

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Emcoretic Mitis 5 mg / 12,5 mg comprimés pelliculés
Emcoretic 10 mg / 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Emcoretic Mitis 5 mg / 12,5 mg

Chaque comprimé pelliculé contient comme substances actives :
5 mg de fumarate de bisoprolol
12,5 mg d'hydrochlorothiazide

Emcoretic 10 mg / 25 mg

Chaque comprimé pelliculé contient comme substances actives :
10 mg de fumarate de bisoprolol
25 mg d'hydrochlorothiazide

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Emcoretic Mitis 5 mg / 12,5 mg :

Comprimés pelliculés biconvexes de couleur blanc-rose, en forme de cœur, avec une barre de cassure.

Emcoretic 10 mg / 25 mg

Comprimés pelliculés biconvexes de couleur rouge-grise, en forme de cœur, avec une barre de cassure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Chez les adultes, traitement de l'hypertension artérielle lorsque la monothérapie s'avère insuffisante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les préparations combinées Emcoretic et Emcoretic Mitis ne seront utilisées que chez les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par une monothérapie, soit avec du fumarate de bisoprolol ou de l'hydrochlorothiazide.

Il peut être recommandé d'adapter individuellement la dose des composants individuels.

Lorsque c'est cliniquement possible, on peut envisager de passer directement d'une monothérapie à un traitement combiné.

La dose habituelle est d'un comprimé d'Emcoretic par jour.

Les personnes âgées réagissent souvent à des doses plus faibles. Chez ces patients, il est recommandé d'instaurer le traitement avec Emcoretic Mitis.

Si les patients ne sont pas contrôlés avec un comprimé par jour d'Emcoretic, il n'est pas certain qu'une nouvelle augmentation de la dose permette d'obtenir un effet thérapeutique supérieur.

Durée du traitement

Le traitement par Emcoretic / Emcoretic Mitis est généralement prescrit à long terme.

Il est recommandé d'interrompre progressivement le traitement par bisoprolol, car un arrêt brutal du traitement peut donner lieu à une détérioration aiguë de l'état du patient, en particulier chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, l'élimination de l'hydrochlorothiazide contenu dans Emcoretic / Emcoretic Mitis peut être réduite ; dès lors, on privilégiera éventuellement une dose plus faible (Emcoretic Mitis).

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est habituellement nécessaire.

Population pédiatrique

On ne dispose d'aucune expérience chez les patients pédiatriques avec Emcoretic / Emcoretic Mitis. Par conséquent, son utilisation ne peut être recommandée dans cette population.

Mode d'administration

Les comprimés se prennent le matin, avec ou sans nourriture, avec un verre d'eau. Le patient ne doit pas mâcher les comprimés.

4.3 Contre-indications

Emcoretic / Emcoretic Mitis ne peuvent pas être utilisés chez les patients dans les situations suivantes :

- hypersensibilité aux substances actives, à d'autres thiazides ou sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- insuffisance cardiaque aiguë ou durant des épisodes de décompensation cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux ;
- choc cardiogénique ;
- bloc AV du deuxième ou du troisième degré (sans pacemaker) ;
- maladie du sinus ;
- bloc sino-auriculaire ;
- bradycardie symptomatique ;
- asthme bronchique sévère;
- formes sévères d'artériopathies périphériques oblitérantes ou formes sévères du syndrome de Raynaud ;
- phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4) ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- acidose métabolique ;
- hypokaliémie réfractaire ;
- hyponatrémie sévère ;
- hypercalcémie ;
- goutte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Emcoretic / Emcoretic Mitis doit s'utiliser avec prudence chez les patients présentant :

- une insuffisance cardiaque concomitante ;
- un diabète sucré présentant des fluctuations importantes de la glycémie ; les symptômes de l'hypoglycémie peuvent être masqués . Les bêta-bloquants pourraient augmenter davantage le risque d'hypoglycémie sévère lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec des sulfonurées. Il doit être conseillé aux patients diabétiques de surveiller attentivement leur glycémie (voir rubrique 4.5).
- un jeûne strict ;
- un bloc AV du premier degré ;
- un angor de Prinzmetal ; Des cas de vasospasmes coronaires 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,
- une artériopathie périphérique oblitérante. Une aggravation des symptômes peut survenir, surtout en début de traitement ;
- une hypovolémie ;
- épanchement choroïdien ;
- une altération de la fonction hépatique.

Comme c'est le cas avec les autres bêtabloquants, le bisoprolol peut augmenter tant la sensibilité aux allergènes que la sévérité des réactions anaphylactiques. Cet effet se produit également avec le traitement de désensibilisation. Un traitement à base d'épinéphrine ne permet pas toujours d'obtenir l'effet thérapeutique escompté.

Chez les patients atteints de psoriasis ou ayant des antécédents de psoriasis, il faut administrer des bêtabloquants (p. ex. bisoprolol) uniquement après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfices/risques.

Le traitement par bisoprolol peut masquer les symptômes de thyrotoxicose.

Chez les patients ayant un phéochromocytome, le bisoprolol ne sera administré qu'après blocage des récepteurs alpha.

Chez les patients sous anesthésie générale, les bêtabloquants réduisent l'incidence des arythmies et de l'ischémie myocardique pendant l'induction et l'intubation, ainsi que pendant la période postopératoire. On recommande actuellement de maintenir le traitement d'entretien par bêtabloquants pendant l'intervention. L'anesthésiste doit être informé de l'existence d'un traitement bêtabloquant en raison de la possibilité d'interactions avec d'autres médicaments, donnant lieu à la survenue d'une bradycardie, à une atténuation de la tachycardie réflexe et à une réduction de la capacité réflexe de compensation lors d'une perte sanguine. Si l'on estime que l'arrêt du traitement bêtabloquant est nécessaire avant l'intervention, il doit se faire de manière progressive et être terminé environ 48 heures avant l'anesthésie.

Même si les bêtabloquants cardiosélectifs (bêta-1) peuvent avoir moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants non sélectifs, comme c'est le cas avec tous les bêtabloquants, leur utilisation doit être évitée chez les patients atteints de bronchopathie obstructive, sauf en cas de raisons médicales très impérieuses. Dans ces situations, Emcoretic / Emcoretic Mitis peut être utilisé avec la prudence nécessaire. En cas d'asthme bronchique ou d'autres pneumopathies chroniques obstructives susceptibles d'induire des symptômes, un traitement bronchodilatateur concomitant doit être administré. Une augmentation de la résistance des voies respiratoires peut quelquefois survenir chez les patients asthmatiques. Par conséquent, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de β_2 -mimétiques.

Des réactions de photosensibilité peuvent survenir avec les diurétiques thiazidiques. En cas de survenue d'une réaction de photosensibilité, il est recommandé de protéger la peau du soleil ou des rayons UVA artificiel. Dans les cas sévères, un arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire.

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 devraient être conseillées 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).

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 à long terme par Emcoretic / Emcoretic Mitis, il faut contrôler régulièrement les taux sériques d'électrolytes (en particulier de potassium, de sodium et de calcium), de créatinine et d'urée, de lipides (cholestérol et triglycérides), d'acide urique ainsi que la glycémie.

Chez les patients ayant une hyperuricémie, le risque de crises de goutte peut augmenter.

Pendant le traitement par Emcoretic / Emcoretic Mitis, les patients doivent veiller à avoir un apport suffisant en liquide et une nourriture riche en potassium (p. ex. bananes, légumes, noix) pour contrebalancer la perte accrue de potassium. Il est possible de limiter ou de prévenir la perte de potassium par un traitement concomitant à base de diurétiques d'épargne potassique.

L'hydrochlorothiazide est un sulfamide et peut provoquer une réaction idiosyncrasique menant à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie aiguë transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes sont notamment une réduction soudaine de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et apparaissent typiquement dans les quelques heures à semaines suivant le début de la prise du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut induire une perte de vision permanente. Le tout premier traitement consiste à interrompre au plus vite l'administration d'hydrochlorothiazide. Des interventions médicales ou chirurgicales urgentes peuvent s'avérer nécessaires s'il est impossible de maîtriser la pression intraoculaire. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline peuvent constituer un facteur de risque d'apparition de glaucome aigu à angle fermé.

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, Emcoretic / Emcoretic Mitis 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.

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

Associations déconseillées

Lithium : Emcoretic / Emcoretic Mitis peut intensifier les effets cardiotoxiques et neurotoxiques du lithium en réduisant l'excrétion du lithium.

Antagonistes du calcium de type vérapamil et, dans une moindre mesure, de type diltiazem : Effet négatif sur la contractilité et sur la conduction auriculo-ventriculaire. Chez les patients sous traitement bêtabloquant, l'administration intraveineuse de vérapamil peut donner lieu à une hypotension marquée et à un bloc auriculo-ventriculaire.

Agents antihypertenseurs d'action centrale (p. ex. clonidine, méthyldopa, moxonodine, rilménidine) : L'utilisation concomitante d'agents antihypertenseurs à action centrale peut donner lieu à une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, ainsi qu'à une vasodilatation. L'arrêt brutal du traitement peut augmenter le risque d'hypertension « *de rebond* », en particulier s'il se produit avant l'arrêt du traitement bêtabloquant.

Associations à utiliser avec prudence

Antagonistes du calcium de type dihydropyridine (p. ex. nifédipine, amlodipine) : L'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'hypotension, et il est impossible d'exclure un risque accru de détérioration supplémentaire de la fonction de pompe ventriculaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

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

IECA (p. ex. captopril, énalapril), antagonistes de l'angiotensine II : Risque de chute significative de la tension artérielle et/ou d'insuffisance rénale aiguë pendant l'instauration du traitement par IECA chez les patients ayant 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 l'IECA, soit on instaurera le traitement par IECA au moyen d'une faible dose.

Antiarythmiques de classe I (p. ex. quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone) : L'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotrope négatif peut être augmenté.

Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone) : L'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être renforcé.

Agents anti-arythmiques pouvant induire des *torsades de pointes* (de classe IA, p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide, et de classe III, p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) : l'hypokaliémie peut favoriser la survenue de *torsades de pointes*.

Agents non anti-arythmiques pouvant induire des *torsades de pointes* (p. ex. astémizole, érythromycine par voie intraveineuse, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin, terfénadine, vincamine) : l'hypokaliémie peut favoriser la survenue de *torsades de pointes*.

Agents parasymphicomimétiques : L'utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire et accroître le risque de bradycardie.

Les bêtabloquants topiques (p. ex. gouttes ophtalmiques utilisées pour traiter le glaucome) peuvent renforcer les effets systémiques du bisoprolol.

Insuline et antidiabétiques oraux : Augmentation de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des bêta-adrénorécepteurs est susceptible de masquer les signes de l'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 (pour plus d'information sur l'anesthésie générale, voir rubrique 4.4).

Glycosides digitaliques : Augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire, ralentissement de la fréquence cardiaque. Si une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie apparaît pendant le traitement par Emcoretic / Emcoretic Mitis, le myocarde peut présenter une sensibilité accrue aux glycosides cardiotoniques, ce qui donne lieu à une augmentation de l'effet et des effets indésirables des glycosides.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Les AINS peuvent réduire l'effet hypotenseur. Chez les patients qui développent une hypovolémie, l'administration concomitante d'AINS peut provoquer une insuffisance rénale aiguë.

Bêta-sympathicomimétiques (p. ex. isoprénaline, dobutamine) : l'association avec le bisoprolol peut réduire l'effet des deux médicaments.

Sympathicomimétiques activant les récepteurs bêta- et alpha-adrénergiques (p. ex. norépinéphrine, épinéphrine) : l'association avec le bisoprolol peut révéler les effets vasoconstricteurs (régulés par les récepteurs alpha-adrénergiques) de ces médicaments. Il peut en résulter une augmentation de la tension artérielle et une exacerbation d'une claudication intermittente. On considère que ces interactions sont plus probables avec les bêtabloquants non sélectifs.

Médicaments favorisant la déplétion potassique (par ex. corticostéroïdes, ACTH, carbénoxolone, amphotéricine B, furosémide ou laxatifs) : L'utilisation concomitante peut donner lieu à une augmentation de la déplétion potassique.

Méthylodopa : on a décrit des cas isolés d'hémolyse due à la formation d'anticorps dirigés contre l'hydrochlorothiazide.

L'effet des agents abaissant les taux d'acide urique peut être atténué en cas d'administration concomitante d'Emcoretic / Emcoretic Mitis.

Colestyramine, colestipol : réduisent l'absorption du composant hydrochlorothiazide d'Emcoretic / Emcoretic Mitis.

Associations à utiliser avec prudence

Méfloquine : risque accru de bradycardie.

Corticostéroïdes : Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrique et sodique induite par les corticostéroïdes).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bisoprolol peut réduire la perfusion placentaire, ce qui a été associé à un retard de croissance, une mort intra-utérine, un avortement ou un accouchement prématuré. Les effets secondaires peuvent se produire chez le fœtus et un nouveau-né (par exemple hypoglycémie et bradycardie). Si un traitement par bêtabloquants s'avère nécessaire, on utilisera de préférence des inhibiteurs sélectifs des récepteurs bêta 1 adrénergiques.

L'hydrochlorothiazide peut provoquer une ischémie foeto-placentaire avec un risque d'une hypertrophie du fœtus et sans doute causer une thrombocytopénie chez le nouveau-né.

Les études animales sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité reproductive (voir section 5.3).

Emcoretic / Emcoretic Mitis n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme nécessite un traitement par bisoprolol/hydrochlorothiazide.

Allaitement

Emcoretic / Emcoretic Mitis n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent, étant donné que l'hydrochlorothiazide passe sûrement dans le lait maternel. L'hydrochlorothiazide peut diminuer la production de lait.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée connue concernant l'effet du produit combiné sur la fertilité de l'être humain. Au cours d'études expérimentales réalisées chez l'animal, le bisoprolol et l'hydrochlorothiazide n'ont induit aucun effet sur la fertilité ni sur les résultats généraux relatifs à la reproduction.

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

Emcoretic / Emcoretic Mitis n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, en fonction de la réponse individuelle du patient au traitement, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être altérée. Il convient de tenir compte de ce risque, en particulier au début du traitement, en cas de changement de médication ou en cas d'association à l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables fréquemment signalés sont des étourdissements, des céphalées et une fatigue. Ces symptômes surviennent surtout au début du traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent habituellement en 1 à 2 semaines.

Des plaintes gastro-intestinales telles que des nausées, des vomissements, une diarrhée ou une constipation ont également été fréquemment mentionnées.

L'administration prolongée et continue d'hydrochlorothiazide peut provoquer des troubles électrolytiques, en particulier une hypokaliémie et une hyponatrémie, ainsi qu'une hypomagnésémie, une hypochlorémie et une hypercalcémie (voir rubrique 4.4).

L'état des patients atteints d'une insuffisance cardiaque sous-jacente peut s'aggraver. Une bradycardie et des troubles de la conduction AV ont été peu fréquemment signalés. Dans de rares cas, des patients ont présenté une syncope.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence utilisées sont les suivantes :

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (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).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : leucopénie, thrombocytopénie.

Très rare : agranulocytose.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : hyperglycémie, hyperuricémie, troubles de l'équilibre hydro-électrolytique (en particulier, hypokaliémie et hyponatrémie, ainsi qu'hypomagnésémie, hypochlorémie et hypercalcémie).

Peu fréquent : perte d'appétit.

Très rare : alcalose métabolique.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : dépression, troubles du sommeil.

Rare : cauchemars, hallucinations.

Affections du système nerveux

Fréquent : étourdissements*, céphalées*.

Affections oculaires

Rare : réduction du flux lacrymal (à prendre en considération chez les patients portant des lentilles de contact), troubles visuels.

Très rare : conjonctivite.

Fréquence indéterminée: épanchement choroïdien.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rare : troubles auditifs.

Affections cardiaques

Peu fréquent : bradycardie, troubles de la conduction AV, aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante.

Affections vasculaires

Fréquent : sensation de froid ou d'engourdissement au niveau des membres.

Peu fréquent : hypotension orthostatique.

Rare : syncope.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : bronchospasme chez les patients ayant un asthme bronchique ou des antécédents de pneumopathie obstructive.

Rare : rhinite allergique.

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

Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : plaintes gastro-intestinales telles que nausées, vomissements, diarrhée, constipation.

Peu fréquent : plaintes abdominales, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Rare : hépatite, ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : réactions d'hypersensibilité telles que prurit, bouffées de chaleur, éruption cutanée et angio-oedème, photodermatite, purpura, urticaire.

Très rare : alopecie, lupus érythémateux cutané. Les bêtabloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou provoquer une éruption cutanée de type psoriasis.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : faiblesse musculaire, crampes musculaires.

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : troubles de l'érection.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue*.

Peu fréquent : asthénie.

Très rare : douleur thoracique.

Investigations

Fréquent : augmentation des taux de triglycérides et de 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 surviennent surtout au début du traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent la plupart du temps endéans 1 à 2 semaines.

Description de certains effets indésirables

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 (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1). Des cas d'épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel ont été rapportés suite à l'utilisation de thiazide et de diurétiques thiazidiques.

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 le système national de déclaration :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes les plus fréquents auxquels il faut s'attendre en cas de surdosage par un bêtabloquant sont une bradycardie, une hypotension, un bronchospasme, une insuffisance cardiaque aiguë et une hypoglycémie. On dispose d'une expérience limitée concernant un surdosage de bisoprolol. Seuls quelques cas de surdosage ont été signalés avec le bisoprolol. Des cas de bradycardie et/ou d'hypotension ont été signalés. Tous les patients se sont rétablis. Il existe une différence importante entre les patients concernant la sensibilité à une dose unique élevée de bisoprolol, et les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont probablement très sensibles.

En cas de surdosage aigu ou chronique d'hydrochlorothiazide, le tableau clinique se caractérise par une perte hydrique et électrolytique importante. Les signes les plus fréquents sont des étourdissements, des nausées, une somnolence, une hypovolémie, une hypotension et une hypokaliémie.

Prise en charge

En cas de surdosage, on recommande généralement d'interrompre le traitement par Emcoretic / Emcoretic Mitis et d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien.

Des données limitées indiquent que le bisoprolol s'élimine difficilement par dialyse. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents bêtabloquants sélectifs et thiazides, code ATC : C07BB07.

Bisoprolol

Effets pharmacodynamiques

Le bisoprolol est un bêtabloquant aux propriétés lipophiles/ hydrophiles intermédiaires. Le bisoprolol est un agent hautement sélectif des récepteurs β_1 -adrénergiques (cardiosélectif), sans aucune activité sympathicomimétique intrinsèque (ASI) et sans aucun effet stabilisateur de membrane cliniquement significatif.

Mécanisme d'action

En bloquant les récepteurs β -adrénergiques au niveau du cœur, le bisoprolol inhibe la réaction à l'activité sympathique adrénérge. Il en résulte un ralentissement de la fréquence cardiaque et une diminution de la contractilité, ce qui provoque une réduction de la consommation d'oxygène par le myocarde.

Hydrochlorothiazide

Effets pharmacodynamiques

L'hydrochlorothiazide est un dérivé de la benzothiadiazine dont l'action consiste principalement à accélérer l'élimination d'électrolytes ainsi que les émissions d'urine par un appel osmotique de l'eau.

Mécanisme d'action

L'hydrochlorothiazide inhibe de façon prépondérante l'absorption de sodium dans les tubules distaux ; par conséquent, environ 15 % maximum du sodium subissant une filtration glomérulaire peut être éliminé. Le degré d'excrétion du chlorure correspond à peu près à celui de l'élimination du sodium.

L'hydrochlorothiazide augmente également l'excrétion potassique, qui est principalement déterminée par l'excrétion potassique dans les tubules distaux et le tube collecteur (augmentation des échanges entre les ions de sodium et de potassium). L'effet salidiurétique ou diurétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas influencé de manière détectable par l'acidose ou l'alcalose.

La vitesse de filtration glomérulaire est initialement légèrement réduite. Au cours d'un traitement prolongé par l'hydrochlorothiazide, l'excrétion calcique par voie rénale diminue, ce qui peut induire une hypercalcémie.

L'hydrochlorothiazide réduit la résistance périphérique en relâchant les muscles lisses des vaisseaux sanguins.

Efficacité et sécurité clinique

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 pour ainsi dire inefficace. Chez les patients présentant un diabète insipide (sensible à la fonction rénale et à l'hormone ADH), l'hydrochlorothiazide exerce 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 ($\sim 25\,000$ mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée ($\sim 100\,000$ mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Etant donné qu'on ne dispose d'aucune expérience avec Emcoretic / Emcoretic Mitis chez les patients pédiatriques, son utilisation ne peut pas être recommandée au sein de cette population.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Bisoprolol

Absorption

La biodisponibilité du bisoprolol contenu dans les comprimés pelliculés est d'environ 90%. Le bisoprolol est quasi entièrement absorbé ($> 90\%$) par le tractus gastro-intestinal. En tenant compte de l'effet de premier passage hépatique très limité ($< 10\%$), on obtient une biodisponibilité absolue de 88 %. Le bisoprolol peut être pris à jeun ou au petit-déjeuner, sans ce que cela n'influence l'absorption ou la biodisponibilité.

Distribution

La liaison du bisoprolol aux protéines plasmatiques est d'environ 30%. Les modifications physiopathologiques des protéines plasmatiques, telles que les $\alpha 1$ -glycoprotéines, n'ont aucun effet sur la pharmacocinétique du bisoprolol. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement observées 1 à 3 heures après l'administration. Le bisoprolol n'est que modérément lipophile et ne se lie donc que faiblement aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est de 226 ± 11 l ($x \pm$ ETM).

Biotransformation et élimination

Le bisoprolol est éliminé de l'organisme par deux voies de clairance d'efficacité équivalente : la moitié du produit est transformée dans le foie en métabolites inactifs qui s'éliminent par voie rénale ; l'autre moitié est éliminée sous forme inchangée par voie rénale. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 à 12 heures. La C_{max} et les valeurs d'ASC du bisoprolol à l'état d'équilibre sont bioéquivalentes dans l'association fixe incluant l'hydrochlorothiazide et dans la préparation à produit unique.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration orale, environ 80 % de l'hydrochlorothiazide est absorbé par le tractus gastro-intestinal. La disponibilité systémique est de 71 ± 15 %.

Distribution

Le taux de liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est de 64%. Le volume de distribution relatif est de 0,5-1,1 l/kg.

Biotransformation et élimination

Chez les sujets en bonne santé, plus de 95 % de l'hydrochlorothiazide est éliminé sous forme inchangée par voie rénale.

En cas de fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination est de 2,5 heures. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement observées après 2 à 5 heures. Ce délai augmente en cas d'altération de la fonction rénale et pouvant aller jusqu'à 20 heures chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale.

L'effet diurétique débute 1 à 2 heures après l'administration et se maintient pendant 10 à 12 heures, en fonction de la dose ; l'effet antihypertenseur se maintient jusqu'à 24 heures.

Populations particulières

Insuffisance rénale et/ou hépatique

La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est réduite et la demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité à long terme, mutagénicité, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme avec le bisoprolol et l'hydrochlorothiazide.

Comme c'est le cas avec d'autres bêtabloquants, on a constaté lors des études animales que l'administration de doses élevées de bisoprolol induit des effets toxiques chez la mère (diminution de la prise alimentaire et du poids corporel) et chez l'embryon/le fœtus (augmentation des résorptions tardives, réduction du poids de naissance des jeunes, retard du développement jusqu'à la fin de la lactation).

Néanmoins, ni le bisoprolol ni l'hydrochlorothiazide ne s'est avéré tératogène. On n'a observé aucune toxicité accrue lorsqu'on administrait simultanément les deux composés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Emcoretic Mitis 5 mg / 12,5 mg :

Noyau du comprimé :

silice colloïdale anhydre
stéarate de magnésium
cellulose microcristalline
amidon de maïs
hydrogénophosphate de calcium anhydre

Pelliculage :

oxyde de fer rouge (E172)
oxyde de fer noir (E172)
diméthicone
macrogol 400
dioxyde de titane (E 171)
hypromellose

Emcoretic 10 mg / 25 mg

Noyau du comprimé :
silice colloïdale anhydre
stéarate de magnésium
cellulose microcristalline
amidon de maïs
hydrogénophosphate de calcium anhydre

Pelliculage :
oxyde de fer rouge (E172)
oxyde de fer noir (E172)
diméthicone
macrogol 400
dioxyde de titane (E 171)
hypromellose

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages sous plaquettes en PVC-Al.
Emballages de 28 et 56 comprimés et en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Merck n.v./s.a.
Ildefonse Vandammestraat 5/7B
1560 Hoeilaart
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Emcoretic Mitis 5 mg / 12, 5 mg	BE162802
Emcoretic 10 mg / 25 mg	BE162793

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

Date de première autorisation : 4 mai 1993.
Date de dernier renouvellement : 8 mars 2004.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2025.

Date d'approbation: 11/2025.