

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Emcoretic Mitis 5 mg / 12,5 mg filmomhulde tabletten

Emcoretic 10 mg / 25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Emcoretic Mitis 5 mg / 12,5 mg

Elke filmomhulde tablet bevat als werkzame bestanddelen:

5 mg bisoprolol fumaraat

12,5 mg hydrochloorthiazide

Emcoretic 10 mg / 25 mg

Elke filmomhulde tablet bevat als werkzame bestanddelen:

10 mg bisoprolol fumaraat

25 mg hydrochloorthiazide

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Emcoretic Mitis 5 mg / 12,5 mg

Witroze, hartvormige, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukstreep.

Emcoretic 10 mg / 25 mg

Roodgrijze, hartvormige, biconvexe filmomhulde tabletten met een breukstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van arteriële hypertensie, als monotherapie onvoldoende blijkt, bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De combinatiepreparaten Emcoretic en Emcoretic Mitis zullen slechts worden aangewend bij patiënten wiens bloeddruk onvoldoende onder controle is met een monotherapie, hetzij met bisoprolol fumaraat hetzij met hydrochloorthiazide.

Individuele dosistitratie met de afzonderlijke componenten kan worden aangeraden.

Wanneer dit klinisch past, kan overwogen worden om direct van een mono- naar een combinatietherapie over te schakelen.

De normale dosis is één tablet Emcoretic per dag.

Bejaarden reageren vaak op lagere dosissen. Het verdient aanbeveling bij deze patiënten de behandeling met Emcoretic Mitis te starten.

Indien patiënten niet worden gecontroleerd op één tablet Emcoretic per dag is het niet zeker dat er een hoger therapeutisch effect volgt uit een verdere verhoging van de dosis.

Duur van de behandeling

Emcoretic / Emcoretic Mitis worden doorgaans voor een lange termijn voorgeschreven.

Het wordt aanbevolen om een behandeling met bisoprolol geleidelijk af te bouwen, omdat abrupt stoppen met bisoprolol kan leiden tot een acute verslechtering van de toestand van de patiënt, vooral bij patiënten met ischemisch hartlijden.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie kan de eliminatie van hydrochloorthiazide in Emcoretic / Emcoretic Mitis verminderd zijn, zodat eventueel voorkeur dient te worden gegeven aan een lagere dosis (Emcoretic Mitis).

Ouderen

Doorgaans is het niet nodig om de dosis aan te passen.

Pediatrische patiënten

Men heeft geen ervaring met Emcoretic / Emcoretic Mitis in pediatrie. Daarom kan gebruik van het geneesmiddel in deze populatie niet worden aanbevolen.

Wijze van toediening

De tabletten worden 's ochtends ingenomen, met of zonder voedsel, met een glas water. De patiënt mag niet kauwen op de tabletten.

4.3 Contra-indicaties

Emcoretic / Emcoretic Mitis mag niet gebruikt worden bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, andere thiaziden, sulfonamiden, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- acuut hartfalen of tijdens episodes van decompensatio cordis waarvoor een intraveneuze inotropische behandeling nodig is;
- cardiogene shock;
- tweede- en derdegraads AV-blok (zonder pacemaker);
- sick sinus syndroom;
- sinoatriaal blok;
- symptomatische bradycardie;
- ernstige astma bronchiale;
- ernstige vorm van perifeer occlusief vaatlijden of ernstige vorm van de ziekte van Raynaud;
- onbehandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4);
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring \leq 30 ml/min);
- ernstige leverinsufficiëntie;
- metabole acidose;
- refractaire hypokaliëmie;
- ernstige hyponatriëmie;
- hypercalciëmie;
- jicht.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De behandeling met bisoprolol mag niet abrupt worden stopgezet, tenzij duidelijk geïndiceerd, aangezien het abrupt stopzetten van bisoprolol kan leiden tot een acute verslechtering van de toestand van de patiënt, vooral bij patiënten met ischemisch hartlijden (zie rubriek 4.2).

Emcoretic / Emcoretic Mitis moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met:

- begeleidend hartfalen;
- diabetes mellitus met sterk schommelende bloedglucosewaarden; de symptomen van hypoglykemie (bijv. tachycardie, hartkloppingen of zweten) kunnen gemaskeerd zijn;
- streng vasten;
- eerstegraads AV-blok;
- Prinzmetal-angina; er zijn gevallen van coronaire vaatspasme waargenomen. Ondanks de hoge bèta1 - selectiviteit kunnen angina-aanvallen niet volledig worden uitgesloten wanneer bisoprolol wordt toegediend aan patiënten met Prinzmetal-angina;
- perifere occlusief vaatlijden. Vooral bij het begin van de behandeling kunnen de symptomen verergeren;
- hypovolemie;
- choroïdale effusie;
- verstoorde leverfunctie.

Net als andere bètablokkers kan bisoprolol de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van een anafylactische reactie versterken. Dit is ook van toepassing op een desensibilisatiebehandeling. Een behandeling met epinephrine geeft niet altijd het verwachte therapeutische resultaat.

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

De symptomen van thyreotoxicose kunnen gemaskeerd zijn bij een behandeling met bisoprolol.

Bij patiënten met een feochromocytoom mag bisoprolol pas worden toegediend na blokkering van de alfareceptoren.

Bij patiënten die een algemene anesthesie ondergaan beperkt bètablokkering de incidentie van aritmie en myocardischemie tijdens de inleiding, intubatie en postoperatieve periode. Momenteel wordt aanbevolen de onderhoudsbehandeling met bètablokkers tijdens de operatie voort te zetten. De anesthesist moet zich bewust zijn van de bètablokkade omdat er mogelijk interacties met andere geneesmiddelen kunnen optreden, die leiden tot bradycardie, afzwakking van de reflextachycardie en een afgenomen reflexvermogen om bloedverlies te compenseren. Als het noodzakelijk wordt geacht de bètablokkers stop te zetten voor de ingreep, moet dat geleidelijk gebeuren en ongeveer 48 uur voor de anesthesie zijn voltooid.

Hoewel cardioselectieve bètablokkers (bèta 1) minder effect kunnen hebben op de longfunctie dan niet-selectieve bètablokkers, moeten deze zoals alle bètablokkers vermeden worden bij patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen, tenzij er zeer overtuigende klinische redenen zijn voor hun gebruik. Als dergelijke redenen gelden, mag Emcoretic / Emcoretic Mitis gebruikt worden, zij het met de nodige voorzichtigheid. Bij bronchiaal astma of bij ander chronisch obstructief longlijden, dat symptomen kan veroorzaken, moet gelijktijdig een bronchusverwijdende behandeling gegeven worden. Af en toe kan een toename van de weerstand van de luchtwegen optreden bij patiënten met astma. Daardoor is het mogelijk dat de dosis β_2 -mimetica moet verhoogd worden.

Er kan een fotosensibiliteitsreactie optreden bij thiazidediuretica. Als er een fotosensibiliteitsreactie optreedt, wordt aanbevolen de huid te beschermen tegen zon of kunstmatig UVA-licht. In ernstige gevallen kan het noodzakelijk zijn de behandeling te beëindigen.

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).

Langdurige, continue toediening van hydrochloorthiazide kan leiden tot een verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans, in het bijzonder tot hypokaliëmie en hyponatriëmie, alsook tot hypomagnesiëmie en hypochloremie, en hypercalciëmie. Hypokaliëmie bevordert het ontstaan van ernstige aritmieën, in het bijzonder *torsade de pointes*, die dodelijk kunnen zijn.

Tijdens een langdurige behandeling met Emcoretic / Emcoretic Mitis moeten de elektrolyten in het serum (vooral kalium, natrium en calcium), de creatinine en het ureum, de bloedvetten (cholesterol en triglyceriden), het urinezuur en de bloedglucose regelmatig worden gecontroleerd.

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

Tijdens behandeling met Emcoretic / Emcoretic Mitis moeten de patiënten instaan voor een voldoende toevoer van vocht en voor kaliumrijk voedsel (bijv. bananen, groenten, noten) als tegengewicht voor het toegenomen kaliumverlies. Het kaliumverlies kan beperkt worden of kan voorkomen worden door gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica.

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en acuut geslotenkamerhoekglaucoom. De symptomen omvatten een acute afname van de gezichtsscherpte of pijn aan de ogen en doen zich typisch voor binnen enkele uren tot weken na het begin van de inname van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut geslotenkamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is de behandeling met hydrochloorthiazide zo snel mogelijk stop te zetten. Dringende medisch of chirurgisch ingrijpen kan nodig zijn als de intra-oculaire druk niet onder controle te krijgen is. Een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline kan een risicofactor zijn voor het ontstaan van acuut geslotenkamerhoekglaucoom.

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 Emcoretic / Emcoretic Mitis 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

Niet aanbevolen combinaties

Lithium: Emcoretic / Emcoretic Mitis kan het cardiotoxische en neurotoxische effect van lithium versterken, door de uitscheiding van lithium te verlagen.

Calciumantagonisten van het type verapamil en in mindere mate van het type diltiazem: Negatieve invloed op contractiliteit en atrioventriculaire geleiding. Intraveneuze toediening van verapamil aan patiënten die bètablokkers innemen, kan leiden tot sterke hypotensie en een atrioventriculair blok.

Centraal werkende antihypertensiva (bijv. clonidine, methyldopa, moxonodine, rilmenidine): Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan leiden tot een verdere daling van de hartslag en het hartminuutvolume en tot vasodilatatie. Abrupte stopzetting, vooral voordat de bètablokker wordt stopgezet, kan het risico op "*rebound*"-hypertensie verhogen.

Combinaties waarbij voorzichtigheid is geboden

Calciumantagonisten van het type dihydropyridine (bijv. nifedipine, amlodipine): Gelijktijdig gebruik kan het risico op hypotensie verhogen, en een verhoogd risico van verdere verslechtering van de ventrikelpompfunctie bij patiënten met hartfalen kan niet worden uitgesloten.

Gelijktijdig gebruik met andere antihypertensiva of met andere geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend potentieel (bijv. tricyclische antidepressiva, barbituraten, fenothiazines) kan het risico op hypotensie verhogen.

ACE-remmers (bijv. captopril, enalapril), angiotensine II-antagonisten: Risico op een sterke daling van de bloeddruk en/of acuut nierfalen tijdens het opstarten van de behandeling met de ACE-remmer bij patiënten met een bestaande natriumdepletie (vooral bij patiënten met nierarteriestenose). Als een eerdere behandeling met een diureticum heeft geleid tot een natriumtekort, moet het diureticum 3 dagen voor de start van de behandeling met de ACE-remmer worden stopgezet, of moet de behandeling met de ACE-remmer worden gestart met een lage dosering.

Klasse-I-antiarritmica (bijv. kinidine, disopyramide, lidocaine, fenytoïne, flecainide, propafenon): Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden gepotentieerd en het negatieve inotropisch effect verhoogd.

Klasse-III-antiarritmica (bijv. amiodaron): Het effect op de atrioventriculaire geleidingstijd kan worden versterkt.

Antiarritmica die *torsade de pointes* kunnen veroorzaken (Klasse IA bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide en Klasse III, bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide): Hypokaliëmie kan het optreden van *torsade de pointes* bevorderen.

Niet-antiarritmica die *torsade de pointes* kunnen opwekken (bijv. astemizol, erytromycine intraveneus, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine): Hypokaliëmie kan het optreden van *torsade de pointes* bevorderen.

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

Topique bètablokkers (bijv. oogdruppels voor de behandeling van glaucoom) kunnen de systemische effecten van bisoprolol versterken.

Insuline en orale antidiabetica: Versterking van het bloedsuikerverlagende effect. Blokkering van de bèta-adrenoceptoren kan de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Anesthetica: Afname van de reflaxtachycardie en verhoogd risico op hypotensie (voor meer informatie over algehele anesthesie zie rubriek 4.4).

Digitalisglycosiden: Verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd, vertraging van de hartslag. Als er hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie ontstaat tijdens de behandeling met Emcoretic /

Emcoretic Mitis, kan het myocard gevoeliger worden voor hartglycosiden. Hierdoor kunnen het effect en de bijwerkingen van de glycosiden toenemen.

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

Bij patiënten die hypovolemie ontwikkelen kan gelijktijdige toediening van NSAID's acuut nierfalen opwekken.

Bèta-sympathomimetica (bijv. isoprenaline, dobutamine): De combinatie met bisoprolol kan het effect van beide geneesmiddelen verminderen.

Sympathomimetica die zowel bèta- als alfa-adrenoceptoren activeren (bijv. norepinefrine, epinefrine): De combinatie met bisoprolol kan de door de alfa-adrenoceptor gemedieerde vaatvernauwende effecten van deze geneesmiddelen onthullen. Dat kan leiden tot een bloeddrukstijging en exacerbatie van *claudicatio intermittens*. Dergelijke interacties worden waarschijnlijker geacht met niet-selectieve bètablokkers.

Geneesmiddelen die kaliumdepletie veroorzaken (bijv. corticosteroiden, ACTH, carbenoxolon, amfotericine B, furosemide of laxantia): Gelijktijdige gebruik kan leiden tot een toegenomen kaliumdepletie.

Methyldopa: In enkele gevallen is hemolyse door de vorming van antilichamen tegen hydrochloorthiazide gemeld.

Het effect van urinezuurverlagende geneesmiddelen kan afnemen bij gelijktijdige toediening van Emcoretic / Emcoretic Mitis.

Cholestyramine, colestipol: verlaagt de absorptie van het bestanddeel hydrochloorthiazide van Emcoretic / Emcoretic Mitis.

Combinaties waarbij zorg is geboden

Mefloquine: verhoogd risico op bradycardie.

Corticosteroiden: Vermindert antihypertensief effect (water- en natriumretentie opgewekt door corticosteroiden).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bisoprolol kan de perfusie van de placenta verminderen, wat in verband is gebracht met groeiachterstand, intra-uteriene sterfte, abortus of vroegtijdige weeën. Er kunnen bijwerkingen optreden bij de foetus en pasgeborene (bijv. hypoglykemie en bradycardie). Als er een behandeling met bèta-adrenerge blokkers nodig is, gaat de voorkeur uit naar bèta 1-selectieve adrenoceptorblokkers.

Hydrochloorthiazide kan foetoplacentale ischemie veroorzaken met het risico op hypotrofie van de foetus en veroorzaakt vermoedelijk trombocytopenie bij de neonatus.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Emcoretic / Emcoretic Mitis wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bisoprolol/hydrochloorthiazide noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Emcoretic / Emcoretic Mitis wordt niet aanbevolen voor vrouwen die borstvoeding geven, omdat bisoprolol misschien en hydrochloorthiazide zeker overgaat in de moedermelk. Hydrochloorthiazide kan de melkproductie verlagen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen over de vruchtbaarheid bekend voor het gecombineerde product. Bisoprolol of hydrochloorthiazide vertoonden geen invloed op de vruchtbaarheid of op de algemene voortplantingsresultaten in experimenteel onderzoek bij dieren.

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

Emcoretic / Emcoretic Mitis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Afhankelijk van de persoonlijke respons van de patiënten op de behandeling kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verstoord zijn. Hier moet vooral rekening mee worden gehouden bij het begin van de behandeling, bij veranderingen in de medicatie, of in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaak gemelde bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid. Deze symptomen doen zich vooral voor in het begin van de behandeling. Ze zijn over het algemeen licht van aard en verdwijnen meestal binnen 1-2 weken.

Maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree of constipatie werden ook vaak gemeld.

Langdurige, continue toediening van hydrochloorthiazide kan leiden tot vocht- en elektrolytstoornissen, in het bijzonder hypokaliëmie en hyponatriëmie, ook hypomagnesiëmie en hypochloremie en hypercalciëmie (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met onderliggend hartfalen kan de toestand verergeren. Bradycardie en AV geleidingsstoornissen werden soms gemeld. In zeldzame gevallen kregen patiënten een syncope.

Lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen worden opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie. De gebruikte frequentiecategorieën zijn: vaak (\square 1/100, < 1/10), soms (\square 1/1.000, < 1/100), zelden (\square 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Frequentie niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: leukopenie, trombocytopenie.

Zeer zelden: agranulocytose.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: hyperglykemie, hyperurikemie, verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans (in het bijzonder hypokaliëmie en hyponatriëmie, ook hypomagnesiëmie, hypochloremie, en hypercalciëmie)

Soms: minder eetlust.

Zeer zelden: metabole alkalose.

Psychische stoornissen

Soms: depressie, slaapstoornis.

Zelden: nachtmerrie, hallucinatie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid*, hoofdpijn*.

Oogaandoeningen

Zelden: beperkte productie van traanvocht (van belang voor patiënten die contactlenzen dragen), visusstoornissen.

Zeer zelden: conjunctivitis.

Frequentie niet bekend: choroïdale effusie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: gehoorstoornissen.

Hartaandoeningen

Soms: bradycardie, AV-geleidingsstoornissen, verergering van bestaand hartfalen.

Bloedvataandoeningen

Vaak: koud of doof gevoel in de ledematen.

Soms: orthostatische hypotensie.

Zelden: syncope.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: bronchospasmus bij patiënten met astma bronchiale of een voorgeschiedenis van obstructieve longziekte.

Zelden: allergische rinitis.

zeer zelden : ‘Acute respiratory distress’-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Frequentie niet bekend: interstitiële longaandoening.

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: maag-darmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree, constipatie.

Soms: buikklachten, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis, icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: overgevoelighedsreacties zoals pruritus, opvliegers, uitslag en angio-oedeem, fotodermatitis, purpura, urticaria.

Zeer zelden: alopecia, cutane lupus erythematosus. Bètablokkers kunnen psoriasis uitlokken of verergeren of een psoriasisachtige uitslag uitlokken.

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Soms: spierzwakte, spierkrampen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: erectiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid*.

Soms: asthenie.

Zeer zelden: pijn op de borst.

Onderzoeken

Vaak: verhoogd gehalte aan triglyceriden en cholesterol, glucosurie.

Soms: verhoging van de amylasespiegel, omkeerbare stijging van de serumcreatinine- en ureumspiegel.

Zelden: verhoging van de leverenzymen (ASAT, ALAT).

*Deze symptomen treden vooral op bij het begin van de behandeling. Zij zijn doorgaans licht en verdwijnen vaak binnen 1-2 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). Er zijn gevallen van choroïdale effusie met gezichtsvelddefect gemeld na het gebruik van thiazide en thiazide-achtige diuretica.

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 nationale meldsysteem:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 BRUSSEL
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De meest voorkomende tekenen die te verwachten zijn bij een overdosis bètablokkers zijn bradycardie, hypotensie, bronchospasmus, acute hartinsufficiëntie en hypoglykemie. Er is beperkte ervaring met overdosering van bisoprolol. Er zijn slechts enkele gevallen van overdosering met bisoprolol gemeld. Bradycardie en/of hypotensie zijn gemeld. Alle patiënten zijn hersteld. Er zijn grote verschillen tussen de patiënten in de gevoeligheid voor één hoge dosis bisoprolol en patiënten met hartfalen zijn waarschijnlijk erg gevoelig.

Het klinische beeld bij een acute of chronische overdosis van hydrochloorthiazide wordt gekenmerkt door de mate van vocht- en elektrolytendepletie. De meest voorkomende tekenen zijn duizeligheid, misselijkheid, slaperigheid, hypovolemie, hypotensie, hypokaliëmie.

Behandelbeleid

Bij overdosering wordt in het algemeen aanbevolen Emcoretic / Emcoretic Mitis stop te zetten en een ondersteunende en symptomatische behandeling te beginnen.

Er zijn beperkte gegevens die erop wijzen dat bisoprolol nauwelijks dialyseerbaar is. Het is niet bekend in welke mate hydrochloorthiazide wordt verwijderd via hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve bètablokkers en thiaziden, ATC-code: C07BB07.

Bisoprolol

Farmacodynamische effecten

Bisoprolol is een bètablokker met intermediaire lipofiele/ hydrofiele eigenschappen. Bisoprolol is sterk β_1 -selectief (cardioselectief) zonder enige intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA) en zonder enig klinisch relevant membraanstabiliserend effect.

Werkingsmechanisme

Door blokkade van de β -receptoren in het hart onderdrukt bisoprolol de reactie op de sympathisch-adrenerge activiteit. Dit veroorzaakt een vertraging van de hartslag en een verminderde contractiliteit en zo een verminderd myocardiaal zuurstofverbruik.

Hydrochloorthiazide

Farmacodynamische effecten

Hydrochloorthiazide is een benzothiadiazinederivaat dat hoofdzakelijk de elektrolytuitscheiding versnelt en daarnaast ook de urine-uitstroom door osmotisch gebonden water.

Werkingsmechanisme

Hydrochloorthiazide inhibeert overwegend de natriumabsorptie in de distale tubule, zodat maximaal ongeveer 15 % van het natrium dat glomerulaire filtratie ondergaat uitgescheiden kan worden. De mate van chloride-uitscheiding komt ruwweg overeen met die van de natriumuitscheiding.

Hydrochloorthiazide verhoogt ook de kaliumuitscheiding die essentieel bepaald wordt door de kaliumuitscheiding in de distale tubule en in de verzamelbuis (meer uitwisseling tussen natrium- en kaliumionen). Het saluretische of diuretische effect van hydrochloorthiazide wordt niet in detecteerbare mate beïnvloed door acidose of alkalose.

De glomerulaire filtratiesnelheid wordt aanvankelijk lichtjes verminderd. Tijdens langdurige therapie met hydrochloorthiazide vermindert de calciumuitscheiding via de nieren, waardoor hypercalciëmie kan ontstaan.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min en/of serumcreatinine boven 1,8 mg/100 ml) is hydrochloorthiazide zo goed als ondoeltreffend. Bij patiënten met renale en ADH-gevoelige diabetes insipidus heeft hydrochloorthiazide een antidiuretisch effect.

Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen ervaring met Emcoretic / Emcoretic Mitis bij pediatrische patiënten, daarom kan het gebruik niet aanbevolen worden voor deze populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bisoprolol

Absorptie

De biobeschikbaarheid van bisoprolol uit de filmomhulde tabletten is ongeveer 90%. Bisoprolol wordt bijna volledig geabsorbeerd (>90%) uit het maagdarmkanaal. Samen met het zeer geringe *first-passe* effect in de lever (<10%) levert dit een absolute biobeschikbaarheid van 88% op. Bisoprolol kan op een lege maag of met een ontbijt ingenomen worden, zonder enige verandering in de absorptie of biobeschikbaarheid.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van bisoprolol is ongeveer 30%. De pathofysiologische veranderingen in plasmaproteïnen zoals α 1-glycoproteïnen hebben geen effect op de farmacokinetiek van bisoprolol. De piekplasmaconcentraties worden gewoonlijk 1-3 uur na toediening gemeten. Bisoprolol is maar matig lipofiel en daarom bindt het slechts zwak aan plasmaproteïnen. Het distributievolume is 226 ± 11 l ($x \pm$ SEM).

Biotransformatie en eliminatie

Bisoprolol wordt uit het lichaam verwijderd via twee even doeltreffende klaringsroutes. De helft ervan wordt in de lever omgezet in inactieve metabolieten die uitgescheiden worden via de nieren en de andere helft wordt onveranderd uitgescheiden via de nieren. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 10-12 uur. De C_{max} en AUC-waarden van bisoprolol bij evenwicht zijn bio-equivalent in de vaste combinatie met hydrochloorthiazide en in de monobereiding.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na orale toediening wordt ongeveer 80 % van het hydrochloorthiazide geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De systemische beschikbaarheid is 71 ± 15 %.

Distributie

Hydrochloorthiazide wordt voor 64% aan plasmaproteïnen gebonden. Het relatieve distributievolume is 0,5-1,1 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Bij gezonde mensen wordt meer dan 95 % van het hydrochloorthiazide onveranderd via de nieren uitgescheiden.

Bij een normale nierfunctie is de eliminatiehalfwaardetijd 2,5 uur. De piekplasmaconcentraties worden gewoonlijk gemeten na 2-5 uur. Deze periode stijgt bij een verstoorde nierfunctie tot ongeveer 20 uur bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

Het diuretische effect zet in binnen 1-2 uur en duurt 10-12 uur, afhankelijk van de dosis; het antihypertensieve effect duurt tot 24 uur.

Speciale populaties

Nier- en/of leverinsufficiëntie

De nierklaring van hydrochloorthiazide is verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd is verlengd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Bejaarden

Er is geen dosisaanpassing vereist voor bejaarden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico van bisoprolol of hydrochloorthiazide voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek (toxiciteit op lange termijn, mutageniteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel).

Net als andere bètablokkers heeft een hoge dosering bisoprolol in experimenten met dieren toxische effecten veroorzaakt bij de moeder (verminderde voedselinname, lager lichaamsgewicht) en bij het embryo/de foetus (toegenomen incidentie van late resorptie, lager geboortegewicht van de jongen, ontwikkelingsachterstand tot het einde van de zoogtijd).

Bisoprolol en hydrochloorthiazide zijn echter niet teratogeen gebleken. De toxiciteit nam niet toe als beide bestanddelen in combinatie werden gegeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Emcoretic Mitis 5 mg / 12,5 mg

Tabletkern

colloïdaal silica, watervrij
magnesiumstearaat
microkristallijne cellulose
maïszetmeel
calciumwaterstoffosfaat, watervrij

Filmomhulling

ijzeroxide rood (E172)
ijzeroxide zwart (E172)
dimeticon
macrogol 400
titaandioxide (E171)
hypromellose

Emcoretic 10 mg / 25 mg

Tabletkern

colloïdaal silica, watervrij
magnesiumstearaat
microkristallijne cellulose
maïszetmeel
calciumwaterstoffosfaat, watervrij

Filmomhulling

ijzeroxide rood (E172)
ijzeroxide zwart (E172)
dimeticon
macrogol 400
titaandioxide (E171)
hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-Al blisterverpakkingen.

Verpakkingen met 28 en 56 tabletten en unit-doses.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Merck n.v./s.a.

Ildefonse Vandammestraat 5/7B

1560 Hoeilaart

België

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

Emcoretic Mitis 5 mg / 12, 5 mg BE162802

Emcoretic 10 mg / 25 mg BE162793

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 mei 1993.

Datum van laatste verlenging: 8 maart 2004.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2022.

Goedkeuringsdatum: 10/2022