

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg, één tablet bevat 10 mg bisoprololfumaraat en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg: rode, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met tweezijdige deelstreep en eenzijdig de opdruk "B-H" en "10-25".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie die onvoldoende heeft gereageerd op behandeling van een β -sympatholyticum of diureticum alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg

Oraal.

Volwassenen

Eenmaal daags 1 tablet.

Ouderen

Zie onder *Volwassenen*.

Kinderen

Bij kinderen is nog geen ervaring opgedaan met toediening van bisoprolol. Het gebruik van Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide tabletten bij kinderen wordt daarom niet aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

Bij milde tot matige nierinsufficiëntie is de eliminatie van de hydrochloorthiazidecomponent van Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg verminderd. Indien nodig dient de voorkeur gegeven te worden aan een lagere doseringscombinatie bisoprolol/hydrochloorthiazide 5/12,5 mg.

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-2

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, andere thiazides, sulfonamides of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Acut hartfalen of tijdens gedecompenseerd hartfalen waarbij intraveneuze inotrope behandeling nodig is.
- cardiogene shock.
- Sino-atriaal block.
- Tweede en derde graads AV-block.
- Sick-sinussyndroom.
- Bradycardie (hartfrequentie < 50 bpm).
- Acut myocardinfarct.
- Ernstige astma bronchiale of ernstige chronische obstructieve respiratoire aandoening.
- Vergevoerde stadia van perifere vasculaire aandoeningen of het syndroom van Raynaud.
- Onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4).
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring < 30 ml/min.
- Therapieresistente hypokaliëmie.
- Ernstige hyponatriëmie.
- Hypercalciëmie.
- Metabole acidose.
- Jicht.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met ischemische hartziekten dient de behandeling niet abrupt gestaakt te worden, tenzij duidelijk noodzakelijk, aangezien abrupt stoppen met bisoprolol kan leiden tot acute verslechtering van de conditie van de patiënt.

Voorzichtigheid is geboden bij behandeling met Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg van patiënten met:

- Hartfalen.
- Diabetes mellitus met grote fluctuaties in bloedglucose; symptomen van hypoglykemie (en tachycardie in het bijzonder) kunnen gemaskeerd worden en hydrochloorthiazide kan de glucosetolerantie verder verstoren.
- Streng vasten.
- Eerste graads AV-block.
- Prinzmetal-angina.
- Perifere vasculaire aandoeningen; vooral aan het begin van de behandeling kunnen klachten verergeren.
- Hypovolemie.
- Leverfunctiestoornis.

Net als andere bètablokkers kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties verhogen. Behandeling met adrenaline geeft niet altijd het verwachte therapeutische effect.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-3

Alhoewel bisoprolol een hoogselectieve β_1 -receptorblokkeerder is, dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen, bronchiale astma of bij het familiair voorkomen van astma. Bij sommige astmapatiënten kan de weerstand in de luchtwegen zijn verhoogd als gevolg van de behandeling met bisoprolol. Staken van de therapie moet dan worden overwogen. In een dergelijke situatie dient de laagst werkzame dosering te worden gebruikt, eventueel in combinatie met een bronchusverwijdend middel (bèta-2 agonist).

Als lichtovergevoeligheidsreacties 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.

Bij patiënten met hyperurikemie, kan het risico op een jichtaanval verhoogd zijn.

Langdurige continue toediening van 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 Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg moeten de serumelektrolyten (vooral kalium, natrium en calcium), creatinine en ureum, serumlipiden (cholesterol en triglyceriden), urinezuur en bloedsuiker regelmatig gecontroleerd worden.

Aangezien de werking van het hart onder narcose beïnvloed kan worden, dient de anesthesist van tevoren over het gebruik van bisoprolol te worden ingelicht. In geval van ernstige ischemische hartziekten dienen de voor- en nadelen van voortzetting van de behandeling zorgvuldig geëvalueerd te worden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van vluchtige anaesthetica vanwege een versterking van het hypotensieve effect. Als het nodig zou zijn om de behandeling met een blokker te staken voorafgaand aan chirurgie, dan dient dit geleidelijk te worden gedaan en 48 uur voor anesthesie volledig te zijn beëindigd.

Bij feochromocytoom dient bisoprolol slechts na α -blokkade te worden gegeven.

Bètablokkers kunnen adrenerge symptomen van thyreotoxicose maskeren.

Hydrochloorthiazide kan aanleiding geven tot een verhoogde gevoeligheid voor geneesmiddelen uit de groep van de tubocurarienen.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-4

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder andere het acute optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en doen zich meestal voor binnen uren tot weken na de start met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de geneesmiddelinname. Directe medische of chirurgische behandelingen kunnen worden overwogen als de intra-oculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kunnen onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn.

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 CF 10/25 mg 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

Combinaties die afgeraden worden

Lithium: Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg kan de cardiotoxische en neurotoxische effecten van lithium versterken doordat de excretie van lithium verminderd wordt.

Calciumantagonisten van het type verapamil en 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 atrioventriculaire blok.

Centraal werkende antihypertensiva: **gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan leiden tot een verdere daling van de hartslag en hartslagvolume en vasodilatatie. Abrupt stoppen kan het risico op "rebound hypertensie" vergroten.**

Clonidine: gelijktijdige toediening van clonidine kan leiden tot een aanzienlijke daling van zowel de hartfrequentie als de bloeddruk. Bij gelijktijdig gebruik van clonidine, mag clonidine pas gestaakt worden nadat de behandeling met bisoprololfumaraat/hydrochloorthiazide reeds gedurende enige dagen onderbroken is.

Combinatie die met voorzichtigheid moeten worden gebruikt

Calciumantagonisten van het type dihydropyridine (bijvoorbeeld 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 die een bloeddrukverlagend effect hebben, kan het risico op hypotensie verhogen.

ACE-remmers (bijvoorbeeld captopril, enalapril), angiotensine II antagonist: zeer sterke bloeddrukdaling en/of acuut nierfalen is mogelijk aan het begin van de behandeling bij patiënten met pre-existente natriumdepletie (met name bij patiënt met nierarteriestenose).

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-5

Indien eerdere diuretische therapie leidde tot natriumdepletie dan dient deze diuretische therapie 3 dagen voor aanvang van de therapie met de ACE-remmer te worden gestopt of de therapie met de ACE-remmer dient met een lage dosis geïnitieerd te worden.

Klasse I anti-aritmica (bijvoorbeeld disopyramide, kinidine): het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd en het negatief inotrope effect kunnen versterkt worden.

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

Anti-aritmica kunnen torsade de pointes induceren: hypokaliëmie kan het optreden van torsade de pointes faciliteren.

Niet-anti-aritmische middelen die torsade de pointes kunnen induceren: hypokaliëmie kan het optreden van torsade de pointes faciliteren.

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

Andere bètablokkers, inclusief die in oogdruppels (bijvoorbeeld oogdruppels voor de behandeling van glaucoom), hebben een additief effect.

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

Anesthetica: vermindering van reflextachycardie en verhoogde kans op hypotensie.

Digitalisglycosiden: verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd. Als hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie ontstaat tijdens de behandeling met Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg kan het myocard gevoeliger zijn voor hartglycosiden en hun effecten. Daardoor kunnen de bijwerkingen versterkt worden.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs): verminderde bloeddrukverlagende werking.

Gelijktijdig gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen, kan leiden tot acuut nierfalen.

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

Sympathomimetica die zowel bèta- als alfa-adrenoreceptoren activeren: combinatie met bisoprolol kan leiden tot toename van de bloeddruk. Dergelijke interactie worden waarschijnlijker geacht bij niet-selectieve bètablokkers.

Kalium afdrijvende geneesmiddelen kunnen leiden tot toegenomen kalium verlies.

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

De effecten van urinezuur verlagende middelen kunnen verminderd zijn bij gelijktijdige toediening van Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg.

Cholestyramine, colestipol: vermindering van de opname van de hydrochloorthiazide component van Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg.

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-6

Reserpine, α -methyldopa: kan leiden tot een aanzienlijke daling van zowel de hartfrequentie als de bloeddruk.

Het effect van curarehoudende spierverslappende middelen kan versterkt of verlengd worden als deze tegelijk met Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg worden gebruikt.

Combinaties die overwogen moeten worden

Mefloquine: verhoogde kans op bradycardie.

Corticosteroiden: verminderd anti-hypertensief effect.

Bij gelijktijdig gebruik van bisoprolol en rifampicine kan de eliminatiehalfwaardetijd van bisoprolol enigszins afnemen, alhoewel een dosisverhoging in het algemeen niet noodzakelijk blijkt. Gebruik van calciumzouten en vitamine D gelijktijdig met hydrochloorthiazide kan leiden tot hypercalciëmie.

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 adrenoceptorblokkers 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 zwangerschapsoedeem, 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

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiazides kunnen door sterke diuresis de melkproductie remmen. Het gebruik van Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg gebruikt wordt tijdens het geven van borstvoeding wordt een zo laag mogelijke dosering aanbevolen.

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

In het algemeen heeft Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen. Afhankelijk van de respons van

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-7

de individuele patiënt op de behandeling kan echter een effect op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen niet worden uitgesloten. Daar moet rekening mee worden gehouden, vooral bij de start van de behandeling, bij verandering van de medicatie of in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

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

Zeer vaak:	≥1/10
Vaak:	≥1/100, <1/10
Soms:	≥1/1.000, <1/100
Zelden:	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden:	<1/10.000, inclusief geïsoleerde gevallen
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

Zeer zelden: agranulocytose

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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

Soms: verlies van eetlust

Zeer zelden: metabole acidose

Psychiatrische aandoeningen

Soms: depressie, slaapproblemen

Zelden: nachtmerries, hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid*, hoofdpijn*

Oogaandoeningen

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

Zeer zelden: conjunctivitis

Niet bekend: choroïdale effusie, acute myopie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: gehoorstoornissen

Hartaandoeningen

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

Niet bekend: decompensatio cordis

Bloedvataandoeningen

Vaak: koud of verdoofd gevoel in de extremiteiten

Soms: (orthostatische) hypotensie

Niet bekend: verergering van claudicatio intermittens of de ziekte van Raynaud, necrotiserende vasculitis

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-8

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Zelden: allergische rhinitis

Zeer zelden: 'acute respiratory distress' syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: longoedeem (idiosyncrasie)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, constipatie

Soms: buikklachten, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis, geelzucht

Niet bekend: intrahepatische cholestase

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties (pruritus, flush, rash, fotosensibiliteit, purpura, urticaria)

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

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: spierzwakte en spierkramp

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid*

Soms: asthenie

Zeer zelden: pijn op de borst

Onderzoeken

Vaak: toegenomen triglyceriden en cholesterolspiegels, glucosurie

Soms: verhoogd amylase, reversibele toename van serum creatinine en ureum

Zelden: toename van leverenzymen (ASAT, ALAT)

Niet bekend: overmatige transpiratie

* Deze symptomen treden vooral op aan het begin van de behandeling. Ze zijn gewoonlijk 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).

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-9

4.9 Overdosering

De belangrijkste verschijnselen van een overdosering met een bètablokker zijn bradycardie, hypotensie, respiratoire insufficiëntie, bronchospasmen, acute cardiale insufficiëntie, hypoglykemie en coma. Er is een grote inter-individuele variatie in de gevoeligheid voor één enkele hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk erg gevoelig.

Het klinische beeld na acute of chronische overdosering van hydrochloorthiazide wordt gekenmerkt door de mate van vocht- en elektrolytenverlies. De meest vaak voorkomende verschijnselen zijn gastro-intestinale verschijnselen, polyurie of oligurie. Ten gevolge van ernstige hypokaliëmie: spierzwakte, vermoeidheid, concentratiestoornissen, sufheid, hartritmestoornissen, hypotensie, coma. Ten gevolge van acute hyponatriëmie: rusteloosheid, hoofdpijn, duizeligheid, pijn of krampen, spierschokken.

Na ingestie van een overdosering is opname op een bewakingsafdeling voor observatie van bloeddruk, hartritme en ademhaling geïndiceerd, temeer daar ernstige en levensbedreigende symptomen zich plotseling voor kunnen doen bij een tevoren ogenschijnlijk stabiele patiënt.

In het algemeen dient de behandeling met Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg gestopt te worden in het geval van een overdosis. Ondersteunende en symptomatische behandeling wordt aangeraden.

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

De behandeling van overdosering met bètablokkers is als volgt. Ter voorkoming van absorptie: braken of maagspoelen gevolgd door toediening van adsorberende kool en een laxans. Bij verminderd bewustzijn van de patiënt dient maagspoelen slechts plaats te vinden na intubatie, ter voorkoming van aspiratie.

Hypotensie en shock primair behandelen door middel van plasmavervangende middelen. Correctie van hypoxie (zuurstoftoediening per neuskap/sonde) alsmede vroegtijdige intubatie en mechanische beademing bij respiratoire insufficiëntie.

Bij bronchospasme kan een methylxanthine-derivaat intraveneus toegediend worden.

Bij een lage serum calcium concentratie kan toedienen van calciumionen worden overwogen ter bevordering van de contractiekracht van de hartspier. Insulten kunnen worden behandeld door middel van diazepam. Correctie van hypoglykemie. Hoewel atropine bij bradycardie veelvuldig is toegepast blijkt deze behandeling in de praktijk weinig effectief; het toedienen van in totaal meer dan 3 mg atropine (intraveneus) moet als zinloos worden beschouwd. Indien sprake is van een therapieresistente bradycardie of van een totaal hartblock, dient gebruik te worden gemaakt van een (externe) pacemaker, hoewel het te verwachten effect niet groot is. Voornamelijk op basis van individuele patiënten observaties kan de behandeling worden gevolgd door behandeling met glucagon (bolus dosis: 10 mg (iv), eventueel gevolgd door continue infusie van 1-10 mg/uur) en/of een β -receptor stimulator (iv): isoprenaline (starten 5 mcg/minuut) of dobutamine (starten: 5 mcg/kg/min). In het algemeen zullen hiervan zeer hoge doseringen noodzakelijk zijn (titreren op geleide van het klinische beeld). Een door de behandeling (vasodilatatie) geïnduceerde bloeddrukdaling kan worden ondervangen door de toediening van dopamine of noradrenaline.

In verband met hydrochloorthiazide moet men bedacht zijn op een hypokaliëmie. Zonodig kaliumsuppletie geven.

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-10

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve bètablokkers met thiaziden, ATC-code: C07BB07

Bisoprolol

Bisoprolol is een hoog cardioselectieve, β_1 -adrenoreceptor blokkerende stof zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit. Bisoprolol bezit nagenoeg equivalente lokaalanesthetische eigenschappen als propranolol.

Het werkingsmechanisme bij hypertensie is - net als bij andere bètablokkerende stoffen - nog niet geheel duidelijk, maar wel is bekend dat bisoprolol het hartminuutvolume vermindert en een daling van de plasma-renine activiteit veroorzaakt.

Bij patiënten met angina pectoris veroorzaakt blokkade van de β_1 -receptoren in het hart een vermindering van de zuurstofbehoefte van het hart, dankzij een afgenomen hartactiviteit. Hierdoor is bisoprolol effectief bij de behandeling van symptomen van angina pectoris.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum met een antihypertensieve werking. Het diuretisch effect komt tot stand door remming van de terugresorptie van natrium in de distale tubulus, met als gevolg een versterkte natriurese, gepaard gaande met een toegenomen uitscheiding van water, chloride en tevens kaliumionen. De renale uitscheiding van magnesiumionen neemt afhankelijk van de dosis toe, de uitscheiding van calciumionen met de urine neemt af.

De combinatie van een bètablokker en een thiazidediureticum is effectief gebleken bij de behandeling van milde tot matige hypertensie en heeft een grotere therapeutische effectiviteit dan beide componenten afzonderlijk.

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 (≥ 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

Bisoprolol wordt vrijwel volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De passage van de bloed-hersenbarrière is gezien de (gedeeltelijk) lipofiele eigenschappen van het werkzame bestanddeel wel te verwachten hoewel op dit moment hiervoor geen concrete gegevens voorhanden zijn. Daar bisoprolol slechts een gering *first passeffect* in de lever ondergaat, vertoont het een hoge biologische beschikbaarheid van ongeveer 90%. Het wordt in gelijke mate door de lever en de nier geklaard.

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-11

De lange plasmahalfwaardetijd van 10-12 uur staat borg voor een werkzaamheid gedurende 24 uur na inname van een dagelijkse dosis. Bisoprolol wordt voor 95% door de nieren uitgescheiden, waarvan 50% als onveranderde verbinding. Hierbij ontstaan geen actieve metabolieten.

Bij ernstige nier- of leverfunctiestoornissen dient een dosering van 10 mg niet overschreden te worden.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt relatief goed geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, waarbij na ongeveer 2 uur maximale plasmaspiegels optreden. Het vertoont een bifasische eliminatie met een eliminatie-halfwaardetijd van 9-13 uur. Het wordt voornamelijk onveranderd met de urine uitgescheiden.

Bij verminderde nierfunctie treedt een cumulatie van thiaziden op en kan uremie worden versterkt. Bij een creatinineklaring beneden 30 ml/min zijn thiazidediuretica onwerkzaam.

Indien bisoprolol en hydrochloorthiazide samen worden toegediend treden geen significante farmacokinetische interacties op tussen beide stoffen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25 mg

Kern: calciumwaterstoffosfaat, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, gepregelatiniseerd zetmeel (bevat geen gluten).

Filmomhulling: dimeticon, hypromellose, ijzeroxide (E172), macrogol, titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

24 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25° C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Blisterverpakking van PVC/PE/PVDC/aluminium in kartonnen omverpakking: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 250 of 500 tabletten per verpakking.
- Blisterverpakking van PVC/PE/PVDC/aluminium in aluminium sachets: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 250 of 500 tabletten per sachet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bisoprololfumaraat/Hydrochloorthiazide CF 10/25mg, filmomhulde tabletten	RVG 29881	
Bisoprololfumaraat - Hydrochloorthiazide		
1.3.1.1 Summary of the Product Characteristics		1.3.1.1-12

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 29881

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 maart 2005
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 8 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 13 december 2021

Department of Regulatory Affairs	Date: 12-2021	Authorisation	Disk: JW/015290	Rev. 7.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------