ANSM - Mis à jour le : 23/02/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fumarate de bisoprolol..... 5 mg
Hydrochlorothiazide..... 6,25 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond de couleur rose, gravé « 5 » sur une face et « BH » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

D'autres dosages de ce médicament ou d'autres spécialités sont disponibles.

La posologie initiale est de un comprimé dosé 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 dosé à 5 mg de bisoprolol/6,25 mg d'hydrochlorothiazide une fois par jour. En cas d'efficacité insuffisante de cette dernière dose, la posologie pourra être augmentée à un comprimé dosé 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 par 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 cardiopathie ischémique.

Insuffisance rénale et 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 > 30 mL/min).

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

L’expérience avec le bisoprolol/hydrochlorothiazide chez les patients pédiatriques est limitée. Par conséquent, son utilisation n’est pas recommandée dans cette population.

Mode d’administration

Les comprimés pelliculés doivent être pris le matin ; ils peuvent être pris avec de la nourriture. Les comprimés doivent être avalés avec un peu de liquide et ne doivent pas être mâchés.

4.3. Contre-indications

Le bisoprolol/hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients présentant un/une :

- hypersensibilité aux substances actives, aux autres thiazides, aux sulfonamides ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- insuffisance cardiaque aigüe ou pendant les épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope par voie intraveineuse ;
- choc cardiogénique ;
- bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré ;
- maladie du sinus ;
- bloc sino-auriculaire ;
- bradycardie symptomatique ;
- asthme bronchique sévère ;
- syndrome de Raynaud ou troubles occlusifs artériels périphériques 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

Bisoprolol

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

Hydrochlorothiazide

Atteinte hépatique

Le bisoprolol/hydrochlorothiazide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

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

Femmes allaitantes

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

Précautions d'emploi

Bisoprolol

Asthme et broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Bien que les bêta-bloquants (bêta1) cardiosélectifs puissent avoir moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les bêta-bloquants non sélectifs, comme tous les bêta-bloquants, ils doivent être évités chez les patients présentant une maladie obstructive des voies aériennes, à moins que des raisons médicales imposent leur utilisation. Si tel est le cas, le bisoprolol/hydrochlorothiazide doit être utilisé avec prudence. Chez les patients présentant une maladie obstructive des voies aériennes, le traitement par bisoprolol doit être instauré à la dose la plus faible possible et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter tout nouveau symptôme (par exemple, dyspnée, intolérance à l'effort, toux). En cas d'asthme bronchique ou d'autres bronchopneumopathies chroniques obstructives, qui pourraient devenir symptomatiques, un traitement broncho-dilatateur doit être administré de manière concomitante. Une augmentation de la résistance aérienne peut parfois se produire chez les patients atteints d'asthme, il peut donc être nécessaire d'augmenter la dose de bêta$_2$ stimulants.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque contrôlée qui nécessite un traitement par bêta-bloquant, le bisoprolol peut être administré à une dose initiale très faible, qui sera augmentée progressivement sous surveillance médicale stricte.

Bloc AV de premier degré

Etant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant un bloc AV du premier degré.

Angor de Prinzmetal

Les bêta-bloquants peuvent augmenter la fréquence et la durée des crises vasospastiques 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 être complètement exclues en cas d'administration à des patients souffrant d'angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêta-bloquant $?_1$ sélectif est possible, dans les formes mineures et mixtes de l'angor, 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 bêta-bloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêta-bloquant $?_1$ sélectif.

Phéochromocytome

Chez les patients présentant un phéochromocytome, le bisoprolol/hydrochlorothiazide ne doit être administré qu'après le traitement par alpha-bloquant.

La pression artérielle doit être étroitement surveillée.

Sujet âgé

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

Sujet diabétique

Les patients diabétiques doivent être avertis du risque d'épisodes hypoglycémiques et de la nécessité accrue d'une auto-surveillance attentive de la glycémie au début du traitement. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie, notamment tachycardie, palpitations et sueurs, peuvent être masqués. Les bêta-bloquants pourraient augmenter davantage le risque d'hypoglycémie sévère lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec des sulfonylurées. Il doit être conseillé aux patients diabétiques de surveiller attentivement leur glycémie (voir rubrique 4.5).

Psoriasis

Des cas d'aggravation du psoriasis sous traitement par bêta-bloquant ayant été décrits, le bisoprolol ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue.

Réactions d'hypersensibilité

Chez les patients présentant un risque de réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit la cause, notamment en cas d'utilisation de produits de contraste iodés au cours de traitements d'immunothérapie spécifique (désensibilisation), le traitement par bêta-bloquant 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 bêta-bloquants 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 par bêta-bloquant pendant la période périopératoire. L'anesthésiste doit être prévenu de la prise du traitement par bêta-bloquant 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 bêta-bloquant est jugé nécessaire avant l'intervention chirurgicale, l'arrêt doit être progressif et finalisé environ 48 heures avant l'anesthésie.

Thyrotoxicose

Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes cardiovasculaires de l’hyperthyroïdie.

Jeûne strict

Ce médicament 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).

Hydrochlorothiazide

Equilibre hydro-électrolytique

Au cours d'un traitement de longue durée par bisoprolol/hydrochlorothiazide, 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

La natrémie doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, et à intervalles réguliers pendant le traitement. Tout traitement diurétique peut entraîner une hyponatrémie, avec des conséquences graves dans certains cas.

L’hyponatrémie 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 patients cirrhotiques.

Kaliémie

La déplétion potassique entraînant une 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 patients coronariens ou les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque d’arythmie cardiaque.

Les sujets présentant un syndrome du QT long sont également à risque, que l'origine soit congénitale ou iatrogénique. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue d'arythmies 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 de la kaliémie 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.

Le traitement doit être interrompu avant un bilan de 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

Chez les diabétiques, la glycémie doit être surveillée, 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.

Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (créatininémie 25 mg/L ou 220 µmol/L chez l'adulte).

La valeur de la créatininémie doit être corrigée en fonction de l'âge, du poids et du sexe, en utilisant la formule de Cockroft, par exemple :

Cl_{Cr} = (140 - âge) x poids/0,814 x créatininémie

où l'âge est exprimé en années, le poids en kg et la créatininémie en µmol/L.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin et elle doit être corrigée pour les sujets âgés 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 au début du traitement entraîne une diminution de la filtration glomérulaire ; il peut en résulter une élévation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez les patients qui ont une fonction rénale normale, mais elle peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Association avec d'autres agents antihypertenseurs

Il est recommandé de diminuer la posologie en cas d'association avec un autre antihypertenseur, au moins au début du traitement.

Photosensibilité

Dans de rares cas, des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec les diurétiques thiazidiques (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 rayons UVA artificiels.

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 doivent 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 également rubrique 4.8).

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire aiguë et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent une apparition soudaine de la diminution de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires et surviennent en général dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à une perte de la vision permanente. Le traitement principal consiste à arrêter l'hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut être nécessaire si la pression intraoculaire reste non contrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

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, le bisoprolol/hydrochlorothiazide 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.

Sportifs

Les sportifs doivent être avertis que ce médicament contient des agents pouvant induire une réaction positive lors des contrôles antidopage.

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

Associations déconseillées

Lithium

Le bisoprolol/hydrochlorothiazide peut intensifier l’effet cardiotoxique et neurotoxique du lithium par diminution de l’excrétion du lithium.

Antagonistes calciques de type vérapamil et de type diltiazem

Effets négatifs sur la contractilité du cœur et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse du vérapamil chez les patients sous bêta-bloquants peut entraîner une hypotension profonde et un bloc auriculo-ventriculaire.

Antihypertenseurs à action centrale

L'utilisation simultanée d'antihypertenseurs à action centrale peut induire une réduction additive de la fréquence et du débit cardiaque ainsi qu'une vasodilatation. **Un arrêt brutal peut augmenter le risque d’« hypertension rebond ».**

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

Antagonistes calciques de type dihydropyridine

L'utilisation concomitante peut majorer le risque d'hypotension et une augmentation du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne peut être exclue.

L’utilisation concomitante avec d’autres agents antihypertenseurs ou avec d’autres médicaments diminuant la pression sanguine peut augmenter le risque d’hypotension.

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

Agents anti-arythmiques de classe I

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

Agents anti-arythmiques de classe III

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

Médicaments antiarythmiques pouvant provoquer des torsades de pointes

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

Médicaments non antiarythmiques pouvant provoquer des torsades de pointes

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

Médicaments parasympathomimétiques

L’utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie.

Bêta-bloquants topiques (par exemple, collyres pour le traitement du glaucome)

Peuvent potentialiser les effets systémiques du bisoprolol.

Insuline et agents antidiabétiques oraux

Augmentation de l’effet hypoglycémiant. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut masquer les symptômes de l'hypoglycémie. L’utilisation concomitante de bêta-bloquants avec des sulfonylurées pourrait augmenter le risque d’hypoglycémie sévère (voir rubrique 4.4).

Anesthésiques

Atténuation de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension.

Digitaliques

Augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire, réduction de la fréquence cardiaque. Si une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie se produit au cours du traitement par bisoprolol/hydrochlorothiazide, le myocarde peut montrer une sensibilité accrue aux glycosides cardiotoniques, conduisant à un effet accru et des effets indésirables des glycosides.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS peuvent réduire l'effet hypotenseur.

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

Médicaments bêta-sympathomimétiques

L'association avec le bisoprolol peut diminuer les effets de ces deux médicaments.

Sympathomimétiques qui activent à la fois les récepteurs bêta et alpha-adrénergiques

L'association avec le bisoprolol peut conduire à une augmentation de la pression sanguine. Ces interactions sont considérées comme plus probables avec les bêta-bloquants non sélectifs.

Hypokaliémiants

Peuvent entraîner une augmentation des pertes de potassium.

Méthyldopa

Une hémolyse due à la formation d'anticorps à l'hydrochlorothiazide a été décrite dans des cas isolés.

Les effets des hypo-uricémiants peuvent être diminués par l'administration concomitante de bisoprolol/hydrochlorothiazide.

Cholestyramine, colestipol

Réduit l'absorption du composant hydrochlorothiazide du bisoprolol/hydrochlorothiazide.

Associations à prendre en compte

Méfloquine

Augmentation du risque de bradycardie.

Corticoïdes

Diminution de l'effet antihypertenseur.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bisoprolol/hydrochlorothiazide n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Bisoprolol

Le bisoprolol possède des effets pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou sur le fœtus/le nouveau-né. D'une manière générale, les bêta-bloquants réduisent 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 un traitement par bêta-bloquant est nécessaire, il faut préférer un bêta-bloquant $bêta_1$ sélectif.

Hydrochlorothiazide

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

Le bisoprolol/hydrochlorothiazide n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent. L'hydrochlorothiazide peut inhiber la production de lait.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets du bisoprolol/hydrochlorothiazide 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 par bisoprolol/hydrochlorothiazide, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée. 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 effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les définitions suivantes s'appliquent à la terminologie de fréquence utilisée ci-après : fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 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 (incluant kystes et polypes)

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : leucopénie, thrombopénie

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 hypochlorémie, 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 AV, 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 : pneumopathie interstitielle diffuse

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 bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : faiblesse musculaire, crampes musculaires

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : dysérection

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 particulièrement 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 également 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

Symptômes

Les signes les plus courants d'un surdosage d'un bêta-bloquant 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.

Prise en charge

Généralement, en cas de surdosage, l'arrêt du bisoprolol/hydrochlorothiazide 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 administré 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 AV (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 par voie IV.

Bronchospasme : administrer un traitement broncho-dilatateur tel que l'isoprénaline, des médicaments sympathomimétiques bêta$_2$ et/ou de l'aminophylline.

Hypoglycémie : administrer du glucose par voie 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 : Bêta-bloquants sélectifs et thiazidiques, 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 artérielle 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 (IC à 95 % : 1,23– 1,35) pour le CB et de 3,98 (IC à 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 (IC à 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 également rubrique 4.4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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 l'absorption n'est pas modifiée par la prise alimentaire. La cinétique est linéaire pour des doses comprises entre 5 mg et 40 mg.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 30 % et le volume de distribution est élevé (environ 3 L/kg).

Biotransformation

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 ; la moitié de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, ainsi que les métabolites. La clairance totale est d'environ 15 L/h.

Hydrochlorothiazide

Absorption

La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide varie selon les sujets et elle est comprise entre 60 % et 80 %. Le T_{max} varie de 1,5 à 5 heures (la moyenne est de 4 heures environ).

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 patients présentant une insuffisance rénale et/ou cardiaque, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée et la demi-vie d'élimination est augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, chez lesquels on observe également une augmentation de la C_{max}.

L’hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire et est excrété dans 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 standard de toxicité précliniques (toxicité à long terme, pouvoir mutagène, génotoxique ou cancérigène). Comme les autres bêta-bloquants, 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

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, hydrogénophosphate de calcium, stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose, polysorbate 80, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l’emballage extérieur d’origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette aluminium/aluminium, contenant 14, 28, 30, 56, 60, 90 ou 100 comprimés.
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 MARCHE

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 382 234 6 0 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 382 235 2 1 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 382 236 9 9 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 382 237 5 0 : 56 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 382 238 1 1 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 388 165 6 3 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 382 239 8 9 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/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