ANSM - Mis à jour le : 07/11/2025

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fumarate de bisoprolol..... 2,50 mg
Hydrochlorothiazide..... 6,25 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé jaune, rond, biconvexe.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle légère à modérée.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

Pour adapter individuellement la posologie, BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ est disponible aux dosages suivants :

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 2,5 mg/6,25 mg, comprimés pelliculés

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 5 mg/6,25 mg, comprimés pelliculés

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 10 mg/6,25 mg, comprimés pelliculés

La posologie initiale est de un comprimé à 2,5 mg de bisoprolol / 6,25 mg d'hydrochlorothiazide une fois par jour.

En cas de réponse insuffisante au traitement, la posologie sera augmentée à un comprimé à 5 mg de bisoprolol / 6,25 mg d'hydrochlorothiazide en une seule prise par jour. En cas d'efficacité insuffisante de cette dernière dose, la posologie pourra être augmentée à un comprimé à 10 mg de bisoprolol / 6,25 mg d'hydrochlorothiazide une fois par jour.

S'il est nécessaire d'interrompre le traitement, une interruption progressive du traitement au bisoprolol est recommandée, un retrait soudain du bisoprolol peut en effet entraîner une grave détérioration de l'état du patient, en particulier chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique.

**Insuffisance rénale ou hépatique**

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée ou d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > à 30 ml/min).

**Sujets âgés**

Aucune adaptation posologique n'est habituellement nécessaire (voir rubrique 4.4).

**Population pédiatrique**

L’expérience avec BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ dans la population pédiatrique est limitée, de ce fait, son utilisation n’est pas recommandée dans cette population.

**Mode d’administration**

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ doit être pris le matin, et peut être pris avec de la nourriture. Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec un peu de liquide et ne doivent pas être mâchés.

## 4.3. Contre-indications

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité au bisoprolol, à l’hydrochlorothiazide, aux autres thiazides, aux sulfonamides ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l’insuffisance cardiaque, nécessitant un traitement inotrope intraveineux,
- choc cardiogénique,
- bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou 3ème degré,
- maladie du sinus,
- bloc sino-auriculaire,
- bradycardie symptomatique,
- asthme sévère,
- troubles artériels périphériques occlusifs et phénomène de Raynaud dans leurs formes sévères,
- phéochromocytome non traité,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ? 30 ml/min),
- insuffisance hépatique sévère,
- acidose métabolique,

- hypokaliémie persistante.

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

### Mises en garde

**LIEES AU BISOPROLOL**

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les patients atteints d'une maladie des artères coronaires (angine de poitrine) ; l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Sujet diabétique

Prévenir le malade des risques hypoglycémiques possibles et renforcer, en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs. 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).

**LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE**

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance de la fonction rénale.

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration de diurétiques doit être immédiatement interrompue.

Ce traitement ne doit pas être pris pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

### Précautions d'emploi

**LIEES AU BISOPROLOL**

Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives

Bien que les bêtabloquants ?-1-cardiosélectifs ont moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants non-sélectifs, ceux-ci devraient être évités, comme tous les bêtabloquants, chez les patients présentant une maladie obstructive des voies aériennes, à moins que des raisons médicales rendent nécessaire leur utilisation. Si tel est le cas, BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ doit être utilisé avec précaution. Chez les patients présentant une maladie obstructive des voies aériennes le traitement par bisoprolol devra être initié avec le plus petit dosage possible.

Ces patients devront être soigneusement suivis en cas de nouveaux symptômes (comme une dyspnée, une intolérance à l'exercice physique, une toux). Dans l'asthme ou les autres bronchopneumopathies chroniques obstructives, qui pourraient devenir symptomatiques, un traitement bronchodilatateur peut être administré de manière concomitante. Chez les patients asthmatiques, une augmentation de la résistance des voies aériennes peut se produire nécessitant une augmentation de la dose de bêta-2 stimulants.

Insuffisance cardiaque

Chez l'insuffisant cardiaque compensé et en cas de nécessité, le bisoprolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Etant donné leur effet dromotrope négatif, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Angor de Prinzmetal

Les bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'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. L'utilisation d'un bêtabloquant ?1 sélectif est possible, dans leurs formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Troubles occlusifs artériels périphériques

Chez les patients souffrant de troubles occlusifs artériels périphériques (TOAP) ou du syndrome de Raynaud, les bêtabloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêtabloquant ?1 sélectif.

Phéochromocytome

Chez les patients présentant un phéochromocytome, BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ ne doit pas être administré avant le traitement alphabloquant.

La pression artérielle doit être étroitement surveillée.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est normalement nécessaire. Cependant, les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance accrue (voir paragraphe : équilibre hydro-électrolytique).

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, le bisoprolol ne doit être prescrit qu'en cas de réelle nécessité.

Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier lors de l'utilisation de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.5) ou au cours de traitements d'immunothérapie spécifique (désensibilisation), le traitement bêtabloquant peut entraîner une aggravation de la réaction anaphylactique et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale

Chez les patients sous 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 maintenir le traitement bêtabloquant pendant la période périopératoire. L'anesthésiste doit être prévenu de la prise du traitement bêtabloquant 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 l'arrêt du traitement par bêtabloquant est jugé nécessaire avant l'intervention chirurgicale, l'arrêt doit être progressif et finalisé environ 48 heures avant l'anesthésie.

Thyrotoxicose

Les bêtabloquants peuvent masquer les signes cardiovasculaires de l'hyperthyroïdie.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un agent pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Jeûne strict

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ doit être utilisé avec précaution chez les patients observant un jeûne strict.

Association avec le vérapamil, le diltiazem ou le bépridil

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement (voir rubrique 4.5).

**LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE**

Equilibre hydro-électrolytique

Au cours d'un traitement de longue durée par BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, un contrôle périodique des électrolytes sériques (particulièrement le potassium, le sodium, le calcium), de la créatinine et de l'urée, des lipides sériques (cholestérol et triglycérides), de l'acide urique ainsi que de la glycémie est recommandé.

L'administration continue sur une longue durée de l'hydrochlorothiazide peut induire des troubles hydro-électrolytiques, en particulier une hypokaliémie et une hyponatrémie, ainsi qu'une hypomagnésémie, une hypochlorémie, et une hypercalcémie.

Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves.

La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés et les cirrhotiques.

Kaliémie

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés.

Le risque de survenue d'une hypokaliémie ( 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les sujets présentant un espace QT long sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Association avec le lithium

Cette association doit être évitée du fait de la présence d'un diurétique (voir rubrique 4.5).

Glycémie

Un contrôle de la glycémie chez les diabétiques est important, en particulier en présence d'hypokaliémie.

Acide urique

Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.

Fonctions rénales et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie inférieure 25 mg/l, soit 220 µmol/l pour un adulte).

La créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockroft-Gault, par exemple :

* ClCr = (140 - âge) x poids / 0.814 x créatininémie

avec :

- l’âge exprimé en années,
- le poids en kg,
- la créatininémie en µmol/l.

Cette formule permet de calculer la ClCr (clairance de la créatinine) pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les sujets de sexe féminin en multipliant le résultat par 0.85.

L’hypovolémie, secondaire à la perte d’eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l’urée sanguine et de la créatininémie.

Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Associations antihypertensives

Il est conseillé de réduire la posologie en cas d’association avec un autre antihypertenseur, au moins dans un premier temps.

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité peuvent se produire avec les diurétiques thiazidiques dans de rares cas (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité se produit au cours du traitement, il est recommandé d’arrêter le traitement. Si une nouvelle administration du traitement est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Sportifs

L’attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un agent pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Excipient

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

L’hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique entraînant un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d’une diminution de l’acuité visuelle ou une douleur oculaire et apparaissent généralement dans les heures voire les semaines après l’initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte définitive de la vision. Le traitement principal consiste à interrompre l’hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Si la pression intraoculaire reste incontrôlée, un traitement médical ou chirurgical d’urgence doit être envisagé. Un antécédent d’allergie aux sulfamides ou à la pénicilline est à prendre en compte dans les facteurs de risque de développement d’un glaucome aigu à angle fermé.

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).

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, BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ doit être arrêté 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**

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ peut augmenter l'effet cardiotoxique et neurotoxique du lithium par une diminution de l'excrétion du lithium.

**Antagonistes calciques de type vérapamil, ou de type diltiazem**

Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous bêtabloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire.

**Anti-hypertenseurs d'action centrale**

Diminution de la fréquence et du débit cardiaque, et de la vasodilatation. L'arrêt brutal du traitement peut augmenter le risque « d'hypertension rebond ».

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

**Antagonistes calciques de type dihydropyridine**

Une majoration du risque d'hypotension et le risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne peut être exclu.

**Autres anti-hypertenseurs, ou autres médicaments pouvant induire une hypotension**

Le risque d'hypotension peut être majoré.

**Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion sodée préexistante (en particulier chez les sujets porteurs de sténose de l'artère rénale).

Lorsqu'un traitement diurétique préalable peut avoir entraîné une déplétion sodée, il faut soit arrêter le diurétique 3 jours avant le début du traitement par l'IEC, soit administrer des doses initiales réduites de l'IEC.

**Anti-arythmiques de classe I**

L’effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut-être potentialisé et l’effet inotropique négatif augmenté.

**Anti-arythmiques de classe III**

L’effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être majoré.

**Médicaments antiarythmiques susceptibles de donner des torsades de pointes**

L’hypokaliémie peut favoriser la survenue de torsades de pointes.

**Médicaments non antiarythmiques susceptibles de donner des torsades de pointes**

L’hypokaliémie peut favoriser la survenue de torsades de pointes.

**Médicaments parasympathomimétiques**

Le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie peuvent être augmentés.

**Bêtabloquants d’usage topique (par exemple, collyre pour le traitement des glaucomes)**

Les effets généraux du bisoprolol peuvent être potentialisés.

**Insuline et hypoglycémiants oraux**

Majoration de l’effet hypoglycémiant. Le blocage des bêta-adrénorécepteurs est susceptible de masquer les signes d’hypoglycémie. L’utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfonylurées pourrait augmenter le risque d’hypoglycémie sévère (voir rubrique 4.4).

**Anesthésiques**

Diminution de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d’hypotension.

**Digitaliques**

Augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire, diminution de la fréquence cardiaque.

Si une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie se développe pendant le traitement avec BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, le myocarde peut présenter une sensibilité accrue aux glycosides cardiaques, conduisant à une augmentation des effets et des effets indésirables des glycosides.

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

L’action hypotensive du bisoprolol peut être diminuée.

Chez les patients développant une hypovolémie l’association avec les AINS peut provoquer une insuffisance rénale aigüe.

**Médicaments ß-sympathomimétiques**

L’association avec le bisoprolol peut diminuer l’effet des deux médicaments.

**Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs ? et ß-adrénergiques**

L’association avec le bisoprolol peut conduire à une hypertension. Ces interactions sont considérées comme plus probables avec les bêtabloquants non sélectifs.

**Médicaments éliminant le potassium**

Une augmentation des pertes en potassium peut se produire.

**Méthyldopa**

Des cas isolés d’hémolyse due à la formation d’anticorps de l’hydrochlorothiazide ont été décrits.

**Médicaments hypo-uricémiants**

L’effet de ces médicaments peut être diminué en association avec BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ.

**Cholestyramine, colestipol**

Réduisent l'absorption de l'hydrochlorothiazide composant de BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ.

**Associations à prendre en compte**

**Méfloquine**

Majoration du risque de bradycardie.

**Corticostéroïdes**

Réduction de l'effet anti-hypertenseur

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Grossesse**

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ est déconseillé pendant la grossesse.

**LIE AU BISOPROLOL**

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs 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 précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement par bêtabloquants est nécessaire, il faut préférer les bêta-1 sélectifs.

**LIE A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE**

L'expérience sur l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse est limitée, particulièrement pendant le premier trimestre. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et peut entraîner des effets sur fœtus ou des effets néonataux, tels que la jaunisse, une perturbation de l'équilibre électrolytique, et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie du fait du risque de diminution du volume du plasma et d'hypoperfusion placentaire, sans un effet bénéfique dans l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le cas d'hypertension essentielle chez la femme enceinte, excepté dans de rares situations dans lesquels aucun autre traitement n'est possible.

**Allaitement**

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ est déconseillé pendant l'allaitement. L'hydrochlorothiazide peut inhiber la production de lait maternel.

**Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets de BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ sur la fertilité chez l'être humain.

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

Selon la réaction du patient au traitement avec BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être diminuée. Ceci doit être particulièrement pris en compte en début de traitement et en association avec l'alcool.

### 4.8. Effets indésirables

**Liste des effets indésirables :**

Les événements indésirables sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1000), 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**

Peu fréquent : perte de l'appétit, hyperglycémie, hyperuricémie, troubles de l'équilibre hydro-électrolytique (en particulier hypokaliémie et hyponatrémie, également hypomagnésémie et hypo chlorémie, ainsi que hypercalcémie)

Très rare : alcalose métabolique

**Affections psychiatriques**

Peu fréquent : dépression, troubles du sommeil

Rare : cauchemars, hallucinations

**Affections du système nerveux**

Fréquent : sensations vertigineuses*, céphalées*

**Affections oculaires**

Rare : sécheresse lacrymale (à prendre en compte chez les patients portant des lentilles), troubles de la vision

Très rare : conjonctivite

Fréquence indéterminée : épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé

**Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Rare : troubles de l'audition

**Affections cardiaques**

Peu fréquent : bradycardie, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante

**Affections vasculaires**

Fréquent : sensation de froid ou d'engourdissement des extrémités

Peu fréquent : hypotension orthostatique

Rare : syncope

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquent : bronchospasme chez les patients ayant de l'asthme ou des antécédents de troubles obstructifs des voies aériennes

Rare : rhinite allergique

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

Fréquence indéterminée : maladie pulmonaire interstitielle

**Affections gastro-intestinales**

Fréquent : troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, constipation

Peu fréquent : douleurs abdominales

Très rare : pancréatite

**Affections hépatobiliaires**

Rare : hépatite, jaunisse

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Rare : réactions d'hypersensibilité telles que prurit, flush, rash et angiœdème, photosensibilisation, purpura, urticaire

Très rare : réactions anaphylactiques, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), alopécie, lupus érythémateux cutané. Les bêtabloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme.

**Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Peu fréquent : faiblesse musculaire, crampes

**Affections des organes de reproduction et du sein**

Rare : troubles de l'érection

**Troubles généraux**

Fréquent : fatigue*

Peu fréquent : asthénie

Très rare : douleurs thoraciques

**Investigations**

Peu fréquent : augmentation des amylases, augmentation réversible de la créatinine sérique et de l'urée, augmentation des triglycérides et du cholestérol, glycosurie

Rare : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)

*Ces symptômes apparaissent surtout en début de traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent la plupart du temps en une à deux 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).

**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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

### 4.9. Surdosage

Les signes les plus courants d'un surdosage d'un bêtabloquant sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'hypoglycémie. On observe

de larges variations inter-individuelles de la sensibilité à une seule dose élevée de bisoprolol et les patients présentant une insuffisance cardiaque sont probablement très sensibles.

Le tableau clinique en cas de surdosage aigu ou chronique d'hydrochlorothiazide est caractérisé par l'importance de la perte hydro-électrolytique.

Les signes les plus fréquents sont les sensations vertigineuses, les nausées, la somnolence, l'hypovolémie, l'hypotension, l'hypokaliémie.

Généralement, en cas de surdosage, l'arrêt du BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ et un traitement de soutien et symptomatique est recommandé.

Bradycardie : administrer de l'atropine en intraveineuse. Si la réaction est inadéquate, de l'isoprénaline ou un autre agent ayant des propriétés chronotropes positives peut être donné avec prudence. Dans certains cas, l'insertion d'un stimulateur cardiaque transveineux peut être nécessaire.

Hypotension : un remplissage vasculaire et des substances vasopressives doivent être administrés en intraveineuse.

Bloc auriculo-ventriculaire (du deuxième ou du troisième degré) : les patients doivent être surveillés et traités avec une perfusion d'isoprénaline ou l'insertion d'un stimulateur cardiaque intraveineux.

Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : administrer des diurétiques, des agents inotropes, des agents vasodilatateurs en IV.

Bronchospasme : administrer un traitement broncho-dilatateur tel que l'isoprénaline, des substances sympathomimétiques bêta-2 et/ou de l'aminophylline.

Hypoglycémie : administrer du glucose en IV.

Des données limitées suggèrent que le bisoprolol est difficilement dialysable. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

#### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ASSOCIATION D'UN BETABLOQUANT (?1 SELECTIF) ET D'UN DIURETIQUE THIAZIDIQUE, Code ATC : C07BB07.**

Les essais cliniques ont démontré l'effet additif des effets antihypertenseurs des 2 principes actifs de l'association ; l'efficacité de la dose la plus faible : 2,5 mg/6,25 mg dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée a été démontrée.

Les effets pharmacodynamiques tels que l'hypokaliémie (hydrochlorothiazide) et la bradycardie, l'asthénie et les céphalées (bisoprolol) sont dose-dépendants.

L'association des deux principes actifs, au quart ou à la moitié des doses utilisées en monothérapie (2,5 mg/6,25 mg), vise à réduire ces effets.

Le bisoprolol est un inhibiteur adrénergique puissant et ?1 sélectif, dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque et ne possédant pas d'effets stabilisants de membrane significatifs.

Comme pour les autres antagonistes des récepteurs ?1, le mode d'action du bisoprolol dans l'hypertension est mal connu, mais il a été montré que ce produit diminue nettement le taux de rénine plasmatique et ralentit la fréquence cardiaque.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui possède une action antihypertensive. Son effet diurétique est dû à une inhibition du transport actif du $Na^+$ des tubules rénaux vers le sang, empêchant la réabsorption du $Na^+$.

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 ? 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

### LIEES AU BISOPROLOL

- Absorption : le $T_{max}$ varie de 1 à 4 heures.

- La biodisponibilité est élevée (88 %), avec un très faible effet de premier passage hépatique, et n'est pas modifiée par la prise alimentaire. La cinétique est linéaire pour des doses comprises entre 5 et 40 mg.

- Distribution : le bisoprolol est lié à 30 % aux protéines plasmatiques et le volume de distribution est élevé (environ 3 l/kg).

- Métabolisme : le bisoprolol est métabolisé pour 40 % dans le foie. Les métabolites formés sont inactifs.

- Elimination : la demi-vie d'élimination plasmatique est de 11 heures.

- Les clairances rénale et hépatique sont à peu près équivalentes et la moitié de la dose administrée est retrouvée inchangée dans les urines, ainsi que les métabolites. La clairance totale est d'environ 15 L/h.

### LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

- Absorption : la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide varie selon les sujets entre 60 et 80 %. Le $T_{max}$ varie entre 1,5 et 5 heures, la moyenne se situant aux environs de 4 heures.

- Distribution : la liaison aux protéines plasmatiques est de 40 %.

- Elimination : l'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, et il est excrété presque en totalité sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie d'élimination de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures.

- Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale ($C_{max}$).

- Il existe un passage dans le placenta et le lait maternel.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Le bisoprolol et l'hydrochlorothiazide ne se sont pas révélés nocifs chez l'homme au cours des tests standards de toxicité précliniques (toxicité à long terme, pouvoir mutagène, génotoxique ou cancérigène). Comme les autres bêtabloquants, le bisoprolol administré à des doses élevées au cours des études chez l'animal a présenté des effets toxiques chez la mère (diminution de la prise alimentaire et du gain pondéral), et chez l'embryon et/ou le fœtus (augmentation du nombre d'avortements tardifs, réduction du poids à la naissance de la descendance, retard dans le développement physique jusqu'à la fin de la lactation). Cependant, le bisoprolol, ainsi que l'hydrochlorothiazide, n'ont montré aucun effet tératogène. Il n'a été observé aucune aggravation de la toxicité lorsque les deux principes actifs ont été administrés simultanément.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, crospovidone.

Pelliculage :

Opadry jaune (oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, laque aluminique de jaune de quinoléine, polysorbate 80, hypromellose, polyéthylène glycol).

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

18 mois.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ou 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/Aluminium).

### 6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

## 7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**SANDOZ**
9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 360 974 7 6 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/Aluminium).
- 34009 360 975 3 7 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/Aluminium).
- 34009 360 977 6 6 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/Aluminium).
- 34009 360 978 2 7 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/Aluminium).
- 34009 360 979 9 5 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/Aluminium).
- 34009 360 980 7 7 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/Aluminium).
- 34009 360 981 3 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/Aluminium).
- 34009 576 995 2 9 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.