

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Bisoprolol EG 2,5 mg/6,25 mg comprimés pelliculés

### 2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient:

2,5 mg de fumarate de bisoprolol (correspondant à 2,12 mg de bisoprolol)

6,25 mg d'hydrochlorothiazide

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés blancs, ronds et biconvexes. Les comprimés portent l'inscription "B-H" et "2-6" sur l'un des côtés.

### 4 DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle.

Cette combinaison de dose fixe est indiquée chez les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le fumarate de bisoprolol ou l'hydrochlorothiazide utilisé seul.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Cette combinaison de dose fixe (fumarate de bisoprolol 2,5 mg/hydrochlorothiazide 6,25 mg) ne peut être administrée qu'à des patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le fumarate de bisoprolol à 2,5 mg ou l'hydrochlorothiazide à 6,25 mg. Le passage direct d'une monothérapie vers une combinaison fixe peut être envisagé si cela s'avère cliniquement approprié.

##### Posologie

La dose initiale usuelle est 5 mg de bisoprolol/12,5 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Une titration individuelle de la dose avec les composants est recommandée.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à 10 mg de bisoprolol/25 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

##### *Personnes âgées*

Normalement, une modification de la posologie n'est pas nécessaire. Il est recommandé de démarrer le traitement avec la dose la plus basse possible.

##### *Insuffisance rénale ou hépatique*

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de créatinine > 30 ml/min.) ou une insuffisance hépatique légère à modérée, une modification de la posologie n'est

pas nécessaire. Cependant, chez les patients souffrants d'une insuffisance hépatique légère à modérée, il est recommandé d'effectuer régulièrement un contrôle médical (voir rubrique 4.4).

En cas d'une insuffisance rénale et hépatique concomitante, l'élimination du composant hydrochlorothiazide du fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide est réduite, c'est pourquoi une dose moins élevée pourrait être indiquée (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe aucune expérience pédiatrique avec fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide. Par conséquent, ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants.

#### Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être avalés en entier avec un peu de liquide au moment du petit-déjeuner.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives, d'autres thiazides, aux sulfonamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Insuffisance cardiaque aiguë ou pendant des épisodes d'une décompensation cardiaque exigeant une thérapie inotrope intraveineuse
- Choc cardiogénique
- Bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré
- Syndrome sinusal
- Bloc sino-auriculaire
- Bradycardie avec pouls inférieur à 60 pulsations/min. avant le traitement
- Stades finales d'affections artérielles occlusives périphériques et syndrome de Raynaud
- Asthme bronchique sévère ou affections pulmonaires obstructives chroniques sévères
- Acidose métabolique
- Hypokaliémie réfractaire
- Hyponatrémie sévère
- Hypercalcémie
- Insuffisance rénale sévère avec oligurie ou anurie (clairance de créatinine < 30 ml/min. et/ou créatinine sérique > 1,8 mg/100 ml)
- Glomérulonéphrite aiguë
- Insuffisance hépatique, y compris précoma et coma hépatique
- Phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4)
- Administration concomitante de floctafénine et sultopride (voir rubrique 4.5)

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le traitement par bêtabloquants (par ex. bisoprolol) ne doit jamais être interrompu brutalement, sauf en cas d'indication absolue. Après une thérapie prolongée - principalement lors d'une maladie cardiaque ischémique - le fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide sera arrêté de façon graduelle (en divisant de moitié la dose sur une période de 7 à 10 jours). En effet, un arrêt brutal peut conduire à une dégradation aiguë de l'état du patient.

Les patients souffrants d'une des affections suivantes doivent être suivis méticuleusement:

- Insuffisance cardiaque (chez des patients souffrant simultanément d'une insuffisance cardiaque chronique constante, le traitement doit être instauré avec une monothérapie de fumarate de bisoprolol en utilisant une phase de titration spéciale)
- Un diabète sucré présentant des fluctuations importantes de la glycémie; les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués. Les bêta-bloquants pourraient encore augmenter 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).
- Un jeûne strict

- Bloc AV du premier degré
- Angine de Prinzmetal
- Une artériopathie périphérique oblitérante (une aggravation des plaintes peut survenir surtout au début de traitement)
- Hypovolémie
- Altération de la fonction hépatique
- Goutte

Comme c'est le cas avec d'autres bêtabloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques. Ces effets se produisent également avec le traitement de désensibilisation. Un traitement à base d'adrénaline ne permet pas toujours d'obtenir l'effet thérapeutique escompté.

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

Lors d'un traitement par bêtabloquants (par ex. bisoprolol), les symptômes d'une thyrotoxicose peuvent être masqués.

Chez les patients atteints de phéochromocytome, les bêtabloquants (par ex. bisoprolol) ne peuvent être administrés qu'après le blocage des récepteurs alpha.

Chez les patients sous anesthésie générale: L'anesthésiste doit être informé de l'existence d'un traitement bêtabloquant. 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. Les patients recevant un traitement concomitant par anesthésiques inhalés doivent être suivis méticuleusement.

En cas d'asthme bronchique ou d'autres affections pulmonaires obstructives chroniques pouvant provoquer des symptômes, une thérapie bronchodilatatrice doit être appliquée simultanément. De temps à autres, une augmentation de la résistance des voies respiratoires peut se manifester chez des patients asthmatiques: par conséquent, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de  $\beta$ 2-stimulants. Les patients souffrant de bronchospasmes (asthme bronchique, affections respiratoires obstructives) doivent être suivis méticuleusement.

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.

A cause du composant hydrochlorothiazide, une administration prolongée et continue de fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide peut entraîner des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique, principalement de l'hypokaliémie et de l'hyponatrémie, en sus de l'hypomagnésémie et de l'hypochlorémie, ainsi que de l'hypercalcémie.

L'hypokaliémie favorise le développement d'arythmies sévères, en particulier de torsades de pointes, qui peuvent être fatals.

Pendant un traitement à long terme par fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide, 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 sériques (cholestérol et triglycérides), d'acide urique ainsi que la glycémie.

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

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

L'alcalose métabolique peut s'aggraver à cause de troubles de l'hémostase hydro-électrolytique.

Chez les patients atteints de cholélithiase, on a observé une cholécystite aiguë.

#### 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 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).

#### Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent le début du traitement. En l'absence de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision définitive. La première mesure à prendre consiste à arrêter le traitement par hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide devra peut-être être envisagé si la pression intraoculaire reste non maîtrisée. Il se peut qu'un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline constitue un facteur de risque de présenter un glaucome aigu à angle fermé.

#### 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'oedème 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 EG 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**

#### Information générale

Il faut tenir compte du fait que des troubles du potassium sérique peuvent influencer certains médicaments.

#### Combinaisons contre-indiquées

Floctafénine: le bisoprolol peut inhiber les réactions cardiovasculaires compensatoires à l'hypotonie ou au choc induits par la floctafénine.

Sultopride: l'administration concomitante de bisoprolol peut provoquer un plus grand risque d'arythmies ventriculaires.

Combinaisons non recommandées

Lithium: le fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide peut intensifier l'effet cardiotoxique et neurotoxique du lithium en réduisant l'excrétion de lithium.

Antagonistes du calcium de type vérapamil et dans une moindre mesure de type diltiazem: influence négative sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. Une administration intraveineuse de vérapamil chez des patients traités par un  $\beta$ -bloquant peut provoquer une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire.

Agents antihypertenseurs d'action centrale (par ex. réserpine, alpha-méthyl dopa, guanfacine, clonidine): 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 ». L'administration de ces agents antihypertenseurs d'action centrale ne peut être interrompue, sauf si l'utilisation de fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide a été arrêtée depuis quelques jours auparavant. Ensuite l'administration de l'agent antihypertenseur d'action centrale peut être interrompue petit à petit.

Inhibiteurs de la mono-amine oxydase (à l'exception d'inhibiteurs de la MAO-B): effet hypotensif rehaussé des  $\beta$ -bloquants mais aussi risque de crise hypertensive.

Médicaments non anti-arythmiques pouvant induire des torsades de pointes: astémizole, érythromycine i.v., halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, terféndine, vincamine. L'hypokaliémie peut favoriser la survenue de torsades de pointes. En cas d'hypokaliémie, il faut utiliser des médicaments qui ne provoquent pas de torsades de pointes.

Combinaisons à utiliser avec précaution

Antagonistes du calcium comme les dérivés de la dihydropyridine (par ex. nifédipine): 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 peut accroître le risque d'hypotension.

Inhibiteurs de l'ECA (par ex. énalapril, captopril), antagonistes de l'angiotensine II (par ex. losartan): risque de baisse 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.

Anti-arythmiques de la classe I (par ex. disopyramide, quinidine): l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotrope négatif peut être augmenté.

Anti-arythmiques de la classe III (par ex. amiodarone): l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé.

Agents anti-arythmiques pouvant induire des torsades de pointes: médicaments de la classe IA (quinidine, disopyramide), amiodarone, sotalol. Il faut éviter et corriger, si nécessaire, l'hypokaliémie.

Il est nécessaire de suivre et de contrôler l'intervalle QT. En cas de torsades de pointes, ne pas administrer des médicaments anti-arythmiques (electrical pacing)

Agents parasympathomimétiques (y compris la tacrine): le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie peut être augmenté.

Les bêtabloquants topiques, y compris les gouttes pour les yeux, peuvent renforcer les effets systémiques du bisoprolol.

Insuline et antidiabétiques oraux: potentialisation de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut masquer les symptômes d'hypoglycémie. L'utilisation concomitante de bêtabloquants avec des sulfonylurées pourrait augmenter le risque d'hypoglycémie sévère (voir rubrique 4.4).

Anesthésiques: Affaiblissement de la tachycardie réflexe et risque accru d'hypotension. La continuité du  $\beta$ - blocage diminue le risque d'arythmie pendant l'induction et l'intubation. L'anesthésiste doit être informé si le patient utilise un  $\beta$ -bloquant (par ex. bisoprolol) (voir rubrique 4.4).

Glycosides digitaliques: prolongation du temps de conduction auriculo-ventriculaire, ralentissement de la fréquence cardiaque. Si une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie se développe pendant le traitement par fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide, le myocarde peut présenter une sensibilité accrue aux glycosides cardiaques, ce qui peut provoquer une potentialisation de l'effet et des effets indésirables des glycosides.

Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines: effets hypotensifs diminués. En cas d'administration d'une forte dose de salicylate, l'effet toxique des salicylates sur le système nerveux central peut être intensifié.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): les AINS peuvent réduire l'effet hypotenseur.

Chez des patients développant une hypovolémie, l'administration concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peut provoquer une insuffisance rénale aiguë.

Bêta-sympathomimétiques: l'association avec le bisoprolol peut réduire l'effet des deux médicaments.

Médicaments sympathomimétiques: la combinaison avec bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments. Une plus forte dose d'épinéphrine peut être nécessaire pour le traitement de réactions allergiques.

Sympathomimétiques activant les récepteurs bêta- et alpha-adrénergiques: l'association avec le bisoprolol peut aboutir à une augmentation de la tension artérielle. On considère que ces interactions sont plus probables avec les bêtabloquants non sélectifs.

L'utilisation concomitante de fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide et des médicaments favorisant la déplétion potassique (par ex. de glucocorticoïdes, d'ACTH, de carbénoxolone, d'amphotéricine B, de furosémide ou de laxatifs) peut provoquer une perte en potassium accrue.

Méthylidopa: une hémolyse due à la formation d'anticorps dirigés contre l'hydrochlorothiazide a été décrite dans des cas isolés.

L'effet des médicaments réduisant les taux d'acide urique peut être diminué en cas d'administration concomitante de fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide.

Colestyramine, colestipol: réduit l'absorption du composant hydrochlorothiazide de fumarate de bisoprolol/ hydrochlorothiazide.

Dérivés de l'ergotamine: aggravation des troubles circulatoires périphériques.

Antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines: augmentation de l'effet hypotenseur.

Rifampicine: une légère réduction de la demi-vie de bisoprolol est possible à cause de l'induction des enzymes hépatiques qui métabolisent des médicaments. Normalement, un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire.

L'effet des myorelaxants du type curare peut être potentialisé ou prolongé par le fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide.

Cytostatiques (par ex. cyclophosphamide, fluorouracile, méthotrexate): une toxicité de la moëlle osseuse accrue peut être attendue.

Autres traitements concomitants à utiliser avec précaution: les anticoagulants oraux (l'effet antithrombotique peut être réduit par l'utilisation de thiazides) et le probénécide (action diurétique diminuée).

#### Combinaisons à prendre en compte

Méfloquine: risque accru de bradycardie.

Corticostéroïdes: diminution de l'effet antihypertenseur.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

L'expérience est limitée en matière de l'utilisation d'hydrochlorothiazide ou de bisoprolol pendant la grossesse, en particulier durant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes en ce qui concerne l'hydrochlorothiazide et n'indiquent aucun effet tératogène quant au bisoprolol.

Bisoprolol, les inhibiteurs des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques réduisent la perfusion placentaire, ce qui a été associé au retard de croissance, au décès intra-utérin, à l'avortement ou à l'accouchement prématuré. Des effets indésirables (par ex. une hypoglycémie, une bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par inhibiteurs des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques s'avère nécessaire, il faudra considérer ceux ayant montré un meilleur profil de sécurité.

Il est recommandé de surveiller la circulation sanguine utéro-placentaire et la croissance fœtale. Il faut surveiller étroitement le nouveau-né. On peut généralement s'attendre à la survenue de symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie au cours des cinq premiers jours.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur base du mécanisme pharmacologique d'action de l'hydrochlorothiazide, son utilisation durant le deuxième et le troisième trimestre peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et peut provoquer des effets fœtaux et néonataux comme de l'ictère, des troubles de la balance électrolytique et de la thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour des œdèmes gestationnels, de l'hypertension gestationnelle ou de la prééclampsie en raison du risque de diminution du volume de plasma et d'hypoperfusion placentaire, sans un effet bénéfique sur le cours de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'hypertension essentielle chez des femmes enceintes excepté dans de rares situations où l'on ne peut avoir recours à aucun autre traitement.

### Allaitement

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel. Jusqu'à présent, on ignore si le bisoprolol est excrété dans le lait maternel. Dès lors, l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

L'hydrochlorothiazide peut freiner la production du lait maternel.

L'on suivra de préférence un autre traitement présentant un meilleur profil de sécurité pendant l'allaitement, en particulier, lorsqu'on allaite un nouveau-né ou un enfant prématuré.

Fertilité

Aucune donnée non clinique avec l'hydrochlorothiazide et le bisoprolol n'est disponible.

Tout comme avec les autres médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension, des essais cliniques ont suggéré que l'hydrochlorothiazide et le bisoprolol pourraient occasionnellement induire une impuissance chez les hommes.

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

Le fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide n'a aucune ou alors insignifiante influence sur la conduite automobile ou l'aptitude à desservir des machines.

Toutefois, en raison des variations individuelles différentes dans les réactions au médicament, la conduite automobile et l'aptitude à utiliser des machines peuvent être influencées négativement. Ceci doit surtout être pris en considération au commencement de la thérapie, en cas de changement de médication et lors de la consommation d'alcool en même temps.

**4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables signalés pour ce médicament sont dus, en général, à leurs effets pharmacologiques.

	<b>Fréquent</b> ( $\geq 1/100$ ; < 1/10)	<b>Peu fréquent</b> ( $\geq 1/1.000$ ; < 1/100)	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10.000$ ; < 1/1.000)	<b>Très rare</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Fréquence indéterminée</b> (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</i>					cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			leucopénie, thrombocytopénie	agranulocytose	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	hyperglycémie, hyperuricémie, troubles de l'hémostase hydro- et électrolytique (principalement hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie et	perte d'appétit			

	<b>Fréquent</b> ( $\geq 1/100$ ; < 1/10)	<b>Peu fréquent</b> ( $\geq 1/1.000$ ; < 1/100)	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10.000$ ; < 1/1.000)	<b>Très rare</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Fréquence indéterminée</b> (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	hypochlorémie ainsi que hypercalcémie), alcalose métabolique				
<i>Affections psychiatriques</i>		dépression, troubles du sommeil	cauchemars, hallucinations		
<i>Affections du système nerveux</i>	épuisement*, étourdissements*, céphalées*				
<i>Affections oculaires</i>			diminution des larmes (à prendre en compte si le patient utilise des lentilles de contact), troubles visuels	conjonctivite	épanchement choroïdien
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>			troubles auditifs		
<i>Affections cardiaques</i>		bradycardie, troubles de la conduction AV aggravation de l'insuffisance cardiaque préexistante			
<i>Affections vasculaires</i>	sensation de froid ou engourdissement aux extrémités	hypotension orthostatique			
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		bronchospasmes chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou des	rhinite allergique	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)	

	<b>Fréquent</b> ( $\geq 1/100$ ; < 1/10)	<b>Peu fréquent</b> ( $\geq 1/1.000$ ; < 1/100)	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10.000$ ; < 1/1.000)	<b>Très rare</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Fréquence indéterminée</b> (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		antécédents d'affections respiratoires obstructives			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	nausées, vomissements, diarrhée, constipation	plaintes abdominales, pancréatite			
<i>Affections hépatobiliaires</i>			hépatite, ictère		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			réactions d'hypersensibilité (démangeaisons, rougeurs, éruptions cutanées, réaction de photosensibilité, purpura, urticaire)	les $\beta$ -bloquants peuvent provoquer ou aggraver le psoriasis ou provoquer des éruptions cutanées de type « psoriasis », alopecie, lupus érythémateux cutané	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		faiblesse musculaire et crampes			
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			troubles de l'érection		
<i>Troubles généraux</i>	fatigue*	asthénie		douleur thoracique	
<i>Investigations</i>	augmentation des taux de triglycérides et de cholestérol, glycosurie	augmentation des taux d'amylase, augmentation réversible des taux sériques de créatinine et	augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)		

	<b>Fréquent</b> ( $\geq 1/100$ ; < 1/10)	<b>Peu fréquent</b> ( $\geq 1/1.000$ ; < 1/100)	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10.000$ ; < 1/1.000)	<b>Très rare</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Fréquence indéterminée</b> (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		d'urée			

\* Ces symptômes apparaissent principalement au début de la thérapie. Il s'agit dans la plupart du temps de symptômes légers qui disparaissent souvent en 1 ou 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).

##### *Remarques spéciales*

Signes cliniques de l'hypokaliémie: fatigue, épuisement, faiblesse musculaire, paresthésie, parésie, apathie, adynamie des muscles lisses avec constipation, météorisme ou arythmie cardiaque, iléus paralytique, troubles de la conscience, coma et changements dans l'électrocardiogramme.

La thérapie doit être arrêtée en cas de:

- Troubles réfractaires du bilan électrolytique.
- Troubles orthostatiques régulateurs.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Douleurs gastro-intestinales prononcées.
- Affections du système nerveux central.
- Pancréatite.
- Modifications dans la numération sanguine (anémie, leucopénie, thrombocytopénie).
- Cholécystite aiguë.
- Apparition de vasculite.
- Aggravation d'une myopie existante.
- Concentrations en créatinine sérique de plus de 1,8 mg/100 ml ou une clairance en créatinine  $\leq 30$  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:

**Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Surdosage

#### Symptômes

Les symptômes les plus fréquents escomptés en cas de surdosage par un bêtabloquant sont une bradycardie, une hypotension, un bronchospasme, une insuffisance cardiaque aiguë, une hypoglycémie et des troubles de la conduction sur l'électrocardiogramme. Il existe une variabilité interindividuelle

importante 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 fumarate de bisoprolol/hydrochlorothiazide et d'administrer un traitement symptomatique et de soutien. Une bradycardie des suites d'un surdosage est traitée avec de l'atropine (1 à 2 mg par voie intraveineuse), de l'isoprénaline ou temporairement avec un pacemaker. Une baisse de la pression sanguine est traitée avec des substances intraveineuses et, si nécessaire, avec des vasopresseurs tels que les catécholamines.

Les bronchospasmes peuvent être traités avec de la théophylline, des dérivés de la théophylline ou des  $\beta$ -mimétiques.

Si il y a une courte période (de 0-2 heures) après le surdosage, on peut administrer du charbon actif au patient et un tubage gastrique peut être envisagé. Le rythme cardiaque, la tension artérielle, la balance des électrolytes et du glucose doivent être suivis. L'hémodialyse n'augmente pas de façon significative l'élimination du bisoprolol. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

## **5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique:  $\beta$ -bloquants sélectifs et thiazides.

Code ATC: C07BB07

#### Bisoprolol

Le bisoprolol est un bêtabloquant qui occupe une position intermédiaire en ce qui concerne la lipophilie/hydrophilie. Le bisoprolol est extrêmement  $\beta_1$ -sélectif ("cardiosélectif") sans activité sympathomimétique intrinsèque et sans effet stabilisateur de membrane cliniquement significatif. En bloquant des  $\beta$ -récepteurs au niveau du cœur, le bisoprolol inhibe la réaction à l'activité sympatho-adrénergique. Ceci provoque une baisse du rythme cardiaque et de la contractilité et il en résulte par conséquent une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde.

#### Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un dérivé benzothiadiazine dont l'action consiste principalement à accélérer l'excrétion des électrolytes ainsi que les émissions d'urine par une liaison osmotique de l'eau.

Le transport du sodium du canal rénal vers le sang est inhibé. Cela empêche la réabsorption du sodium. L'effet natriurétique s'accompagne d'une excrétion accrue du potassium et du magnésium.

L'hydrochlorothiazide inhibe principalement l'absorption du sodium dans le canal distal, par lequel environ 15% maximum du sodium subissant une filtration glomérulaire, peut être excrété. Le degré d'excrétion du chlorure correspond à peu près à celui de l'excrétion du sodium.

L'hydrochlorothiazide provoque également une augmentation de l'excrétion de potassium qui est principalement déterminée par la sécrétion du potassium dans le canal distal et le canal collecteur

(échange accru entre les ions de sodium et les ions de potassium). L'effet salidiurétique ou diurétique de l'hydrochlorothiazide est peu influencé par l'acidose ou l'alcalose.

Initialement, la vitesse de filtration glomérulaire est légèrement réduite. Lors d'une thérapie à long terme à l'hydrochlorothiazide, l'excrétion du calcium via les reins est réduite, ce qui peut entraîner l'apparition d'une hypercalcémie.

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

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 n'a pratiquement aucun effet. Chez les patients présentant un diabète insipide sensible à la fonction rénale et à l'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 (~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**

La biodisponibilité du bisoprolol contenu dans les comprimés pelliculés est d'environ 90%. Le bisoprolol est pratiquement entièrement absorbé (> 90%) par le tractus gastro-intestinal. En tenant compte de l'effet de premier passage hépatique très limité (< 10%), il en résulte 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. 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 aucune influence sur la pharmacocinétique du bisoprolol. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement mesurées 1 à 3 heures après l'administration. Le bisoprolol n'est que modérément lipophile et ne se lie donc que faiblement aux protéines plasmatiques, dont le volume de distribution est de  $226 \pm 11$  l ( $x \pm$  SEM).

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

### Hydrochlorothiazide

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

La liaison aux protéines plasmatiques de l'hydrochlorothiazide atteint environ 64%; le volume de distribution relatif atteint environ 0,5-1,1 l/kg.

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

En cas de fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination est de 9 à 13 heures. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement observées 2 à 5 heures après l'administration. Ce délai augmente en cas d'altération de la fonction rénale et atteint environ 20 heures chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale.

L'effet diurétique se produit 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.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études standard de toxicité précliniques ont démontré que le bisoprolol et l'hydrochlorothiazide ne sont pas dangereux pour l'homme (études à long terme sur la toxicité, la mutagénicité, la génotoxicité et la carcinogénicité). Il ressort d'études effectuées sur des animaux qu'une dose élevée de bisoprolol, tout comme d'autres  $\beta$ -bloquants, induit des effets toxiques chez la mère (diminution de la prise alimentaire et du poids corporel) ainsi que chez l'embryon ou le fœtus (résorptions tardives accrues, diminution du poids de naissance du nouveau-né, développement physique ralenti jusqu'à la fin de l'allaitement). Toutefois, aussi bien le bisoprolol que l'hydrochlorothiazide n'étaient pas tératogènes. On n'a observé aucune toxicité accrue lors de l'administration combinée des deux composants.

## **6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau du comprimé*

Cellulose microcristalline  
Hydrogénophosphate de calcium  
Amidon de maïs pré-gélinifié  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### *Enrobage*

Hypromellose (hydroxypropylméthylcellulose)  
Diméticone 350  
Macrogol (polyéthylène glycol 400)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Pas d'application.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine.  
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Des plaquettes en PVC/PE/PVDC/Al dans une petite boîte en carton comprenant 14, 28, 30, 50, 56, 98 ou 100 comprimés et emballage hospitalier de 50 comprimés.

Des plaquettes en PVC/Al dans un sachet Al mis dans une petite boîte en carton comprenant 14, 28, 30, 50, 56 ou 100 comprimés.

Pilulier en HDPE contenant 30, 50 ou 100 comprimés avec fermeture de sécurité PP pour les enfants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

## **8 NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:**

Plaquette: BE : BE242846 / LU : 2003070002  
Plaquette (sachet): BE : BE242837 / LU : 2003070002  
Pilulier: BE: BE242855 / LU : 2003070002

## **9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 23/12/2002  
Date de dernier renouvellement: 22/04/2009

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

Date d'approbation du texte: 12/2025