1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bipressil 5 mg/5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 5 mg bisoprololfumaraat (overeenkomend met 4,24 mg bisoprolol) en 5 mg perindopril-arginine (overeenkomend met 3,395 mg perindopril).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Roze-beige, langwerpige, dubbellaagse filmomhulde tablet met breuklijn van 8,3 mm lang en 4,5 mm breed, gegraveerd met '' op één zijde en '5/5' op de andere zijde.

Bipressil 5 mg/5 mg tablet met breuklijn kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bipressil is geïndiceerd als vervangingstherapie voor de behandeling van hypertensie en/of stabiele coronaire hartziekte (bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of revascularisatie) en/of stabiel chronisch hartfalen met verminderde systolische linkerventrikelfunctie bij volwassen patiënten die adequaat onder controle zijn met bisoprolol en perindopril die tegelijkertijd worden toegediend in dezelfde doses als in het combinatiepreparaat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosering is één tablet per dag.
Patiënten moeten gedurende minstens 4 weken gestabiliseerd zijn met bisoprolol en perindopril in dezelfde dosis. Het combinatiepreparaat is niet geschikt als initiële behandeling.

Voor patiënten die met bisoprolol 2,5 mg en perindopril 2,5 mg gestabiliseerd zijn: een halve 5 mg/5 mg tablet eenmaal daags.

Als aanpassing van de dosering is vereist, dienen de verschillende componenten afzonderlijk te worden getitreerd.

Speciale populatie

Verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2)
Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient de aanbevolen Bipressil 5 mg/5 mg gebaseerd te worden op de creatinineklaring, zoals uiteengezet in onderstaande tabel 1:

Tabel 1: dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie

Creatinineklaring (mL/min)	**Aanbevolen dagelijkse dosis**
$Cl_{CR} \geq 60$	Eén tablet Bipressil 5 mg/5 mg
$30 < Cl_{CR} < 60$	Een halve tablet Bipressil 5 mg/5 mg
$Cl_{CR} < 30$	Niet geschikt. Individuele dosistitratie met de afzonderlijke bestanddelen wordt aanbevolen.

Afgenomen leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2)
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Ouderen
Bipressil dient naargelang van de nierfunctie te worden toegediend.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Bipressil bij kinderen en jongeren zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Een Bipressil tablet moet eenmaal daags als enkelvoudige dosis in de ochtend vóór een maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor een andere ACE-remmer
- Acuut hartfalen of gedurende episoden van decompensatie bij hartfalen waarbij i.v. inotrope therapie vereist is
- Cardiogene shock
- Tweede- of derdegraads AV-blok (zonder pacemaker)
- Sick sinus-syndroom
- Sino-atriaal blok
- Symptomatische bradycardie
- Symptomatische hypotensie
- Ernstige vormen van bronchiaal astma of ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoeningen
- Late stadia van perifere arteriële occlusieve aandoeningen of ernstige vormen van het syndroom van Raynaud
- Onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)
- Metabole acidose
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem na eerdere behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4)
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Bipressil met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie. Bipressil mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.4 en 4.5);
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5);
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik ten aanzien van de aparte bestanddelen zijn van toepassing op Bipressil.

Hypotensie:
ACE-remmers kunnen een bloeddrukdaling teweegbrengen. Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie en komt eerder voor bij patiënten met volumedepletie bijvoorbeeld ten gevolge van behandeling met diuretica, een zoutarme voeding, dialyse, diarree of braken, of bij patiënten met een ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met symptomatisch hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie werd symptomatische hypotensie waargenomen. Dit zal het meest waarschijnlijk optreden bij patiënten met een ernstigere graad van hartfalen, wat blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie, moet het opstarten van de behandeling en de dosisaanpassing zorgvuldig worden gecontroleerd. Deze voorzorgsmaatregelen gelden ook voor patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire ziekte bij wie een overmatige bloeddrukdaling aanleiding zou kunnen geven tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident (CVA).
Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt op de rug te worden gelegd en indien nodig moet een intraveneus infuus van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) worden aangelegd. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder enig probleem kunnen worden toegediend wanneer de bloeddruk gestegen is na volume-expansie.
Bij sommige patiënten met congestief hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan er een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met perindopril. Dit effect is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling stop te zetten. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een dosisverlaging of een geleidelijke stopzetting van de behandeling, gebruikmakend van de afzonderlijke bestanddelen, nodig zijn.

Overgevoeligheid/Angio-oedeem:
In zeldzame gevallen werd angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx gemeld bij patiënten die met ACE-remmers, waaronder perindopril, behandeld werden (zie rubriek 4.8). Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In deze gevallen moet de behandeling met Bipressil onmiddellijk worden stopgezet. Therapie met bètablokker moet worden voortgezet. Er moet passende controle worden ingesteld en doorgevoerd tot alle symptomen zijn verdwenen. In die gevallen waarbij de zwelling tot het gezicht en de lippen beperkt bleef, verdween deze doorgaans zonder behandeling, hoewel antihistamines bij het verzachten van de symptomen nuttig zijn gebleken.
Angio-oedeem in combinatie met larynxoedeem kan dodelijk zijn. In de gevallen waarbij de tong, glottis of larynx betrokken zijn, wat tot obstructie van de luchtwegen kan leiden, moet onmiddellijk een noodbehandeling worden gestart. Deze behandeling kan bestaan uit het toedienen van epinefrine en/of het actief openhouden van de luchtwegen. De patiënt moet voortdurend medisch begeleid worden totdat de symptomen volledig en blijvend zijn verdwenen.
Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die niet werd veroorzaakt door behandeling met een ACE-remmer, lopen meer risico op een angio-oedeem tijdens het ontvangen van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).
Intestinaal angio-oedeem werd zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers. Deze patiënten hadden pijn in de buik (met of zonder misselijkheid of braken); in bepaalde gevallen was er geen voorafgaand faciaal angio-oedeem en waren de C-1-esteraseniveaus normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door middel van een CT-scan of ultrasoon onderzoek van de buik, of tijdens een chirurgische ingreep; de symptomen verdwenen nadat de behandeling met ACE-remmer werd stopgezet. Intestinaal angio-oedeem moet worden opgenomen in de differentiële diagnose van patiënten met buikpijn die ACE-remmers gebruiken.

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met de behandeling met perindopril worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Gelijktijdig gebruik van van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5). Voorzorg is geboden bij het instellen van racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine,

vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

Leverfalen:
In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische icterus en overgaat in fulminante levernecrose, en (soms) de dood tot gevolg heeft. Het mechanisme achter dit syndroom is niet bekend. Met ACE-remmers behandelde patiënten die geelzucht ontwikkelen of bij wie een duidelijke stijging van leverenzymen wordt geconstateerd dienen te stoppen met de ACE-remmer en een adequate medische controle te ondergaan (zie rubriek 4.8).

Ras:
ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.
Net als andere ACE-remmers is perindopril mogelijk minder effectief voor verlaging van de bloeddruk bij het negroïde ras dan bij het niet-negroïde ras, mogelijk door een hogere prevalentie van lage renineconcentraties in de zwarte hypertensieve populatie.

Hoest:
Bij gebruik van ACE-remmers is hoest gerapporteerd. Het gaat om een niet-productieve en hardnekkige hoest, die ophoudt na het stopzetten van de behandeling. Door ACE-remmers veroorzaakte hoest moet beschouwd worden als onderdeel van de differentiële diagnose van hoest.

Hyperkaliëmie:
Bij sommige patiënten die met ACE-remmers, inclusief perindopril, werden behandeld, zijn stijgingen van de serumkaliumspiegel waargenomen; ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn patiënten met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, een hoge leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen, in het bijzonder dehydratie, acuut hartdecompensatie, metabole acidose, of patiënten die tegelijkertijd kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken, of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die geassocieerd worden met stijgingen van de serumkaliumspiegel (bijv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers.. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kunnen vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden tot een aanzienlijk verhoogde serumkaliumspiegel. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmie veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegel en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. Als gelijktijdig gebruik van bovenvermelde middelen geïndiceerd is, dienen ze voorzichtig gebruikt te worden en moet de serumkaliumspiegel regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.5).

In combinatie met lithium:
Het gelijktijdig gebruik van lithium en perindopril wordt in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Combinatie met kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers:
De combinatie van perindopril en kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers wordt in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):
Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.
ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Combinatie met calciumantagonisten, klasse I antiaritmica en centraal werkende antihypertensiva:
Combinatie van bisoprolol met calciumantagonisten van het type verapamil of diltiazem, met klasse I antiaritmica en met centraal werkende antihypertensiva wordt in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Stoppen van de behandeling:
Abrupt stopzetten van de therapie met een bètablokker dient te worden vermeden, met name bij patiënten met ischemische hartziekte, omdat dit kan leiden tot transitionele verslechtering van de harttoestand. De dosering dient geleidelijk te worden verlaagd, gebruikmakend van de afzonderlijke bestanddelen, in het ideale geval in een periode van twee weken, terwijl tegelijkertijd de vervangingstherapie, indien noodzakelijk, wordt gestart.

Bradycardie:
Indien de hartfrequentie bij rust tijdens de behandeling lager dan 50-55 slagen per minuut wordt en de patiënt symptomen gerelateerd aan bradycardie ervaart, dient Bipressil te worden neergetitreerd, gebruikmakend van de afzonderlijke bestanddelen met een geschikte dosis bisoprolol.

Eerstegraads AV-blok:
Gezien hun negatieve dromotrope effect dienen bètablokkers met voorzorg te worden toegediend aan patiënten met eerstegraads AV-blok.

Aorta- en mitralisstenose / hypertrofische cardiomyopathie:
Evenals andere ACE-remmers dient ook perindopril met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met mitralisstenose en obstructie in de uitstroom van het linker ventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Prinzmetal angina pectoris:
Er zijn gevallen van coronaire vasospasmen waargenomen. Ondanks de hoge bèta-1-selectiviteit kunnen aanvallen van angina-pectoris niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal angina pectoris.

Verminderde nierfunctie:
In geval van nierfunctiestoornis dient de dagelijkse dosis Bipressil te worden aangepast naargelang van de creatinineklaring (zie rubriek 4.2).
Gebruikelijke controle van kalium en creatinine maakt bij deze patiënten deel uit van de normale medische praktijk (zie rubriek 4.8).
Bij patiënten met symptomatisch hartfalen kan de hypotensie na het opstarten van de behandeling met ACE-remmers leiden tot verdere verstoring van de nierfunctie. Acute nierfalen, gewoonlijk reversibel, werd in deze situatie gerapporteerd.
Bij sommige patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier, die werden behandeld met ACE-remmers, werd verhoging van bloedureum en serumcreatinine waargenomen, wat doorgaans omkeerbaar was na het stopzetten van de behandeling. Dit is vooral te verwachten bij patiënten met renale insufficiëntie. Indien er ook sprake is van renovasculaire hypertensie geldt een verhoogd risico op ernstige hypotensie en renale insufficiëntie. Bij deze patiënten dient de behandeling onder nauwgezet medisch toezicht te worden gestart met lage doses en zorgvuldige dosistitratie. Aangezien de behandeling met diuretica een bijdragende factor aan het bovenstaande kan zijn, dient hiermee te worden gestopt en dient de nierfunctie te worden gecontroleerd tijdens de eerste weken van de behandeling.
Sommige hypertensiepatiënten zonder klaarblijkelijke voorgeschiedenis van renovasculaire ziekte ontwikkelden verhoogde bloedureum- en serumcreatininewaarden, doorgaans in lichte mate en van tijdelijke aard, voornamelijk wanneer perindopril samen met een diureticum werd toegediend. Het is waarschijnlijker dat dit optreedt bij patiënten met een voorgeschiedenis van verminderde nierfunctie.

Het verlagen van de dosis en/of onderbreken van de behandeling met een diureticum en/of perindopril kan noodzakelijk zijn.

Renovasculaire hypertensie:
Er is een verhoogd risico van hypotensie en renale insufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier worden behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Er kan verlies van de nierfunctie optreden met slechts kleine veranderingen in het serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale arteria renalis stenose.

Niertransplantatie:
Er is geen ervaring met de toediening van perindopril-arginine bij patiënten met een recente niertransplantatie.

Hemodialysepatiënten:
Anafylactoïde reacties werden gerapporteerd bij patiënten die gedialyseerd werden met high-fluxmembranen en die gelijktijdig behandeld werden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten dient het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te worden overwogen.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL- (lage-dichtheid-lipoproteïne) aferese:
Bij patiënten die ACE-remmers kregen tijdens LDL-aferese met dextraansulfaat werden zelden levensbedreigende anafylactoïde reacties gemeld. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met ACE-remmers vóór elke aferese tijdelijk te onderbreken.

Anafylactoïde reacties tijdens desensitisatie:
Bij patiënten die ACE-remmende medicijnen toegediend kregen tijdens een desensitisatiebehandeling (bijv. hymenopteragif) werden anafylactoïde reacties gemeld. Bij diezelfde patiënten werden deze reacties vermeden wanneer de behandeling met ACE-remmers tijdelijk werd onderbroken, maar ze deden zich opnieuw voor na onachtzame hervatting van de medicatie.
Zoals ook met andere bètablokkers het geval is, kan bisoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactoïde reacties doen toenemen. Behandeling met adrenaline levert niet altijd het verwachte therapeutische effect op.

Neutropenie/Agranulocytose/Trombocytopenie/Anemie:
Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Perindopril dient met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met collageen vaatlijden, bij een behandeling met immunosuppressiva, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral wanneer er een voorgeschiedenis van verminderde nierfunctie is. Enkele van deze patiënten kregen ernstige infecties, die in bepaalde gevallen niet konden worden genezen met intensieve antibioticatherapie. Als perindopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt aangeraden om de witte bloedcellen regelmatig te tellen. De patiënten worden ook verzocht om alle tekenen van ontsteking (bijv. keelpijn, koorts) te melden.

Bronchospasme (bronchiale astma,obstructieve luchtwegziekten):
Bij bronchiale astma of andere chronische obstructieve longziekten die symptomen kunnen veroorzaken, dient bronchodilatatietherapie gelijktijdig te worden gegeven. Incidenteel kan een toename van de luchtwegweerstand optreden wanneer bètablokkers worden gebruikt bij patiënten met astma en daarom moet de dosis bèta-2-stimulantia mogelijk worden verhoogd.

Patiënten met diabetes:
Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Bipressil bij patiënten met diabetes mellitus die grote schommelingen in de bloedglucosewaarden vertonen. Symptomen van hypoglykemie kunnen door bètablokkers worden gemaskeerd.

Streng vasten:
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die streng vasten.

Perifere arteriële occlusieve ziekte:
De symptomen kunnen verergeren bij het gebruik van bètablokkers, met name bij het starten van de therapie.

Anesthesie:
Bij patiënten die onder algehele narcose gaan, vermindert bètablokkade de incidentie van aritmieën en myocardiale ischemie tijdens de inductie en intubatie en de postoperatieve fase. Op dit moment wordt aanbevolen de bètablokkade tijdens de operatie voort te laten duren. De anesthesist moet zich bewust zijn van de bètablokkade gezien de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen, resulterend in brady-aritmieën, afzwakking van de reflextachycardie en verminderd reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het noodzakelijk geacht wordt om te stoppen met het gebruik van bètablokkers voorafgaand aan de operatie, moet dit geleidelijk gedaan worden en dient dit circa 48 uur voor de narcose voltooid te zijn.
Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of bij anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken, kan perindopril de vorming van angiotensine-II blokkeren als gevolg van compenserende renine-afgifte. De behandeling moet één dag voor de operatie worden stopgezet. Eventueel optredende hypotensie die wordt toegeschreven aan dit mechanisme, kan door volume-expansie worden gecorrigeerd.

Psoriasis:
Bij patiënten met psoriasis of met psoriasis in de anamnese dienen bètablokkers alleen te worden voorgeschreven na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

Feochromocytoom:
Bij patiënten met bekend of vermoed feochromocytoom dient bisoprolol altijd in combinatie met een alfa-receptorblokker te worden gegeven.

Thyrotoxicose:
Door behandeling met bisoprolol kunnen de symptomen van thyrotoxicose worden gemaskeerd.

Primair aldosteronisme:
Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van dit product niet aanbevolen.

Zwangerschap:
Tenzij het voortzetten van ACE-remmertherapie als essentieel wordt beschouwd, dienen patiënten die zwanger willen worden te worden overgeschakeld op alternatieve antihypertensiva met een erkend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk te worden gestopt en dient, indien van toepassing, een alternatieve therapie te worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hartfalen:
Er is geen therapeutische ervaring met de behandeling met bisoprolol van hartfalen bij patiënten met de volgende ziekten en aandoeningen:

- insulineafhankelijke diabetes mellitus (type 1),
- ernstige verminderde nierfunctie,
- ernstige afgenomen leverfunctie,
- restrictieve cardiomyopathie,
- aangeboren hartziekte,
- hemodynamische significante organische hartklepziekte,
- myocardinfarct binnen de afgelopen 3 maanden.

Hulpstoffen:
Natriumgehalte
Bipressil bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties tussen bisoprolol en perindopril waargenomen in een interactiestudie onder gezonde vrijwilligers. Alleen de informatie over interacties met andere middelen die bekend zijn voor de afzonderlijke werkzame stoffen wordt hieronder vermeld.

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen:
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden ingesteld (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren:
Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Bipressil behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Bipressil en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Aliskiren:
Het gelijktijdige gebruik van Bipressil en aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes of verminderde nierfunctie, in verband met risico op hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en toename van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Extracorporale behandelingen:
Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Met betrekking tot bisoprolol

Centraal werkende antihypertensiva zoals clonidine en andere (bijv. methyldopa, moxonidine, rilmenidine):
Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartslag en het hartminuutvolume, vaatverwijding). Abrupt staken van de behandeling kan het risico op reboundhypertensie verhogen, met name voorafgaand aan neertitratie van bètablokkertherapie.

Klasse I antiaritmica (bijv. kinidine, disopyramide, lidocaïne, fenytoïne, flecaïnide, propafenon):
Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden en het negatieve inotrope effect kan verhoogd worden.

Calciumantagonisten van het verapamiltype en in mindere mate van het diltiazemtype:
Negatieve werking op de contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil bij patiënten die worden behandeld met bètablokkers kan leiden tot ernstige hypotensie en atrioventriculair blok.

Met betrekking tot perindopril

Aliskiren:
Bij patiënten anders dan diabetes- of patiënten met verminderde nierfuctie nemen het risico van hyperkaliëmie, het verminderen van de nierfunctie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit toe.

Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker:
Uit gegevens van klinische onderzoeken blijkt dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren geassocieerd is met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkelvoudig op het RAAS inwerkend middel (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).
De literatuur vermeldt dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker wordt geassocieerd met een hogere frequentie van hypotensie, syncope,

hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel renine-angiotensine-aldosteronsysteemagens. Dubbele blokkade (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine-II-receptorantagonist) dient beperkt te blijven tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettende controle van de nierfunctie, kaliumspiegels en bloeddruk.

Estramustine:
Risico op meer bijwerkingen als angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Kaliumsparende diuretica (bijv. triamtereen, amiloride...), kaliumzouten:
(Mogelijk letale) hyperkaliëmie, met name in combinatie met verminderde nierfunctie (additieve hyperkaliëmische effecten).

De combinatie van perindopril en bovengenoemde geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik echter toch is geïndiceerd, dienen deze middelen met voorzichtigheid te worden gebruikt en moet de serumkaliumconcentratie regelmatig worden gecontroleerd. Zie hieronder voor het gebruik van spironolacton bij hartfalen.

Lithium:
Er zijn reversibele stijgingen van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit gemeld bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Het gebruik van perindopril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt dienen de serumlithiumspiegels zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik dat speciale zorg vereist

Met betrekking tot bisoprolol en perindopril

Antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica):
Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica) een verhoogd bloedglucoseverlagend effect kan veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling en bij patiënten met verminderde nierfunctie.
Gelijktijdige toediening van bisoprolol met insuline en orale antidiabetesmiddelen kan het bloedsuikerverlagende effect doen toenemen. Blokkade van β-adrenoreceptoren kan symptomen van hypoglykemie maskeren.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder acetylsalicylzuur ≥3 g/dag:
De toediening van Bipressil met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (zoals acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsschema's, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect van bisoprolol en perindopril verminderen.
Daarnaast kan gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie leiden, waaronder een mogelijk acuut nierfalen en een stijging van de serumkaliumspiegel, vooral bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierwerking. De combinatie moet met grote voorzichtigheid worden toegediend, in het bijzonder bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en de nierfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd na het starten van de gelijktijdige behandeling, en op geregelde tijdstippen erna.

Antihypertensieve middelen en vasodilatatoren:
Gelijktijdig gebruik met antihypertensiva, vasodilatatoren (zoals nitroglycerine, andere nitraten of andere vasodilatatoren) of met andere medicaties met een bloeddrukverlagend vermogen (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazinen) kan het risico van hypotensieve effecten van perindopril en bisoprolol verhogen.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica:
Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kunnen leiden tot verdere verlaging van de bloeddruk.
Gelijktijdig gebruik van bisoprolol met anesthetica kan leiden tot een verminderde reflextachycardie en een verhoogd risico van hypotensie.

Sympathicomimetica:
Bèta-sympathomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine): combinatie met bisoprolol kan de effecten van beide middelen verminderen.
Sympathomimetica die zowel bèta- als alfa-adrenoceptoren activeren (bijv. norepinefrine, epinefrine): combinatie met bisoprolol kan de alfa-adrenoceptor-gemedieerde vasoconstrictieve effecten van deze middelen onthullen, wat leidt tot bloeddrukstijging en verergerde claudicatio intermittens. Dergelijke interacties worden beschouwd als waarschijnlijker met niet-selectieve bètablokkers.
Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.

Met betrekking tot bisoprolol

Calciumantagonisten van het dihydropyridine-type zoals felodipine en amlodipine:
Gelijktijdig gebruik kan het risico van hypotensie verhogen en een toename van het risico van een verdere verslechtering van de ventriculaire pompfunctie kan bij patiënten met hartfalen niet worden uitgesloten.

Klasse III antiaritmica (bijvoorbeeld amiodaron):
Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan versterkt worden.

Parasympathicomimetica:
Gelijktijdig gebruik kan de atrioventriculaire geleidingstijd en het risico op bradycardie verhogen.

Lokaal gebruik van bètablokkers (bijvoorbeeld oogdruppels voor de behandeling van glaucoom):
Gelijktijdig gebruik kan de systemische effecten van bisoprolol versterken.

Digitalisglycosiden:
Vermindering van hartfrequentie, toename van de atrioventriculaire geleidingstijd.

Met betrekking tot perindopril

Baclofen:
Verhoogd antihypertensief effect. Controleer de bloeddruk regelmatig en pas de dosering van het antihypertensivum indien nodig aan.

Niet-kaliumsparende diuretica:
Patiënten die diuretica gebruiken, en met name degenen met volume- en/of zoutdepletie, kunnen overmatige bloeddrukverlaging ervaren na het instellen van de therapie met een ACE-remmer. De kans op hypotensieve effecten kan worden verlaagd door stopzetting van het diureticum, door

het volume of de zoutinname te verhogen voorafgaand aan het instellen van de therapie met lage en toenemende doses perindopril.
Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere diureticumtherapie mogelijk zout-/volumedepletie heeft veroorzaakt, moet het diureticum worden stopgezet alvorens met de ACE-remmer te beginnen, in welk geval daarna een niet-kaliumsparend diureticum kan worden geïntroduceerd, of moet met de ACE-remmer worden gestart in een lage dosis die geleidelijk wordt verhoogd.
Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen dient de ACE-remmer in een zeer lage dosis te worden gestart, mogelijk na het verlagen van de dosis van het bijbehorende niet-kaliumsparende diureticum.
In alle gevallen moet de nierfunctie (creatinineniveaus) gedurende de eerste paar weken van de ACE-remmertherapie gecontroleerd worden.

Kaliumsparende diuretica (eplerenon, spironolacton):
Met eplerenon of spironolacton in doses van 12,5 mg tot 50 mg per dag en met lage doses ACE-remmers:
Bij de behandeling van klasse II-IV hartfalen (NYHA) met een ejectiefractie < 40% en eerdere behandeling met ACE-remmers en lisdiuretica bestaat het risico van mogelijk dodelijke hyperkaliëmie, met name wanneer de voorschrijfaanbevelingen ten aanzien van deze combinatie niet worden nageleefd.
Controleer alvorens met de combinatie te starten of er geen hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie is.
Een nauwgezette controle van de kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen in de eerste maand van de behandeling, in het begin eenmaal per week en daarna maandelijks.

Combinatiegebruik waarmee rekening moet worden gehouden

Met betrekking tot bisoprolol

Mefloquine:
Verhoogd risico op bradycardie.

Monoamineoxidase-remmers (met uitzondering van MAO-B-remmers):
Versterkt hypotensief effect van bètablokkers, maar ook risico van hypertensieve crisis.

Met betrekking tot perindopril

Goud:
Nitritoïde reacties (symptomen zijn onder meer roodheid van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die gelijktijdig met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een ACE-remmer als perindopril worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:
Op basis van bestaande gegevens over de afzonderlijke bestanddelen wordt het gebruik van Bipressil niet aanbevolen in het eerste trimester van de zwangerschap en is het gecontra-indiceerd in het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Bisoprolol

Bisoprolol heeft farmacologische effecten die schadelijke gevolgen kunnen hebben op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene (verminderde doorbloeding van de placenta geassocieerd met groeiachterstand, intra-uteriene dood, abortus of voortijdige bevalling en bijwerkingen (bijvoorbeeld hypoglykemie en bradycardie) kunnen optreden bij de foetus en de pasgeborene). Indien behandeling met β-adrenoreceptorblokkers noodzakelijk is, dan hebben β1-selectieve adrenoreceptorblokkers de voorkeur.
Bisoprolol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, behalve als het duidelijk noodzakelijk is. Als behandeling met bisoprolol noodzakelijk geacht wordt, dienen de uteroplacentaire doorbloeding en de groei van de foetus gecontroleerd te worden. Als er schadelijke gevolgen voor de zwangerschap of de foetus optreden, moet een alternatieve behandeling overwogen worden. De pasgeborene moet nauwkeurig gevolgd worden. Over het algemeen zijn symptomen van hypoglykemie en bradycardie binnen de eerste 3 dagen te verwachten.

Perindopril

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniteit volgend op blootstelling aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet overtuigend; een klein verhoogd risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij doorlopende ACE-remmertherapie als essentieel wordt beschouwd, moeten patiënten die zwanger willen worden overstappen op een alternatieve antihypertensie behandeling met een veiligheidsprofiel voor het gebruik bij zwangerschap. Als zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien nodig moet met een andere behandeling gestart worden.
Blootstelling aan een ACE-remmer tijdens het tweede en derde trimester veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). In geval van blootstelling aan ACE-remmers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel te controleren door middel van een echografie. Zuigelingen wier moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding:
Het gebruik van Bipressil wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Het is niet bekend of bisoprolol in moedermelk wordt uitgescheiden. Het is dan ook niet aan te raden borstvoeding te geven tijdens het gebruik van bisoprolol.
Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van perindopril tijdens het geven van borstvoeding, wordt perindopril niet aanbevolen en verdienen alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

Vruchtbaarheid:
Er zijn geen klinische gegevens ten aanzien van de vruchtbaarheid en het gebruik van Bipressil.

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

Bipressil heeft geen directe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten kunnen zich echter reacties voordoen die verband houden met lage bloeddruk, vooral aan het begin van de behandeling, bij verandering van dosering en bij het gebruik van alcohol.
Daardoor kan het vermogen om machines te bedienen en voertuigen te besturen afnemen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:
De meest voorkomende bijwerkingen van bisoprolol zijn hoofdpijn, duizeligheid, verergering van hartfalen, hypotensie, koude extremiteiten, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, constipatie, asthenie en vermoeidheid.
De meest in klinische onderzoeken gemelde en bij perindopril waargenomen bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, vertigo, paresthesie, zichtstoornissen, tinnitus, hypotensie, hoesten, dyspneu, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, constipatie, dysgeusie, dyspepsie, huiduitslag, pruritus, spierkrampen en asthenie.

Overzicht van bijwerkingen:
De ongewenste bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketinggebruik van afzonderlijk toegediend bisoprolol of perindopril, gerangschikt volgens de MedDRA-indeling naar lichaamssysteem en met de volgende frequentie:
Zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1 000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1 000); zeer zelden (< 1/10 000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Bisoprolol	Perindopril
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rhinitis	Zelden	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen	Eosinofilie	-	Soms*
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Pancytopenie	-	Zeer zelden
	Leukopenie	-	Zeer zelden
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Hemolytische anemie bij patiënten met een congenitale deficiëntie van G-6PDH	-	Zeer zelden
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	-	Zelden
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Soms*
	Hyperkaliëmie, reversibel na stopzetting	-	Soms*
	Hyponatriëmie	-	Soms*
Psychische stoornissen	Stemmingswisselingen	-	Soms
	Slaapstoornissen	Soms	Soms
	Depressie	Soms	Soms*
	Nachtmerries, hallucinaties	Zelden	-
	Verwardheid	-	Zeer zelden
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn**	Vaak	Vaak
	Duizeligheid**	Vaak	Vaak
	Vertigo	-	Vaak
	Dysgeusie	-	Vaak
	Paresthesie	-	Vaak
	Slaperigheid	-	Soms*
	Syncope	Zelden	Soms*
Oogaandoeningen	Vermindering van het zicht	-	Vaak
	Verminderd traanvocht (patiënten die lenzen dragen, dienen hiermee rekening te houden)	Zelden	-
	Conjunctivitis	Zeer zelden	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	-	Vaak
	Gehooraandoeningen	Zelden	-
Hartaandoeningen	Palpitaties	-	Soms*

	Tachycardie	-	Soms*
	Bradycardie	Zeer vaak	-
	Verergering van hartfalen	Vaak	-
	Atrioventriculaire geleidingsstoornissen	Soms	-
	Aritmie	-	Zeer zelden
	Angina pectoris	-	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
Bloedvat-aandoeningen	Hypotensie en effecten verband houdend met hypotensie	Vaak	Vaak
	Koud gevoel of gevoelloosheid in de extremiteiten	Vaak	-
	Orthostatische hypotensie	Soms	-
	Vasculitis	-	Soms*
	Overmatig blozen	-	Zelden*
	Cerebrovasculair accident (CVA), mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
	Raynaud-fenomeen	-	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	Hoest	-	Vaak
	Dyspneu	-	Vaak
	Bronchospasme	Soms	Soms
	Eosinofiele pneumonie	-	Zeer zelden
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Buikpijn	Vaak	Vaak
	Constipatie	Vaak	Vaak
	Diarree	Vaak	Vaak
	Misselijkheid	Vaak	Vaak
	Braken	Vaak	Vaak
	Dyspepsie	-	Vaak
	Droge mond	-	Soms
	Pancreatitis	-	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Cytolytische of cholestatische hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zelden	Zeer zelden
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Rash	-	Vaak
	Pruritus	-	Vaak
	Angio-oedeem van gezicht, extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx (zie rubriek 4.4)	-	Soms
	Urticaria	-	Soms
	Fotosensibiliteitreacties	-	Soms*
	Pemfigoïd	-	Soms*

	Hyperhidrose	-	Soms
	Overgevoeligheidsreacties (zoals pruritus, roodheid, uitslag en angio-oedema)	Zelden	-
	Verergering van psoriasis	-	Zelden *
	Erythema multiforme	-	Zeer zelden
	Alopecia	Zeer zelden	-
	Bètablokkers kunnen psoriasis uitlokken of verergeren of een psoriasis-achtige uitslag veroorzaken	Zeer zelden	-
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierkrampen	Soms	Vaak
	Spierzwakte	Soms	-
	Artralgie	-	Soms*
	Myalgie	-	Soms*
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierinsufficiëntie	-	Soms
	Acuut nierfalen	-	Zelden
	Anurie/oligurie		Zelden*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Zelden	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Asthenie	Vaak	Vaak
	Vermoeidheid	Vaak	-
	Borstpijn	-	Soms*
	Malaise	-	Soms*
	Perifeer oedeem	-	Soms*
	Pyrexie	-	Soms*
Onderzoeken	Verhoogde bloedureumconcentratie	-	Soms*
	Verhoogde bloedcreatininewaarden	-	Soms*
	Verhoogde leverenzymconcentratie	Zelden	Zelden
	Verhoogde bloedbilirubineconcentratie	-	Zelden
	Verhoogde triglyceriden	Zelden	-
	Verlaagd hemoglobine en verlaagd hematocriet (zie rubriek 4.4)	-	Zeer zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Vallen	-	Soms*

** Frequentie berekend uit klinische onderzoeken voor spontaan gemelde bijwerkingen.*
***Deze symptomen treden met name aan het begin van de therapie op. Ze zijn in het algemeen licht en verdwijnen meestal binnen 1-2 weken.*

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

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Bipressil bij mensen.

Bisoprolol

Symptomen:
In het algemeen zijn de meest voorkomende verschijnselen die te verwachten zijn bij een overdosering met bètablokkers: bradycardie, hypotensie, bronchospasme, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Tot op heden zijn er enkele gevallen van overdosering (maximum: 2 000 mg) met bisoprolol gemeld bij patiënten met hypertensie en/of coronaire hartziekte die bradycardie en/of hypotensie vertoonden; alle patiënten herstelden. Er bestaat een grote interindividuele variatie in de gevoeligheid voor één enkele hoge dosis bisoprolol, patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk zeer gevoelig.

Behandeling:
In geval van overdosering moet de behandeling met bisoprolol worden gestopt en moet ondersteunende en symptomatische behandeling worden gegeven. Beperkte gegevens duiden erop dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is. Gebaseerd op de te verwachten farmacologische werking en aanbevelingen voor andere bètablokkers moeten, indien klinisch gerechtvaardigd, de volgende algemene maatregelen worden overwogen.
Bradycardie: Dien intraveneus atropine toe. Als de respons onvoldoende is, kan isoprenaline of een ander middel met positieve chronotrope eigenschappen voorzichtig worden gegeven. Onder bepaalde omstandigheden kan het noodzakelijk zijn om een transveneuze pacemaker in te brengen.
Hypotensie: Intraveneuze vloeistoffen en vasopressoren dienen toegediend te worden. Intraveneus glucagon kan nuttig zijn.
AV-blok (tweede- of derdegraads): Patiënten moeten zorgvuldig in de gaten worden gehouden en behandeld worden met een isoprenaline infuus of inbrengen van een transveneuze pacemaker.
Acute verergering van hartfalen: Dien i.v. diuretica, inotrope middelen en vasodilaterende middelen toe.
Bronchospasme: Dien bronchodilaterende therapie toe, zoals isoprenaline, bèta2-sympathicomimetica en/of aminofylline.
Hypoglykemie: Dien i.v. glucose toe.

Perindopril

Symptomen:
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over overdosering bij mensen. De symptomen die geassocieerd worden met overdosering van ACE-remmers zijn hypotensie, circulatoire shock, elektrolytenstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

Behandeling:
De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneuze infusie van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%). Als er hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden gelegd. Indien beschikbaar, kan ook angiotensine-II-infusie en/of de intraveneuze toediening van catecholamines worden overwogen. Perindopril kan uit de algemene circulatie verwijderd worden door hemodialyse (zie rubriek 4.4). Een behandeling met een pacemaker is aangewezen bij therapieresistente bradycardie. De vitale functies, de serumelektrolyten en de creatininespiegels dienen continu gecontroleerd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bisoprolol-combinatie
ATC-code: C09BX02

Werkingsmechanisme

Bisoprolol

Bisoprolol is een hoog β1-selectief adrenoceptorblokkerend middel zonder intrinsieke stimulerende en relevante membraanstabiliserende werking. Het vertoont slechts lage affiniteit voor de β2-receptor in de gladde spieren van de bronchiën en vaten en voor de β2-receptoren van de metabole regulering. Daarom is niet te verwachten dat bisoprolol de luchtwegweerstand en de β2-gemedieerde metabole effecten beïnvloedt. De β1-selectiviteit van bisoprolol blijft bestaan bij doseringen boven de therapeutische doseringsschaal.

Perindopril

Perindopril is een remmer van het enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II (ACE). Het omzettingsenzym, of kininase, is een exopeptidase dat enerzijds zorgt voor de omzetting van angiotensine I in het vasoconstrictieve angiotensine II en anderzijds voor het afbreken van de vasodilatator

bradykinine tot een inactieve heptapeptide. Het gevolg van de remming van het ACE is een vermindering van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde activiteit van plasmarenine (door remming van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie. Aangezien ACE bradykinine inactiveert, resulteert remming van ACE ook in een verhoogde activiteit van de circulerende en lokale kallikreïne-kininesystemen (en dus ook de activatie van het prostaglandinesysteem). Het is mogelijk dat dit mechanisme bijdraagt aan het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers en gedeeltelijk verantwoordelijk is voor bepaalde bijwerkingen (bijv. hoest).
De werkzaamheid van perindopril berust op perindoprilaat, de werkzame metaboliet ervan. De andere metabolieten vertonen *in vitro* geen remming van de ACE-activiteit.

Farmacodynamische effecten

Bisoprolol

Bisoprolol heeft geen significante negatieve inotrope effecten.
Bisoprolol bereikt zijn maximale effecten 3-4 uur na toediening. Vanwege de halfwaardetijd van 10-12 uur werkt bisoprolol 24 uur lang.
De maximale bloeddrukverlagende effecten van bisoprolol worden in het algemeen na 2 weken bereikt.

Bij acute toediening aan patiënten met coronaire hartziekte zonder chronisch hartfalen verlaagt bisoprolol de hartfrequentie en het hartslagvolume en daarmee de hartprestatie en het zuurstofverbruik. Bij chronische toediening neemt de aanvankelijk toegenomen perifere weerstand af. De afname in renineactiviteit in het plasma is voorgesteld als werkingsmechanisme achter het antihypertensieve effect van bètablokkers.

Bisoprolol verlaagt de sympatho-adrenerge respons door de cardiale bèta-adrenerge receptoren te blokkeren. Dit leidt tot een afname in de hartfrequentie en -contractiliteit, wat een verlaging van het zuurstofverbruik door het myocardium veroorzaakt, het gewenste effect in het geval van angina geassocieerd met onderliggende coronaire hartziekte.

Perindopril

Hypertensie:
Perindopril is werkzaam bij alle vormen van hypertensie: mild, matig, ernstig. Zowel liggend als staand werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen.
Perindopril vermindert de perifere vasculaire weerstand, waardoor de bloeddruk daalt. Als gevolg daarvan neemt de perifere doorbloeding toe, zonder effect te hebben op de hartfrequentie.
De nierdoorbloeding neemt in de regel toe, terwijl de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) gewoonlijk gelijk blijft.

Hartfalen:
Perindopril ontlast het hart door de voor- en nabelasting te verminderen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bisoprolol

In totaal werden 2 647 patiënten ingesloten in het CIBIS II-onderzoek. 83% (n = 2 202) was in NYHA klasse III en 17% (n = 445) in NYHA klasse IV. Ze hadden stabiel symptomatisch systolisch hartfalen (ejectiefractie < 35%, gebaseerd op echocardiografie). Totale mortaliteit werd gereduceerd van 17,3% naar 11,8% (relatieve vermindering van 34%). Er werd een vermindering van plotse dood geconstateerd (3,6% vs. 6,3%, relatieve vermindering 44%), alsmede een verminderd aantal episoden van hartfalen die een ziekenhuisopname vereiste (12% vs. 17,6%, relatieve vermindering 36%). Tenslotte is een significante verbetering van de functionele status volgens de NYHA-classificatie aangetoond. Tijdens de initiatie en titratie van behandeling met bisoprolol zijn ziekenhuisopnamen waargenomen voor bradycardie (0,53%), hypotensie (0,23%) en acute decompensatie (4,97%), maar ze kwamen niet vaker voor dan in de placebogroep (0%, 0,03% en 6,74%). Het aantal fatale en invaliderende infarcten tijdens de studie was 20 in de bisoprolol-groep en 15 in de placebogroep.

In de klinische studie CIBIS III werden 1 010 patiënten van 65 jaar en ouder onderzocht die leden aan mild tot matig chronisch hartfalen (CHF, NYHA klasse II of III) en een linkerventrikelejectiefractie ≤ 35%, die nog niet eerder behandeld waren met ACE-remmers, bètablokkers of angiotensine-receptorblokkers. De patiënten werden behandeld met een combinatie van bisoprolol en enalapril gedurende 6 tot 24 maanden, na een initiële behandeling van 6 maanden met of bisoprolol of enalapril.
Er was een trend naar het vaker voorkomen van verslechtering van hartfalen wanneer bisoprolol was gebruikt als initiële behandeling gedurende 6 maanden. Non-inferioriteit van eerst-bisoprolol ten opzichte van eerst-enalapril werd niet bewezen in de per protocol analyse, alhoewel de twee strategieën voor het starten van de CHF-behandeling een gelijkwaardige ratio liet zien van het primair gecombineerde eindpunt dood en ziekenhuisopname bij het einde van de studie (32,4% in de bisoprolol-eerst groep ten opzichte van 33,1% in de enalapril-eerst groep, per protocol populatie). De studie toont aan dat bisoprolol ook gebruikt kan worden bij ouderen met chronisch mild tot matig hartfalen.

Perindopril

Hypertensie:
Perindopril is werkzaam bij alle vormen van hypertensie: mild, matig, ernstig. Zowel liggend als staand werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen.
Perindopril vermindert de perifere vasculaire weerstand, waardoor de bloeddruk daalt. Als gevolg daarvan neemt de perifere doorbloeding toe, zonder effect te hebben op de hartfrequentie.
De nierdoorbloeding neemt in de regel toe, terwijl de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) gewoonlijk gelijk blijft.
De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis bereikt een maximum na 4 tot 6 uur en houdt gedurende ten minste 24 uur aan: de daleffecten zijn ongeveer 87-100 % van de piekeffecten.
De bloeddrukdaling treedt snel op. Bij patiënten die reageren, wordt er normalisatie binnen één maand bereikt en behouden zonder dat tachyfylaxie optreedt.
Het stopzetten van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.
Perindopril vermindert hypertrofie van het linkerventrikel.
Bij de mens is vastgesteld dat perindopril vasodilaterende eigenschappen bezit. Het verbetert de elasticiteit van de grote arteriën en vermindert de verhouding media:lumen van de kleine arteriën.
Een aanvullende behandeling met thiazidediureticum levert additieve synergie. De combinatie van een ACE-remmer en een thiazide vermindert ook het risico op hypokaliëmie veroorzaakt door de diuretische behandeling.

Hartfalen:
Onderzoeken bij patiënten met hartfalen hebben het volgende aangetoond:

- verlaagde vuldruk van de linker en rechterventrikel,
- verminderde totale perifere vasculaire weerstand,

- verhoogde hartprestatie en verbeterde hartindex.

In vergelijkende onderzoeken was de eerste toediening van 2,5 mg perindopril-arginine aan patiënten met licht tot matig hartfalen niet geassocieerd met een significante bloeddrukverlaging in vergelijking met placebo.

Patiënten met een stabiele aandoening van de kransslagaders:
De EUROPA-studie was een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat 4 jaar heeft geduurd.
Twaalfduizend tweehonderd en achttien (12 218) patiënten ouder dan 18 jaar werden gerandomiseerd op perindopril tert-butylamine 8 mg, overeenkomend met 10 mg perindopril-arginine (n = 6 110), of placebo (n = 6 108).
De onderzoekpopulatie had bewezen coronair vaatlijden zonder bewijs van klinische verschijnselen van hartfalen. In totaal had 90 % van de patiënten een eerder myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie gehad. De meeste patiënten kregen de onderzoekmedicatie bovenop een conventionele therapie, waaronder plaatjesaggregatieremmers, lipidenverlagende middelen en bètablokkers.
Het belangrijkste criterium voor de werkzaamheid was het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en/of hartstilstand met succesvolle reanimatie. Behandeling met perindopril tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril-arginine) eenmaal daags resulteerde in de significante absolute reductie in het primaire eindpunt van 1,9% (relatieve risicoreductie [RRR] van 20%, 95% BI [9,4; 28,6] - p <0,001).
Bij patiënten die een myocardinfarct en/of coronaire revascularisatie hebben gehad was de absolute reductie in het primaire eindpunt 2,2%, wat een relatieve risicoreductie van 22,4% betekende (95% BI [12,0; 31,6] – p <0,001) ten opzichte van placebo.

In een deelgroep van met bètablokkers behandelde patiënten uit de EUROPA-studie, gedefinieerd in een post hoc analyse, liet de toevoeging van perindopril aan bètablokkers (n=3 789) een significante absolute verlaging van 2,2% (relatieve risicoreductie van 24%, 95% BI [9,5; 36,4]) zien, vergeleken met bètablokkers zonder perindopril (n=3745) in het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en/of hartstilstand met geslaagde reanimatie.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), gegevens uit klinisch onderzoek:
In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET - *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* en VA NEPHRON-D - *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine-II-receptorantagonist onderzocht.
ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 met vastgestelde eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.
In deze studies werd geen significant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie in vergelijking met monotherapie werd gezien. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten.
ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden gebruikt door patiënten met diabetische nefropathie.
ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) was een studie opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nierziekte, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en CVA kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatrische patiënten:
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Bipressil bij kinderen.
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft voor Bipressil een productspecifieke vrijstelling gegeven voor alle subgroepen van de pediatrische populatie voor de behandeling van hypertensie, ischemische coronaire arteriële ziekte, stabiel en chronisch hartfalen (zie rubriek 4.2 voor informatie bij pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De snelheid en mate van absorptie van bisoprolol en perindopril uit Bipressil verschillen niet significant met respectievelijk de snelheid en mate van absorptie van bisoprolol en perindopril wanneer deze alleen als monotherapie worden ingenomen.

Bisoprolol

Absorptie
Bisoprolol wordt bijna volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd (>90%) en heeft, vanwege het geringe first-pass-metabolisme in de lever (ongeveer 10%), een biobeschikbaarheid van ongeveer 90% na orale toediening.

Distributie
Het distributievolume is 3,5 l/kg. De plasmaproteïnebinding van bisoprolol is ongeveer 30%.

Biotransformatie en eliminatie
Bisoprolol wordt op twee manieren uit het lichaam uitgescheiden. 50% wordt door de lever omgezet in inactieve metabolieten die vervolgens worden uitgescheiden via de nieren. De overige 50% wordt door de nieren in niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden. De totale klaring is ongeveer 15 l/uur. De halfwaardetijd in plasma van 10-12 uur zorgt voor een effect van 24 uur na toediening eenmaal daags.

Speciale populaties
De kinetiek van bisoprolol is lineair en onafhankelijk van de leeftijd.
Aangezien de eliminatie in gelijke mate plaatsvindt door de nieren en de lever, is normaal gesproken geen doseringsaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie of nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek bij patiënten met chronisch hartfalen en met lever- of verminderde nierfunctie is niet onderzocht. Bij patiënten met chronisch hartfalen (NYHA III) zijn de plasmaspiegels van bisoprolol hoger en is de halfwaardetijd langer dan bij gezonde vrijwilligers. De maximale plasmaconcentratie bij steady state is 64 ± 21 ng/ml bij een dagelijkse dosis van 10 mg en de halfwaardetijd bedraagt 17 ± 5 uur.

Perindopril

Absorptie
Na orale toediening is de absorptie van perindopril snel en de piekconcentratie wordt binnen 1 uur bereikt. De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur.

Distributie
Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg bij niet-gebonden perindoprilaat. De eiwitbinding van perindoprilaat aan plasma-eiwitten is 20%, voornamelijk aan ACE, maar is afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie
Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan in de vorm van de actieve metaboliet perindoprilaat. Behalve het actieve perindoprilaat bestaan nog vijf andere metabolieten van perindopril, alle inactief. De maximale plasmaconcentratie van perindoprilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.
Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindoprilaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindopril-arginine 's morgens voor de maaltijd oraal worden toegediend als enkelvoudige dosis.

Eliminatie
Perindoprilaat wordt in de urine uitgescheiden, en de terminale halfwaardetijd van het niet-gebonden deel is ongeveer 17 uur, waarbij de steady-state binnen 4 dagen wordt bereikt.

Lineariteit
Er is een lineair verband aangetoond tussen de dosis perindopril en de plasmablootstelling.

Speciale populatie:
De eliminatie van perindoprilaat verloopt langzamer bij ouderen, en ook bij patiënten met hartfalen of nierfalen. Aanpassing van de dosering bij renale insufficiëntie is wenselijk afhankelijk van de mate van verslechtering (creatinineklaring).
De klaring van perindoprilaat bij dialyse is 70 ml/min.
Perindopril heeft een veranderde kinetiek bij patiënten met cirrose; de leverklaring van de oorspronkelijke stof duurt twee keer zo lang. De hoeveelheid gevormd perindoprilaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bisoprolol

De preklinische gegevens uit conventioneel onderzoek over veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit duiden niet op speciale risico's voor de mens.
In onderzoeken naar de reproductietoxicologie had bisoprolol geen effect op de vruchtbaarheid of andere algemene resultaten van reproductie. Zoals andere bètablokkers veroorzaakte bisoprolol bij hoge doses toxiciteit bij de moeder (verminderde voedselinname en verminderd lichaamsgewicht) en bij het embryo / de foetus (toegenomen incidentie van resorpties, verminderd geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling), maar bisoprolol was niet teratogeen.

Perindopril

In chronische orale toxiciteitsonderzoeken (bij ratten en apen) was sprake van reversibel letsel van het doelorgaan de nier.
Er is geen mutageniteit waargenomen in onderzoeken in vitro of in vivo.
Studies naar reproductietoxiciteit (bij ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen tekenen van embryotoxiciteit of teratogeniteit. ACE-remmers, als een klasse, bleken echter nadelige effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling. Bij knaagdieren en konijnen gaf dit aanleiding tot foetaal overlijden en congenitale afwijkingen: nierletsels en een toename van peri- en postnatale mortaliteit zijn waargenomen. De vruchtbaarheid van zowel mannelijke als vrouwelijke ratten werd niet aangetast.
Er werd geen carcinogeniteit waargenomen in lange termijn onderzoeken bij ratten en muizen.

Environmental Risk Assessment (ERA):
Bipressil bevat de bekende werkzame stoffen bisoprolol en perindopril. Bipressil zal worden voorgeschreven als een rechtstreekse vervanging van individuele doses bisoprolol en perindopril. Er zal dus geen toename in de blootstelling van het milieu zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:
Microkristallijne cellulose PH 102 (E460)
Calciumcarbonaat (E170)
Gepregelatineerd maiszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat type A (E468)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E572)
Natriumcroscarmellose (E468)

Filmomhulling:
Glycerol (E422)
Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Magnesiumstearaat (E572)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzerdioxide (E172)
Rood ijzerdioxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Polypropyleen tablettencontainer van 10 filmomhulde tabletten: 24 maanden.
Polypropyleen tablettencontainer van 28 of 30 filmomhulde tabletten: 30 maanden.
Hogedichtheidpolyethyleen tablettencontainer van 100 filmomhulde tabletten: 30 maanden.

Tablettencontainer van 10 filmomhulde tabletten: na openen dient Bipressil binnen 20 dagen te worden gebruikt.
Tablettencontainer van 28 of 30 filmomhulde tabletten: na openen dient Bipressil binnen 60 dagen te worden gebruikt.
Tablettencontainer van 100 filmomhulde tabletten: na openen dient Bipressil binnen 100 dagen te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tablettencontainer van 10, 28 of 30 filmomhulde tabletten: witte polypropyleen tablettencontainer, voorzien van een flow reducer van lagedichtheidpolyethyleen en een witte opake stop met een droogmiddelgel.

Tablettencontainer van 100 filmomhulde tabletten: tablettencontainer van hogedichtheidpolyethyleen voorzien van een polypropyleen stop met droogmiddel.

Doos van 1 tablettencontainer van 10, 28, 30 of 100 filmomhulde tabletten.
Doos van 3 tablettencontainers van 28 of 30 filmomhulde tabletten.
Doos van 4 tablettencontainers van 30 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Servier Benelux N.V.
Bergensesteenweg 1424
1070 Brussel
België

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

Bipressil 5 mg/5 mg (PP-tablettencontainer): BE488551
Bipressil 5 mg/5 mg (HDPE-tablettencontainer): BE488560

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

Eerste verlening van de vergunning: 12/10/2015
Verlenging van de vergunning: 25/08/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 03/2026