

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg /12,5 mg comprimés pelliculés

Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg /25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de fumarate de bisoprolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 1,7 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de fumarate de bisoprolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 3,4 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés blancs, arrondis, avec une barre de cassure sur une face.

Comprimés pelliculés de 5 mg/12,5 mg :

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la rupture du comprimé afin d'en faciliter la déglutition et non pour le diviser en doses égales.

Comprimés pelliculés de 10 mg/25 mg :

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle.

La combinaison à dose fixe Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg /12,5 mg comprimés pelliculés / Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg /25 mg comprimés pelliculés est indiquée pour les patients dont la tension artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate par le bisoprolol ou l'hydrochlorothiazide seuls.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une titration individuelle de la dose de chaque composante est recommandée. Lorsque cela s'indique cliniquement, un passage direct de la monothérapie à la combinaison fixe peut être envisagé.

La dose habituelle est de 5 mg de bisoprolol et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide une fois par jour (l'équivalent d'un comprimé pelliculé de Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg /12,5 mg ou d'un demi-comprimé pelliculé de Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg /25 mg).

Si la réduction de la tension artérielle n'est pas suffisante, la dose peut être portée à 10 mg de bisoprolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide une fois par jour (l'équivalent de 2 comprimés pelliculés de Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg /12,5 mg ou de 1 comprimé pelliculé Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg /25 mg).

Insuffisance rénale

Dans les cas d'insuffisance rénale légère à modérée, l'élimination de la composante hydrochlorothiazide de Co-Bisoprolol Sandoz est réduite. Si nécessaire, il faut préférer la préparation plus faiblement dosée (Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg /12,5 mg comprimés pelliculés) (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est normalement requise (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Co-Bisoprolol Sandoz ne doit pas être utilisés chez les enfants, parce qu'il n'y a pas d'expérience pédiatrique avec le bisoprolol.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être pris au moment du petit déjeuner. Ils doivent être avalés entiers avec un peu de liquide et ne doivent pas être mâchés.

Durée d'utilisation

Après un traitement prolongé, le traitement par Co-Bisoprolol Sandoz doit être graduellement réduit (il faut réduire la dose de moitié en l'espace de 7 à 10 jours), en particulier chez les patients présentant une maladie cardiaque ischémique, parce qu'un arrêt brutal du traitement peut induire une détérioration aiguë de l'état du patient (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Co-Bisoprolol Sandoz est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité au bisoprolol, à l'hydrochlorothiazide ou à d'autres thiazides, sulfamides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- insuffisance cardiaque aiguë ou pendant une insuffisance cardiaque décompensée nécessitant un traitement inotrope i.v.
- choc cardiogénique
- bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré (sans pacemaker cardiaque)
- maladie du sinus
- bloc sino-auriculaire
- bradycardie symptomatique avec moins de 60 battements de coeur/min avant le début du traitement
- asthme bronchique sévère
- stades avancés d'une maladie vasculaire périphérique ou d'un syndrome de Raynaud
- phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4)
- acidose métabolique
- insuffisance rénale sévère avec oligurie et anurie (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et/ou créatinine sérique supérieure à 159 micromol/l)
- glomérulonéphrite aiguë
- coma et précoma hépatique, insuffisance hépatique sévère
- hypokaliémie résistante au traitement
- hyponatrémie sévère
- hypercalcémie

- goutte

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par bêtabloquants (par exemple bisoprolol) ne doit jamais être arrêté brutalement, sauf si cela s'avère fortement indiqué, car un arrêt brutal du traitement par bisoprolol peut donner lieu à une détérioration aiguë de l'état du patient, en particulier chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique (voir rubrique 4.2).

Une surveillance médicale particulièrement étroite est requise dans les cas suivants :

- insuffisance cardiaque (chez les patients avec insuffisance cardiaque chronique stable concomitante, un traitement par bisoprolol en monothérapie doit être instauré après la phase de titration de la dose recommandée)
- bronchospasme (asthme bronchique, maladies obstructives des voies respiratoires)
- traitement concomitant par anesthésiques inhalés
- diabète avec importantes fluctuations de la glycémie ; les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués. Les bêta-bloquants pourraient augmenter davantage le risque d'hypoglycémie sévère lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec des sulfonylurées. Il doit être conseillé aux patients diabétiques de surveiller attentivement leur glycémie (voir rubrique 4.5).
- jeûne strict
- traitement de désensibilisation en cours
- bloc AV du premier degré
- angor de Prinzmetal : Des cas de spasmes coronariens ont été observés. Bien que le bisoprolol soit hautement bêta-1 sélectif, des crises d'angor ne peuvent pas être complètement exclues en cas d'administration à des patients souffrant d'angor de Prinzmetal
- maladie artérielles occlusives périphérique (une intensification des symptômes peut se produire, en particulier pendant le début du traitement)
- anesthésie générale

Chez les patients subissant une anesthésie générale, les bêtabloquants réduisent l'incidence des arythmies et de l'ischémie myocardique pendant l'induction de l'anesthésie et l'intubation, et la période post-opératoire. Il est actuellement recommandé de ne pas interrompre un traitement existant à base de bêtabloquants en cas d'intervention chirurgicale.

L'anesthésiste doit être informé du traitement par bêtabloquants en raison des interactions potentielles avec d'autres médicaments, entraînant des bradyarythmies, une atténuation de la tachycardie réflexe et une diminution de la capacité réflexe de compensation en cas de perte sanguine. Si on estime que l'arrêt du traitement bêtabloquant s'impose avant la chirurgie, il doit se faire de manière progressive et être achevé environ 48 heures avant l'anesthésie (voir rubrique 4.5).

- hypovolémie
- dysfonction hépatique

Même si les bêtabloquants bêta-1 cardiosélectifs ont un effet moindre sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants non sélectifs, les bêtabloquants ne doivent en principe pas être utilisés chez les patients présentant des maladies obstructives des voies respiratoires, sauf si des raisons cliniques obligent une telle utilisation. En cas d'asthme bronchique ou d'autres maladies pulmonaires obstructives chroniques, qui peuvent provoquer des symptômes, un traitement bronchodilatateur doit être administré concomitamment. Il peut occasionnellement se produire une augmentation de la résistance des voies aériennes chez les patients asthmatiques ; dès lors, il peut falloir augmenter la dose de β_2 -stimulants.

Du fait de la composante hydrochlorothiazide, l'administration continue prolongée de Co-Bisoprolol Sandoz peut induire des déséquilibres des électrolytes et des liquides, en particulier une hypokaliémie et une hyponatrémie, ainsi qu'une hypomagnésémie, une hypochlorémie et une hypercalcémie. L'hypokaliémie est plus susceptible de provoquer une arythmie sévère et, dans une certaine mesure, des torsades de pointes létales.

Une alcalose métabolique peut s'aggraver du fait du déséquilibre hydro-électrolytique. On ne peut retirer pleinement profit des diurétiques thiazidiques que si la fonction rénale est normale ou presque normale (taux sériques de créatinine inférieurs à 220 µmol/l chez les adultes). Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez les patients présentant une fonction rénale normale, mais elle peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Un strict respect de toutes les contre-indications est impératif chez les sujets âgés. Les patients âgés doivent commencer avec une faible dose sous surveillance étroite.

Chez les patients présentant une hyperuricémie, le risque de crises de goutte peut être augmenté. La posologie doit être adaptée en fonction des concentrations plasmatiques de l'acide urique.

Comme c'est le cas avec d'autres bêtabloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques. Cet effet se produit également avec le traitement de désensibilisation. Le traitement par épinéphrine ne produit pas toujours l'effet thérapeutique prévu.

Les patients atteints de psoriasis ou avec antécédents de psoriasis ne doivent se voir administrer des bêtabloquants (par ex. du bisoprolol) qu'après une évaluation soigneuse du rapport risque-bénéfice.

Chez les patients présentant un phéochromocytome, les bêtabloquants (par ex. le bisoprolol) ne doivent pas être administrés avant d'avoir réalisé un blocage des récepteurs alpha.

Un traitement par bêtabloquants (par ex. le bisoprolol) peut masquer les symptômes d'une thyrotoxicose.

Des cas de cholécystite aiguë ont été décrits chez des patients présentant une cholélithiase.

Le bisoprolol peut réduire la lacrymation. Les porteurs de verres de contact doivent en être avertis.

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité aux diurétiques thiazidiques se sont produites dans de rares cas (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité se produit pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si le traitement est nécessaire, il est conseillé de protéger les parties du corps exposées au soleil ou à la lumière UV artificielle.

Remarque

Au cours du traitement par Co-Bisoprolol Sandoz, les patients doivent veiller à consommer suffisamment de liquides et à manger des aliments riches en potassium (par ex. bananes, légumes, fruits à coque) en raison de pertes de potassium plus importantes. Il est possible de réduire ou de prévenir les pertes de potassium à l'aide d'un traitement concomitant à base de diurétiques d'épargne potassique.

L'administration continue et prolongée d'hydrochlorothiazide peut induire des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique, en particulier une hypokaliémie et une hyponatrémie, ainsi qu'une hypomagnésémie, une hypochlorémie et une hypercalcémie. L'hypokaliémie favorise le développement d'arythmies sévères, en particulier de torsades de pointes, qui peuvent être fatales.

Pendant un traitement prolongé par Co-Bisoprolol Sandoz, il faut régulièrement contrôler les électrolytes sériques (en particulier le potassium, le sodium et le calcium), la créatinine et l'urée, les graisses sanguines (cholestérol et triglycérides), l'acide urique et la glycémie.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

L'hydrochlorothiazide, un sulfamidé, a été associé à la survenue d'une réaction idiosyncrasique, entraînant un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie aiguë transitoire ou un glaucome aigu à angle fermé. Ce phénomène se caractérise par divers symptômes, comme une perte d'acuité visuelle aiguë ou une douleur oculaire, qui surviennent généralement dans les quelques heures ou semaines qui suivent l'instauration du traitement. Si le glaucome aigu à angle fermé n'est pas traité, cela peut entraîner une perte permanente de la vue.

Le traitement initial consiste à interrompre la prise d'hydrochlorothiazide dès que possible. Il peut s'avérer nécessaire de prendre des mesures médicales ou chirurgicales immédiatement si la pression intraoculaire demeure incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent comprendre des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamides.

Cancer de la peau non-mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non-mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devrait être conseillée aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Co-Bisoprolol Sandoz doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Co-Bisoprolol Sandoz contient du lactose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience en lactase totale ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Information générale :

Il faut considérer que certains médicaments peuvent être influencés à la suite d'une altération des taux sériques de potassium.

Combinaisons non recommandées :

Inhibiteurs calciques de type vérapamil et, dans une moindre mesure, de type diltiazem : influence négative sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil à des patients sous traitement bêtabloquant peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire.

Antihypertenseurs à action centrale, comme la clonidine et autres (par ex. méthylidopa, moxonidine, réserpine) : tout traitement concomitant à base d'antihypertenseurs à action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque en diminuant le tonus sympathique central (diminution de la fréquence des battements cardiaques et du volume d'éjection, vasodilatation). Interrompre brutalement la prise du médicament, notamment avant la fin du traitement à base de bêtabloquants peut augmenter le risque d'hypertension de rebond.

Lithium : Co-Bisoprolol Sandoz peut intensifier les effets cardiotoxiques et neurotoxiques du lithium en réduisant son excrétion.

Combinaisons à utiliser avec prudence :

Inhibiteurs calciques de type dihydropyridine (par ex. nifédipine) : augmentation du risque d'hypotension, en particulier en début de traitement. Un traitement concomitant par bêtabloquants peut induire une insuffisance cardiaque chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente.

L'utilisation concomitante d'autres agents antihypertenseurs ou d'autres médicaments susceptibles d'abaisser la tension artérielle (par ex. antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines) peut augmenter le risque d'hypotension.

Inhibiteurs de l'ECA (IEC), antagonistes de l'angiotensine II

Risque de chute significative de la tension artérielle et/ou insuffisance rénale aiguë pendant l'instauration du traitement par IEC chez les patients présentant une déplétion sodique préexistante (en particulier chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale).

Si un traitement diurétique antérieur a induit une déplétion sodique, soit on arrêtera le traitement diurétique 3 jours avant de débiter le traitement par IEC, soit on instaurera le traitement par IEC à une faible dose.

Antiarythmiques de classe I (par ex. disopyramide, quinidine, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone) : l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire et l'effet inotrope négatif peuvent être intensifiés.

Antiarythmiques de classe III (par ex. amiodarone, sotalol) : l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé.

Certains antiarythmiques peuvent provoquer des torsades de pointes : substances de classe IA (quinidine, disopyramide) et de classe III (par ex., amiodarone et sotalol). L'hypokaliémie peut favoriser le développement de torsades de pointes. Une hypokaliémie doit être évitée et, si possible, corrigée. L'intervalle QT doit être surveillé. En cas de torsades de pointes, ne pas administrer d'antiarythmiques (traitement par pacemaker).

Médicaments non antiarythmiques pouvant induire des torsades de pointes : astémizole, érythromycine en IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, terfendadine et vincamine. L'hypokaliémie peut favoriser la survenue de torsades de pointes. En cas d'hypokaliémie, des médicaments n'induisant pas de torsades de pointes devront être utilisés.

Parasympathicomimétiques (notamment tacrine) : allongement possible du temps de conduction AV, augmentent le risque de bradycardie.

La réserpine, l' α -méthylidopa ou la guanfacine peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ou un retard de conduction.

L'utilisation d'autres bêtabloquants, y compris ceux administrés par voie topique (p. ex. collyres pour le traitement des glaucomes), produit un effet additif.

Insuline et antidiabétiques oraux : intensification de l'effet hypoglycémiant. Un blocage des récepteurs adrénergiques bêta peut masquer les signes d'hypoglycémie. L'utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfonurées pourrait augmenter le risque d'hypoglycémie sévère (voir rubrique 4.4).

Anesthésiques : atténuation de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension. Un blocage bêta continu réduit le risque d'arythmie pendant l'induction de l'anesthésie et l'intubation. L'anesthésiste doit être informé de tout traitement bêtabloquant (par ex. par bisoprolol) (voir rubrique 4.4).

Glycosides digitaliques

Augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire, réduction de la fréquence cardiaque. Si une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie surviennent pendant le traitement par bisoprolol/hydrochlorothiazide, le myocarde peut présenter une sensibilité accrue aux glycosides cardiotoniques, conduisant à une augmentation de leur effet et de leurs événements indésirables.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS peuvent réduire l'effet hypotenseur.

Chez les patients développant une hypovolémie, l'administration concomitante d'AINS peut déclencher la survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

Dérivés de l'ergotamine : augmentation des troubles de la circulation sanguine périphérique.

Bêta-sympathomimétiques

L'association au bisoprolol peut réduire l'effet des deux agents. Une dose plus élevée d'adrénaline peut être requise lors du traitement des réactions allergiques.

Sympathomimétiques activant tant les récepteurs bêta- que les récepteurs alpha-adrénergiques (par ex., adrénaline, noradrénaline) :

L'association au bisoprolol peut entraîner une augmentation de la tension artérielle et une exacerbation de la claudication intermittente. On considère que ces interactions sont plus probables avec les bêtabloquants non sélectifs.

Antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazine et autres antihypertenseurs : effet antihypertenseur intensifié.

Rifampicine : une légère réduction de la demi-vie du bisoprolol est possible en raison de l'induction d'enzymes métaboliques dans le foie. Une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire.

Les effets des agents qui réduisent l'acide urique peuvent être diminués lors d'administration concomitante de Co-Bisoprolol Sandoz.

Une augmentation des pertes de potassium peut survenir en cas d'utilisation simultanée de Co-Bisoprolol Sandoz et de glucocorticoïdes, hormone adrénocorticotrope (ACTH), de carbénoxolone, d'amphotéricine B, de furosémide ou de laxatifs.

L'effet des myorelaxants curarisants peut être intensifié ou allongé lors d'utilisation concomitante de Co-Bisoprolol Sandoz.

Cytostatiques (par ex. cyclophosphamide, fluoro-uracile, méthotrexate): on doit s'attendre à une augmentation de la toxicité sur la moelle osseuse.

Cholestyramine, colestipol : réduisent l'absorption de la composante hydrochlorothiazide de Co-Bisoprolol Sandoz.

Méthylidopa : dans des cas individuels, on a rapporté une hémolyse résultant de la formation d'anticorps anti-hydrochlorothiazide.

Il est important de tenir compte de ce qui suit en cas d'utilisation simultanée :

Corticostéroïdes : diminution des effets antihypertenseurs

Méfloquine : augmentation du risque de bradycardie.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (hors inhibiteurs de la MAO-B) : augmentation de l'effet antihypertenseur des bêtabloquants, mais également risque de crise hypertensive.

La toxicité des salicylés sur le SNC peut être potentialisée lorsqu'ils sont utilisés à de fortes doses.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bisoprolol

Le bisoprolol produit des effets pharmacologiques susceptibles d'avoir des effets délétères sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêtabloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail prématuré. Des événements indésirables (par exemple une hypoglycémie ou une bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêtabloquants s'avère nécessaire, il faut privilégier un bêtabloquant bêta-1 sélectif.

Hydrochlorothiazide

On ne dispose que d'une expérience limitée de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, surtout au cours du premier trimestre. Les études effectuées chez l'animal fournissent des données insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, l'utilisation de cet agent pendant le deuxième et troisième trimestre de grossesse peut compromettre la circulation fœto-placentaire et induire des effets fœtaux et néonataux, tels qu'un ictère, des troubles de l'équilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter un œdème gestationnel, une hypertension gestationnelle ou une toxémie gravidique, car il existe un risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter une hypertension essentielle chez la femme enceinte, sauf dans certaines situations rares excluant l'utilisation de tout autre traitement.

Allaitement

Le fumarate de bisoprolol peut être excrété dans le lait maternel. De petites quantités d'hydrochlorothiazide passent dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques administrés à fortes doses, en cas de diurèse intense, peut inhiber l'allaitement

L'utilisation de Co-Bisoprolol Sandoz pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de cette association et sur les effets qu'elle a sur la fertilité humaine. Le bisoprolol et l'hydrochlorothiazide n'ont montré aucun effet sur la fertilité dans le cadre des études réalisées sur les animaux.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Co-Bisoprolol Sandoz n'a aucun effet, sinon un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, en raison de variations individuelles des réactions au médicament, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être altérée. Cela doit être pris en considération en particulier

en début du traitement et lors du changement de traitement médicamenteux ainsi qu'en association avec l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences suivantes constituent la base de l'évaluation des événements indésirables :

Très fréquents :	$\geq 1/10$
Fréquents :	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquents :	$\geq 1/1.000$ à $< 1/100$
Rares :	$\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$
Très rares :	$< 1/10.000$, y compris cas isolés
Fréquence indéterminée :	la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes):

Fréquence indéterminée : cancer de la peau non-mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rares : leucopénie, thrombocytopénie

Très rares : agranulocytose

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquents : hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre hydro-électrolytique (en particulier hypokaliémie** et hyponatrémie, mais aussi hypomagnésémie et hypochlorémie ainsi qu'hypercalcémie)

Peu fréquents : perte de l'appétit

Très rares : alcalose métabolique

Affections psychiatriques :

Peu fréquent : dépression, troubles du sommeil

Rare : cauchemars, hallucinations

Affections du système nerveux :

Fréquents : étourdissements*, céphalées*

Affections oculaires :

Rares : écoulement lacrymal réduit (à prendre en compte si le patient utilise des lentilles de contact), troubles de la vision

Très rares : conjonctivite

Fréquence indéterminée : Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Rares : troubles de l'ouïe

Affections cardiaques :

Peu fréquents : bradycardie, trouble de la conduction AV, aggravation d'une insuffisance cardiaque

Affections vasculaires :

Fréquent : sensation de froid ou engourdissement au niveau des extrémités

Peu fréquent : hypotension orthostatique

Rares : syncope

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquents : bronchospasme chez les patients présentant un asthme bronchique ou des antécédents de broncho-pneumopathie chronique obstructive

Rares : rhinite allergique

Très rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)

Peu fréquents : pneumopathie interstitielle

Affections gastro-intestinales :

Fréquents : nausées, vomissements, diarrhée, constipation

Peu fréquents : troubles abdominaux, pancréatite

Affections hépatobiliaires :

Rares : hépatite, jaunisse

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rares : réactions d'hypersensibilité (prurit, rougeur du visage, éruption cutanée, photodermatose, purpura, urticaire)

Très rares : les bêtabloquants peuvent déclencher ou aggraver un psoriasis ou induire une éruption psoriasiforme, une alopecie, un lupus érythémateux cutané

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquents : faiblesse musculaire et crampes

Affections des organes de reproduction et du sein :

Rare : Impotence

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : fatigue*

Peu fréquent : asthénie

Très rare : douleurs mammaires

Investigations :

Fréquents : élévation des triglycérides et du cholestérol, glycosurie

Peu fréquent : augmentation des taux d'amylase, augmentation réversible des taux sériques de créatinine et d'urée

Rare : augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)

* Ces symptômes se produisent en particulier en début de traitement. Ils sont en général légers et disparaissent habituellement en 1 à 2 semaines.

** Remarque spéciale :

Signes cliniques d'hypokaliémie : fatigue, épuisement, faiblesse musculaire, paresthésie, parésie, apathie, adynamie des muscles lisses accompagnée de constipation, météorisme ou dysrythmie cardiaque, iléus paralytique, altération de la conscience, coma et modifications ECG.

Le traitement doit être arrêté si l'un des éléments suivants se produit :

- déséquilibres électrolytiques résistants au traitement
- dysrégulation orthostatique
- réactions d'hypersensibilité
- symptômes gastro-intestinaux prononcés
- troubles du SNC
- pancréatite
- modifications de l'hémogramme (anémie, leucopénie, thrombocytopénie)
- cholécystite aiguë

- vasculite
- aggravation d'une myopie existante
- taux sérique de créatinine supérieur à 159 micromol/l ou clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

En général, en cas de surdosage, il est recommandé d'arrêter le traitement par bisoprolol/hydrochlorothiazide et de fournir un traitement de soutien et symptomatique.

Bisoprolol

Les symptômes d'un surdosage comprennent une bradycardie, une hypotension, un bronchospasme, une insuffisance cardiaque aiguë, une hypoglycémie et des troubles de la polarisation au niveau de l'ECG. Les individus réagissent avec une sensibilité qui varie largement d'une personne à l'autre lors de l'administration unique d'une très forte dose de bisoprolol. Les patients présentant une insuffisance cardiaque sont susceptibles de présenter une sensibilité extrême à un surdosage. La bradycardie entraînée par un surdosage est traitée avec de l'atropine (1-2 mg par voie intraveineuse), de l'isoprénaline ou un pacemaker cardiaque temporaire. La chute de pression artérielle est traitée avec l'administration d'un volume intraveineux et, si nécessaire, l'administration de catécholamines vasoconstrictives. Le bronchospasme peut être traité avec de la théophylline, des dérivées de la théophylline ou des bêta-sympathomimétiques. Si le surdosage est récent (moins de 2 heures), du charbon activé est administré au patient ; un lavage gastrique devra être envisagé. La fréquence cardiaque, la pression artérielle, le métabolisme électrolytique et la glycémie doivent être contrôlés. L'hémodialyse ne peut pas augmenter l'élimination du bisoprolol.

Hydrochlorothiazide

Le tableau clinique en cas de surdosage aigu ou chronique d'hydrochlorothiazide dépend de l'étendue des pertes de liquide et d'électrolytes. Les symptômes les plus fréquents comprennent des sensations vertigineuses, des nausées, une somnolence, une hypovolémie, une hypotension, une hypokaliémie.

On ne dispose d'aucune donnée adéquate sur l'efficacité de l'hémodialyse pour éliminer l'hydrochlorothiazide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Combinaison des bêta-bloquants sélectifs et d'un diurétique thiazidique
Code ATC : C07B B07

Bisoprolol

Le bisoprolol est un bêtabloquant occupant une position intermédiaire en ce qui concerne la lipophilie/hydrophilie. Le bisoprolol a une sélectivité β_1 (cardiosélectivité) marquée, sans activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI) et sans effet stabilisant de membrane cliniquement pertinent.

En fonction du niveau du tonus sympathique, la substance réduit la fréquence et la contractilité cardiaques, la vitesse de conduction AV et l'activité rénine plasmatique. En raison de l'inhibition des récepteurs β_2 , le bisoprolol peut induire une légère augmentation du tonus des muscles lisses.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un dérivé de benzothiazidine qui influence principalement l'excrétion supplémentaire des électrolytes et qui, en second lieu, augmente la diurèse due à l'eau osmotiquement liée.

L'hydrochlorothiazide inhibe principalement l'absorption du sodium dans le tubule distal, avec une excrétion maximale possible d'environ 15% du sodium filtré par le glomérule. L'importance de l'excrétion du chlorure correspond à peu près à celle du sodium.

Du fait de l'hydrochlorothiazide, l'excrétion du potassium augmente également, ce qui est principalement déterminé par la sécrétion de potassium dans le tubule distal et le tubule collecteur (augmentation de l'échange entre ions sodium et potassium). En raison de l'acidose ou de l'alcalose, l'effet salurétique ou diurétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas significativement influencé.

La vitesse de filtration glomérulaire est initialement influencée dans une faible mesure. Pendant un traitement prolongé par hydrochlorothiazide, l'excrétion du calcium par les reins est réduite, si bien qu'il peut en résulter une hypercalcémie.

Chez les patients hypertendus, l'hydrochlorothiazide a un effet antihypertenseur. Le mécanisme n'est pas suffisamment élucidé jusqu'à présent. L'effet réducteur des diurétiques thiazidiques sur le tonus des vaisseaux sanguins, dû à la diminution de la concentration du sodium dans la paroi vasculaire et donc, de la réactivité réduite à la noradrénaline, fait entre autres l'objet d'une discussion.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et/ou créatinine sérique supérieure à 1,8 mg/100 ml), l'hydrochlorothiazide est pratiquement inefficace. Chez les patients présentant un diabète insipide rénal et sensible à l'ADH, l'hydrochlorothiazide a un effet antidiurétique.

Cancer de la peau non-mélanome : D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative $\geq 50\,000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Bisoprolol

Absorption

Après la prise, le bisoprolol est presque complètement absorbé (> 90%). Lors du premier passage hépatique (effet de premier passage), 10% de la dose au maximum sont inactivés par métabolisation. Le taux d'absorption élevé et le faible effet de premier passage se traduisent par une biodisponibilité absolue de 88%. Le bisoprolol peut être pris sur un estomac vide ainsi qu'avec le petit déjeuner, sans modification du comportement de l'absorption. La biodisponibilité du bisoprolol est la même dans les

deux cas. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 3 heures après l'administration.

Distribution

Environ 30 % du bisoprolol est lié aux protéines plasmatiques. La pharmacocinétique du bisoprolol n'est pas influencée par les changements pathophysiologiques des protéines plasmatiques (par ex. alpha-1-glycoprotéines). Le bisoprolol étant une substance modérément lipophile et ne se liant que faiblement aux protéines plasmatiques, son volume de distribution est de 226 ± 11 l/kg ($x \pm \text{SEM}$).

Biotransformation et élimination

Le bisoprolol est éliminé du plasma par deux voies de clairance de même efficacité – 50 % est transformé en métabolites inactifs dans le foie, puis éliminé par les reins. L'autre 50% est éliminé par les reins sous forme inchangée. Le bisoprolol est éliminé du plasma avec une demi-vie de 10-12 heures. La C_{max} et les valeurs de l'ASC du bisoprolol à l'état d'équilibre sont bio-équivalentes dans l'association fixe incluant l'hydrochlorothiazide et dans la préparation à produit unique.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration orale, l'hydrochlorothiazide est absorbée du tractus gastro-intestinal à raison d'environ 80%. La disponibilité systémique est de $71 \pm 15\%$.

Distribution

L'hydrochlorothiazide est liée aux protéines plasmatiques à raison de 64% ; le volume de distribution relatif est de 0,5 à 1,1 l/kg.

Biotransformation et élimination

Chez les sujets sains, l'hydrochlorothiazide est excrétée à raison de plus de 95% sous forme inchangée par les reins. La demi-vie d'élimination est de 2,5 heures en cas de fonction rénale normale. Les taux plasmatiques maximaux sont habituellement atteints après 2 à 5 heures. Cette période est augmentée en cas d'altération de la fonction rénale et est d'environ 20 heures chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale.

L'effet diurétique apparaît dans un délai de 1 à 2 heures et dure pendant 10 à 12 heures, en fonction de la dose ; l'effet antihypertenseur se maintient jusqu'à 24 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les tests standard de toxicité préclinique (études de toxicité chronique, potentiel mutagène, potentiel génotoxique et potentiel carcinogène), le bisoprolol et l'hydrochlorothiazide ne représentaient aucun risque spécifique pour l'homme. Comme d'autres bêtabloquants, des doses élevées de bisoprolol ont également entraîné des effets toxiques chez les mères (réduction de l'alimentation et perte de poids corporel) et l'embryon / fœtus (risque accru d'avortement tardif, perte de poids à la naissance, retard du développement physique jusqu'à la fin de la période de lactation). Cependant, rien n'indique que le bisoprolol ou l'hydrochlorothiazide aient un potentiel tératogène. Il n'y a pas eu d'augmentation de la toxicité lorsque les deux substances actives ont été utilisées en association.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Hypromellose

Lactose monohydraté
Macrogol 4000
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Amidon prégélatinisé
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Plaquette en PVC/PVDC/Alu:
3 ans

Plaquette en Alu/Alu:
5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés sous plaquettes en PVC/PVDC/Alu ou sous plaquettes en Alu/Alu, contenues dans une boîte en carton.

Présentations :
14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 et 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés (PVC/PVDC/Alu) : BE361672
Co-Bisoprolol Sandoz 5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés (Alu/Alu) : BE484337
Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg/25 mg comprimés pelliculés (PVC/PVDC/Alu) : BE361681
Co-Bisoprolol Sandoz 10 mg/25 mg comprimés pelliculés (Alu/Alu) : BE484346

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 1 février 2010

Date de dernier renouvellement : 14 décembre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 11/2025

Date d'approbation du texte : 12/2025