E464)

Macrogol

IJzeroxide zwart (E172)

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking en fles: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Fles: gebruik binnen 30 dagen na openen. Eenmaal geopend dient de fles zorgvuldig gesloten te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen bestaande uit OPA/AL/PVC-film aan de ene kant en hard getemperde aluminiumfolie bedekt met hitteverzegelingslak aan de andere kant. Blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen doosjes die 10, 28, 30, 50, 56, 84, 98 of 100 tabletten bevatten, of in kalenderverpakkingen van 56 of 84 tabletten.

Witte gekleurde high-density polyethyleen (HDPE) fles met witte ondoorzichtige polypropyleen (PP) schroefdop verpakt in een kartonnen doos met 100 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 5/12,5 mg, filmomhulde tabletten: RVG 108393

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide Mylan 10/25 mg, filmomhulde tabletten: RVG 108395

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 2012

Hernieuwing van de vergunning: 18 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 10 december 2021.