

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emcoretic 10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene como principios activos:

10 mg de fumarato de bisoprolol

25 mg de hidroclorotiazida

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos en forma de corazón de color gris rosado con una ranura en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en aquellos casos en los que está indicada la terapia de combinación, especialmente en pacientes insuficientemente controlados con monoterapia con el agente  $\beta$ -bloqueante o el diurético solos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía oral

Se recomienda un ajuste individual de la dosis con cada componente por separado. Si es clínicamente apropiado, se puede considerar un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

##### Poblaciones especiales

- *Insuficiencia renal*

En la insuficiencia renal de leve a moderada, se reduce la eliminación de la hidroclorotiazida de Emcoretic 10 mg/ 25 mg, por tanto, puede tener que administrarse una dosis más baja.

- *Pacientes de edad avanzada*

Normalmente, no se requiere ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

- *Pacientes pediátricos*

No hay experiencia con Emcoretic en pacientes pediátricos, por ello no se recomienda su uso en éstos.

##### Forma de administración

Los comprimidos de Emcoretic se toman por la mañana con o sin comida. Deben tragarse con un poco de líquido y no deben masticarse.

##### Duración del tratamiento

Generalmente, el tratamiento con Emcoretic comprimidos recubiertos con película es a largo plazo.

Se recomienda una disminución gradual del tratamiento con bisoprolol, ya que la retirada brusca del bisoprolol puede llevar a un deterioro agudo del estado del paciente, particularmente en aquellos con cardiopatía isquémica.

### 4.3. Contraindicaciones

Emcoretic está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos, otras tiazidas, sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- insuficiencia cardiaca aguda o durante episodios de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieran terapia inotrópica intravenosa
- shock cardiógeno
- bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos)
- síndrome del seno enfermo
- bloqueo sinoauricular
- bradicardia sintomática
- asma bronquial grave
- formas graves de la enfermedad oclusiva arterial periférica o formas graves del síndrome de Raynaud.
- feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4)
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min)
- insuficiencia hepática grave
- acidosis metabólica
- hipopotasemia refractaria
- hiponatremia grave
- hipercalcemia
- gota

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con bisoprolol no debe retirarse de forma brusca a menos que esté claramente indicado, ya que la retirada brusca de bisoprolol puede provocar deterioro del estado general del paciente, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica.

Emcoretic debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- insuficiencia cardiaca
- diabetes mellitus con grandes fluctuaciones en la glucemia; los síntomas de hipoglucemia (tales como taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden quedar enmascarados
- ayuno estricto
- bloqueo AV de primer grado
- angina de Prinzmetal. Se han observado casos de vasoespasm coronario. A pesar de su alta selectividad beta-1, no se pueden excluir completamente ataques de angina cuando se administra bisoprolol a pacientes con angina de Prinzmetal
- enfermedad oclusiva arterial periférica. Pueden empeorar los síntomas, sobre todo al inicio del tratamiento
- hipovolemia
- insuficiencia hepática.

Igual que otros beta-bloqueantes, bisoprolol puede aumentar la sensibilidad hacia los alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas. Esto también se aplica a los tratamientos de desensibilización. El tratamiento con epinefrina puede no dar siempre los resultados terapéuticos esperados.

A los pacientes con psoriasis o con historia de psoriasis, únicamente se deben administrar beta-bloqueantes (como bisoprolol) tras un análisis cuidadoso de la relación beneficio-riesgo.

Bajo el tratamiento con bisoprolol pueden enmascarse los síntomas de la tirotoxicosis.

En pacientes con feocromocitoma, bisoprolol no debe administrarse hasta que no se haya realizado un bloqueo de los alfa-receptores.

En pacientes bajo anestesia general, el anestesista debe ser informado de cualquier tratamiento con beta-bloqueantes. Si se considera necesario retirar la terapia betabloqueante antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y completarse aproximadamente 48 h antes de la anestesia.

A pesar de que los betabloqueantes selectivos (beta1) pueden tener menos efectos sobre la función pulmonar que los no selectivos, como todos los betabloqueantes, deben evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que hayan razones clínicas de peso para su uso. En estos casos Emcoretic debe utilizarse con precaución. En el asma bronquial o en otras enfermedades obstructivas crónicas que pueden causar síntomas, se recomienda terapia broncodilatadora concomitante.

Ocasionalmente puede producirse un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que la dosis de estimulantes beta2 puede tener que incrementarse.

Con los diuréticos tiazídicos pueden producirse reacciones de fotosensibilidad. Si se produce la reacción de fotosensibilidad se deben proteger las áreas expuestas del sol o de la radiación artificial UVA. En casos graves, puede ser necesario detener el tratamiento.

#### *Cáncer de piel no-melanoma*

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

La administración continua a largo plazo de hidroclorotiazida puede producir alteraciones en los fluidos y electrolitos, particularmente hipopotasemia e hiponatremia, también hipomagnesemia e hipocloremia, e hipercalcemia. La hipopotasemia facilita el desarrollo de arritmias graves, particularmente “torsade de pointes”, que puede ser fatal.

Durante el tratamiento a largo plazo con Emcoretic, se recomienda la monitorización de los electrolitos del suero (especialmente potasio, sodio y calcio), de creatinina y urea, los lípidos séricos (colesterol y triglicéridos), el ácido úrico y la glucosa en sangre.

En pacientes con hiperuricemia puede incrementarse el riesgo de ataques de gota.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de una disminución de agudeza visual o dolor ocular, que aparece

típicamente entre horas o semanas tras el inicio del tratamiento. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede provocar pérdida de visión permanente. El tratamiento primario es la discontinuación de la hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Puede ser necesario tratamiento médico o quirúrgico en caso de que la presión intraocular no se controle. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir historial de alergia a penicilina o sulfonamida.

#### *Toxicidad respiratoria aguda*

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Emcoretic y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

#### Uso en deportistas:

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Combinaciones no recomendadas

- Litio: Emcoretic puede intensificar el efecto cardiotoxico y neurotóxico del litio mediante la reducción de la excreción del litio.
- Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y en menor grado del tipo diltiazem: Efecto negativo en la contractibilidad y en la conducción aurículo-ventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes con tratamiento betabloqueante puede producir una hipotensión profunda y un bloqueo aurículo-ventricular.
- Antihipertensivos de acción central (tales como clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina): el uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede provocar una reducción adicional en la frecuencia y del flujo de salida cardíaco, así como vasodilatación. Una retirada brusca puede incrementar el riesgo de hipertensión de rebote, en especial si es antes de una interrupción del betabloqueante.

#### Combinaciones que deben usarse con precaución

- Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina (tales como nifedipino, amlodipino): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de un deterioro adicional de la función de la bomba ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Otros fármacos antihipertensivos u otros medicamentos que producen hipotensión (por ejemplo antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas): el uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión.
- Inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II: riesgo de caída significativa de la presión arterial y/o insuficiencia renal aguda durante el inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA en pacientes con depleción de sodio preexistente (especialmente en pacientes con estenosis arterial renal).  
Si se ha producido una disminución del sodio debido a un tratamiento diurético anterior, se debe interrumpir el diurético 3 días antes de empezar el tratamiento con el inhibidor de la ECA o bien iniciar la terapia con el inhibidor de la ECA a una dosis inferior.

- Antiarrítmicos de clase I: el efecto en el tiempo de conducción auriculoventricular puede potenciarse y el efecto inotrópico negativo puede incrementarse.
- Antiarrítmicos de clase III: el efecto en el tiempo de conducción auriculo-ventricular puede potenciarse.
- Antiarrítmicos que pueden inducir “torsade de pointes”: la hipopotasemia puede facilitar la aparición de “torsade de pointes”.
- Medicamentos no antiarrítmicos que pueden inducir “torsade de pointes”: la hipopotasemia puede provocar la aparición de “torsade de pointes”.
- Medicamentos parasimpaticomiméticos: el uso concomitante puede incrementar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.
- Beta-bloqueantes tópicos (como colirios para el tratamiento del glaucoma) pueden añadir efectos sistémicos a los de bisoprolol.
- Insulina y antidiabéticos orales: Aumento del efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los adrenoreceptores puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.
- Anestésicos: atenuación de la taquicardia refleja y aumento del riesgo de hipotensión (ver sección 4.4).
- Glucósidos digitálicos: aumento del tiempo de conducción auriculoventricular, reducción de la frecuencia cardíaca. Si durante el tratamiento con Emcoretic se desarrolla hipopotasemia y/o hipomagnesemia, el miocardio puede presentar una mayor sensibilidad a los glucósidos cardíacos, dando lugar a un aumento de los efectos adversos de los digitálicos.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): los AINE pueden reducir el efecto hipotensor. En pacientes que desarrollan hipovolemia la administración concomitante de AINE puede provocar un fallo renal agudo.
- Beta-simpaticomiméticos: la combinación con bisoprolol puede disminuir el efecto de ambos medicamentos.
- Simpaticomiméticos que activan beta- y alfa- adrenoreceptores: la combinación con bisoprolol puede provocar un aumento de la presión arterial. Se considera que estas interacciones son más probables con los betabloqueantes no selectivos.
- Medicamentos que provocan una pérdida de potasio (como corticosteroides, ACTH, anfotericina B, diuréticos no ahorradores de potasio, laxantes...): el uso concomitante puede resultar en un incremento de la pérdida de potasio.
- Metildopa: se han descrito casos aislados de hemólisis debido a la formación de anticuerpos contra la hidroclorotiazida.
- Medicamentos utilizados para disminuir los niveles de ácido úrico: su efecto puede atenuarse debido a su administración concomitante con Emcoretic.
- Colestiramina, colestipol: reducen la absorción de la hidroclorotiazida presente en Emcoretic.

#### Combinaciones que deben valorarse

Mefloquina: aumento del riesgo de bradicardia.

Corticosteroides: reducen el efecto antihipertensivo (retención de agua y sodio inducida).

- Rifampicina: ligera reducción de la vida media de bisoprolol posiblemente debido a inducción enzimática y metabolización del medicamento. Normalmente, no se necesita ajuste de la dosis.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Emcoretic no se recomienda en el embarazo

Bisoprolol tiene acciones farmacológicas que pueden causar efectos perjudiciales durante el embarazo y/o al feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro. Pueden aparecer reacciones adversas (como hipoglucemia y bradicardia) en el feto y/o en el recién nacido. Si el tratamiento con el bloqueante beta-adrenérgico es necesario, son preferibles los bloqueantes selectivos beta1-adrenérgicos.

Los diuréticos pueden provocar isquemia feto-placentaria con el riesgo de hipoatrofia fetal que conlleva. Se sospecha que la hidroclorotiazida puede causar trombocitopenia en el neonato.

##### Lactancia

Emcoretic no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia.

La hidroclorotiazida puede inhibir la producción de leche. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna.

##### Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en humanos para la combinación.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En general, Emcoretic no tiene o tiene una influencia insignificante en la capacidad de utilizar máquinas. Sin embargo, dependiendo de la respuesta individual de los pacientes al tratamiento, la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse alterada. Esto debe tenerse en cuenta particularmente al inicio del tratamiento, durante un cambio de tratamiento o en combinación con alcohol.

#### 4.8. Reacciones adversas

La terminología empleada responde a las siguientes definiciones:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

No conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

##### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

**No conocida:** cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

##### Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

**Raros:** leucopenia, trombocitopenia.

**Muy raros:** agranulocitosis.

##### Trastornos del metabolismo y la nutrición:

**Frecuentes:** hiperglucemia, hiperuricemia, alteración del equilibrio hidroelectrolítico (en particular hipopotasemia e hiponatremia, también hipomagnesemia e hipocloremia, así como hipercalcemia).

**Poco frecuentes:** pérdida de apetito.

**Muy raros:** alcalosis metabólica.

Trastornos psiquiátricos:

**Poco frecuentes:** depresión, trastorno del sueño.

**Raros:** pesadilla, alucinación.

Trastornos del sistema nervioso:

**Frecuentes:** mareos\*, dolor de cabeza\*.

Trastornos oculares:

**Raros:** disminución de la producción de lágrimas (a tener en cuenta para personas portadoras de lentillas), alteraciones visuales.

**Muy raros:** conjuntivitis.

**No conocida:** derrame coroideo.

Trastornos del oído y del laberinto:

**Raros:** trastornos de la audición.

Trastornos cardíacos:

**Poco frecuentes:** bradicardia, trastornos de la conducción aurículo-ventricular, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca pre-existente.

Trastornos vasculares:

**Frecuentes:** sensación de frío o entumecimiento en las extremidades.

**Poco frecuentes:** hipotensión ortostática.

**Raros:** síncope.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

**Poco frecuentes:** broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

**Raro:** rinitis alérgicas.

**Muy raros:** Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)

**No conocida:** Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales:

**Frecuentes:** molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.

**Poco frecuentes:** molestias abdominales, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

**Raros:** hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

**Raros:** reacciones de hipersensibilidad tales como picor, enrojecimiento, sarpullido y angioedema, fotodermatitis, púrpura, urticaria.

**Muy raros:** alopecia, lupus eritematoso cutáneo. Los beta bloqueantes pueden causar o empeorar la psoriasis o inducir reacciones similares a la psoriasis.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

**Poco frecuentes:** debilidad muscular, calambres musculares.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

**Raros:** disfunción eréctil

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

**Frecuentes:** fatiga\*.

**Poco frecuentes:** astenia.

**Muy raros:** dolor en el pecho.

#### Exploraciones complementarias:

**Frecuentes:** aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos, glucosuria.

**Poco frecuentes:** aumento de la amilasa, aumento reversible de creatinina y urea séricas.

**Raros:** aumento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT).

\* Estos síntomas pueden ocurrir particularmente al inicio del tratamiento. Normalmente son leves y la mayoría desaparecen al cabo de 1-2 semanas.

#### *Descripción de determinadas reacciones adversas*

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

Los signos más frecuentes esperados tras una sobredosis con un beta-bloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia.

Existe una gran variabilidad interindividual en la sensibilidad a una única dosis elevada de bisoprolol. Los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente más sensibles.

El cuadro clínico en una sobredosis aguda o crónica con hidroclorotiazida se caracteriza por el alcance de la pérdida de fluidos y electrolitos. Los signos más frecuentes son mareos, náuseas, somnolencia, hipovolemia, hipotensión e hipocalemia.

En general, si se produce una sobredosis, se recomienda la interrupción de Emcoretic y un tratamiento de soporte sintomático.

Los datos limitados de los que se disponen sugieren que bisoprolol es difícilmente dializable. El grado en el que la hidroclorotiazida se elimina mediante hemodiálisis no se ha establecido.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: C07BB07. Agentes betabloqueantes, selectivos y tiazidas.

#### **Bisoprolol**

El bisoprolol es un beta-bloqueante que ocupa una posición intermedia en referencia a la lipofilia / hidrofilia. Es altamente beta1-selectivo (“cardioselectivo”) sin actividad simpaticomimética intrínseca (ISA) y sin efecto membrana-estabilizante clínicamente relevante. A través del bloqueo de los receptores cardíacos beta, bisoprolol deprime la respuesta a la actividad simpático-adrenérgica. Esto causa una disminución de la frecuencia cardíaca y en la contractibilidad y, por tanto, una reducción del consumo de oxígeno por el miocardio.

## **Hidroclorotiazida**

La hidroclorotiazida es un derivado de la benzotiadiazina que principalmente aumenta la excreción de los electrolitos y en segundo lugar aumenta el flujo urinario mediante la unión osmótica del agua.

La hidroclorotiazida inhibe predominantemente la absorción del sodio en los túbulos distales, de manera que, como máximo se excreta alrededor del 15% del sodio que pasa por la filtración glomerular. El alcance de la excreción de los cloruros, corresponde aproximadamente a esta excreción de sodio.

La hidroclorotiazida también provoca un incremento de la excreción de potasio que se determina esencialmente por la secreción de potasio en los túbulos distales y en el túbulo colector (aumento del intercambio entre los iones de sodio y potasio). El efecto salurético o diurético de la hidroclorotiazida no se modifica de forma significativa por la acidosis o la alcalosis.

El porcentaje de filtración glomerular se disminuye al principio en pequeña medida. Durante la terapia a largo plazo con hidroclorotiazida, la excreción de calcio por los riñones se reduce, con lo que se puede producir una hipercalcemia.

La hidroclorotiazida reduce la resistencia periférica mediante la relajación de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos.

En paciente con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min y/o creatinina sérica por encima de 1,8 mg/100 ml) la hidroclorotiazida es prácticamente inefectiva. En pacientes con diabetes insípida renal y ADH-sensible, la hidroclorotiazida tiene un efecto antidiurético.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$  mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección 4.4).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Bisoprolol**

La biodisponibilidad de bisoprolol contenido en los comprimidos recubiertos es de alrededor del 90%. El bisoprolol se absorbe casi completamente ( $>90\%$ ) en el tracto gastrointestinal. Este hecho, junto con un efecto de primer paso muy pequeño en el hígado ( $<10\%$ ) resultan en una biodisponibilidad absoluta del 88%. Bisoprolol puede tomarse con el estómago vacío o bien con el desayuno, sin que ello provoque un cambio en la absorción o biodisponibilidad. La unión a proteínas plasmáticas de bisoprolol es de aproximadamente de un 30%. Los cambios fisiopatológicos en las proteínas plasmáticas como las glicoproteínas a1, no tienen un efecto en la farmacocinética de bisoprolol. Las concentraciones más altas en plasma se encuentran normalmente a las 1-3 horas tras la administración. Debido a que el bisoprolol sólo es moderadamente lipofílico, se une de forma débil a las proteínas plasmáticas, siendo su volumen de distribución de  $226 \pm 11$  l ( $x \pm SEM$ ).

El bisoprolol se elimina del organismo mediante dos vías igualmente efectivas: la mitad se transforma en metabolitos inactivos en el hígado y se elimina con los metabolitos a través del riñón, y la mitad se excretan

como sustancia inalterada a través del riñón. La vida media de eliminación del plasma es de 10 a 12 horas. La C<sub>max</sub> y los valores de AUC en el estado estacionario son bioequivalentes en la combinación fija con hidroclorotiazida y en la preparación de bisoprolol solo.

### **Hidroclorotiazida**

Tras la administración oral, alrededor del 80% de la hidroclorotiazida se absorbe a través del tracto gastrointestinal. La disponibilidad sistémica es de  $71 \pm 15\%$ .

La unión a proteínas plasmáticas de la hidroclorotiazida es del 64 %; el volumen relativo de distribución es de 0,5-1,1 l/kg.

En individuos sanos, más del 95 % de la hidroclorotiazida se excreta a través del riñón en forma de sustancia inalterada.

Con una función renal normal la vida media de eliminación es de 2,5 horas. Las concentraciones plasmáticas más altas se encuentran normalmente tras 2-5 horas. Este tiempo se incrementa si existe insuficiencia de la función renal y es de alrededor de 20 horas en pacientes con insuficiencia renal terminal.

El efecto diurético se instaura a las 1-2 horas y permanece durante 10-12 horas dependiendo de la dosis; el efecto antihipertensivo permanece hasta 24 horas.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

De acuerdo con los estudios estándares de toxicidad preclínicos (toxicidad a largo plazo, mutagenicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad), ni bisoprolol ni hidroclorotiazida han demostrado ser sustancias peligrosas para los seres humanos.

Al igual que otros beta-bloqueantes, en experimentos con animales, se ha visto que el bisoprolol a altas dosis causa daño a la madre (disminución de la ingesta de comida y ganancia de peso) y al embrión/feto (aumento de las resorciones tardías, peso al nacer reducido de la descendencia, retraso del desarrollo físico hasta el final de la lactancia).

Sin embargo, ni bisoprolol ni hidroclorotiazida fueron teratogénicos. No hubo ningún aumento en la toxicidad cuando ambos componentes se administraron combinados.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Celulosa microcristalina  
Almidón de maíz  
Calcio hidrógeno fosfato anhidro

#### Recubrimiento:

Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Dimeticona  
Macrogol 400  
Dióxido de titanio (E171)  
Hipromelosa

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

5 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC/Aluminio

Tamaño de envase:

Emcoretic 10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos

Emcoretic 10 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película, 56 comprimidos

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck, S.L.  
María de Molina, 40  
28006 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

60.243

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 19/05/1994

Fecha de la última renovación: Mayo 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

12/2021