RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BISOCOR AMLO 5/5
Comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fumarate de Bisoprolol …….....5 mg.
Amlodipine (Sous forme de bésilate)……..…….…….....….....5 mg.
Excipient ……..…..……..q.s.p un Comprimé.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé
Boite de 30 comprimés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'utilisation des comprimés Bisocor Amlo est recommandée comme thérapie de substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle des patients régulés de manière adéquate par une prise simultanée de plusieurs produits à des doses actives équivalentes aux doses présentes dans la combinaison des principes actifs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Bisocor Amlo est indiqué chez les patients dont la tension artérielle est efficacement contrôlée par des préparations à composant unique administrées séparément aux même doses que dans l'association à dose fixe recommandée

Posologie
Prendre 1 comprimé du dosage indiqué par jour.
Le traitement ne doit pas être interrompu brusquement, car cela pourrait conduire à une aggravation temporaire de l'état clinique. Le traitement ne doit pas être brusquement interrompu, en particulier chez les patients atteints de cardiopathie ischémique. Il est recommandé de réduire progressivement la dose.

Patients atteints d'insuffisance hépatique
En cas d'insuffisance hépatique, l'élimination de l'amlodipine de l'organisme peut être retardée. Les recommandations concernant la posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La pharmacocinétique de l'amlodpine n'a pas été étudiée en présence d'une insuffisance hépatique sévère. Le médicament devra donc être administré avec une prudence particulière chez les patient atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4-4)
En cas d'insuffisance hépatique sévère, la dose quotidienne de bisoprolol ne doit pas dépasser 10 mg.

Patients atteints d'insuffisance rénale
En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Les fluctuations des concentrations plasmatiques de l'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable (voir rubrique 4.4).
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), la dose quotidienne de bisoprolol ne doit pas dépasser 10 mg.
Personnes âgées

Les patients âgés peuvent recevoir la dose habituelle ; cependant la prudence est recommandée en cas d'augmentation de la dose (voir rubrique 5.2).

Enfants et adolescents
La sécurité et l'efficacité de BISOCOR AMLO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée pertinente disponible.

Mode d'administration
BISOCOR AMLO doit être pris le matin, avec ou sans nourriture, sans mâcher le comprimé.

4.3. Contre-indications

En lien avec l'amlodipine :

- Hypotension sévère
- Choc (y compris choc cardiogénique)
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple sténose aortique de haut grade)
- Insuffisance cardiaque hémodynamique instable à la suite d'un infarctus aigu du myocarde.

En lien avec le bisoprolol:

- Insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque, nécessitant un traitement inotrope par voie IV
- Choc cardiogénique
- Bloc Auriculo-ventriculaire (BAV) de grade II ou III (pas de stimulateur cardiaque),
- Syndrome de maladie des sinus
- Bloc sino-auriculaire
- Bradycardie symptomatique
- Hypotension symptomatique
- Asthme bronchique sévère
- Formes sévères de maladie occlusive artérielle périphérique et formes sévères du syndrome de Raynaud
- Phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4)
- Acidose métabolique

En lien avec BISOCOR AMLO :

- Hypersensibilité à l'amlodipine, aux dérivés de la dihydropyridine, au bisoprolol et/ou à d'autres composants de la préparation mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En lien avec l'amlodipine :
La sécurité et l'efficacité de l'amlodipine dans le cadre de la crise hypertensive n'ont pas été établies

Patients atteints d'insuffisance cardiaque
Les patients atteints d'insuffisance cardiaque doivent être traités avec prudence. Lors d'une étude à long terme contrôlée contre placebo, menée chez des patients atteints d'insuffisance ardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence des œdèmes pulmonaires a été plus élevée dans le groupe traité par l'amlodipine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 5.1). Les inhibiteurs calciques y compris l'amlodipine doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque de survenue ultérieure d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.
Utilisation chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

En cas d'insuffisance hépatique, la demi-vie de l'amlodipine est prolongée et les valeurs de l'ASC sont plus élevées. Aucune recommandation de dose n'a été établie. L'amlodipine doit être administrée avec prudence chez ces patients. Une étroite surveillance peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Utilisation chez les personnes âgées
Chez les personnes âgées, une augmentation de dose doit être effectuées avec prudence (voir rubriques 5.2).

Utilisation en cas d'insuffisance rénale
L'amlodipine peut être utilisée chez ces patients aux doses normales. Les fluctuations des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées avec le degré d'insuffisance rénale.
L'amlodipine n'est pas dialysable.

<u>En lien avec le bisoprolol</u>
En particulier, chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique, le traitement par le bisoprolol ne doit pas être brusquement interrompu, sauf dans des cas exceptionnellement justifiés, car cela pourrait entraîner une aggravation temporaire de la maladie cardiaque (voir rubrique 4.2).
Le bisoprolol doit être administré avec une prudence particulière chez les patients présentant une hypertension ou un angor associés à une insuffisance cardiaque.

Le bisoprolol doit être utilisé avec précaution dans les cas suivants :
- Diabète accompagné de fluctuations importantes de la glycémie ; les symptômes d'hypoglycémie (par exemple tachycardie, palpitations ou sudation) pourraient être occultés.
- Jeune /régime alimentaire strict
- Traitement de désensibilisation simultanée. Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol peut augmenter à la fois la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques.
  Le traitement par l'adrénaline ne produira peut-être pas toujours les effets thérapeutiques attendus.
- Bloc AV du premier degré (bloc Auriculo-ventriculaire de 1 degré),
- Angine de Prinzmetal. Des cas de vasospasme coronarien ont été observés. Les crises d'angor ne peuvent pas être complètement exclues chez les patients souffrant d'angor de Prinzmetal lorsque le bisoprolol est administré, malgré la sélectivité bêta1 élevée.
- Maladie avec vasoconstriction périphérique (une intensification des symptômes peut se produire, en particulier au début du traitement.)
- Pour les patients atteints de psoriasis ou ayant des antécédents de psoriasis, bêta-les bloqueurs (par exemple le bisoprolol) ne doivent être administrés qu'après un examen attentif du rapport bénéfice/risque.
- Sous traitement par le bisoprolol, les symptômes de l'hyperthyroïdie peuvent être occultés.
- Chez les patients présentant un phéochromocytome, le bisoprolol ne devra être administré avant le blocage récepteur alpha.
- Chez les patients sous anesthésie générale, les bétabloquants réduisent l'incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l'induction de l'anesthésie et l'intubation, ainsi qu'une phase postopératoire. Les recommandations actuelles préconisent de poursuivre le traitement bêtabloquant en période péri-opératoire. L'anesthésiste doit être informé du traitement bêtabloquant en raison des possibles interactions avec d'autres médicaments pouvant entraîner des Brady-arythmies, une atténuation de la tachycardie réflexe et de la réduction de la capacité réflexe de compensation des pertes sanguines.
- S'il est jugé nécessaire d'interrompre le traitement par un β-bloquant avant la chirurgie, cela devrait être fait progressivement et complété 48 heures avant l'anesthésie.
- Bien que les bêtabloquants cardiosélectifs (bêta 1) puissent avoir moins d'effets sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants non sélectifs (bêta 1), comme avec tout bêtabloquant, leur utilisation doit être évitée chez les patients présentant des maladies respiratoires obstructives à moins que des motifs cliniques impériaux ne justifient leur utilisation.si de tels motifs existent BISOCOR AMLO pourra être utilisé avec précaution. En cas d'asthme bronchique ou autre

pneumopathie chronique obstructive pouvant entrainer des symptômes, un traitement bronchodilatateur doit être administré en concomitance. Une augmentation de la résistance respiratoire pouvant se produire occasionnellement chez les patients asthmatiques, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de bêta-2 stimulants.

Concernant les excipients :
La préparation contient moins de 1 mmol de sodium par comprimé, c'est-à-dire pratiquement « sans sodium ».

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

En lien avec l'amlodipine :
Effets des autres médicaments sur l'amlodipine

- *Inhibiteurs du CYP3A4* : L'utilisation concomitante d'amlodipine ou d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase tel que l'indinavir ,le saquinavir et le ritonavirles, antifongiques azolés tels que le fluconazole et l'itraconazole, les macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut conduire à une augmentation significative de l'exposition de l'amlodipine , augmentant le risque d'hypotention. Les manifestations cliniques associées à ces variations pharmacocinétiques peuvent être marquées chez les personnes âgées. Une surveillance clinique et un ajustement posologique peuvent donc être nécessaires.

- *Inducteurs du CYP3A4* : il n'y a pas d'information disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur amlodipine. Administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (tels que la rifampicine, le millepertuis) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'amlodipine. Des précautions doivent être prises pour associer l'amlodipine avec des inducteurs du CYP3A4.
  La consommation de pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée lors de l'administration de l'amlodipine car elle pourrait augmenter la biodisponibilité du médicament chez certains patients, amplifiant les effets hypotenseurs.

Dantrolène (perfusion)
Chez l'animal, des cas létaux de fibrillation ventriculaire et de collapsus cardiovasculaire ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. En raison de risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques tels que l'amlodipine chez les patients du risque d'hyperthermie maligne et pendant la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments
Les effets hypotenseurs de l'amlodipine se cumulent à ceux d'autres médicaments antihypertenseur.

Tacrolimus
Il existe un risque d'augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus en cas d'administration concomitante d'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique à l'origine de cette interaction n'a pas été totalement élucidé. Afin d'éviter une toxicité du tacrolimus, lors de l'administration d'amlodipine chez un patient traité par tacrolimus les concentrations sanguines de tacrolimus devront être surveillés et la posologie de tacrolimus devra être ajustée, si nécessaire.

Ciclosporine
Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez les volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des receveurs de transplantation rénale, chez lesquels des augmentations variables de la concentration résiduelle de la ciclosporine (de 0% à 40% en moyenne) ont été observée . Une surveillance des concentrations de la ciclosporine devra être envisagé chez les receveurs de transplantation rénale et traités par l'amlodipine et la dose de la ciclosporine devra faire l'objet de réductions, si nécessaire.

Simvastatine
L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine par comparaison avec la simvastatine seule. La dose de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients traités par amlodipine.
Lors des études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.

En lien avec le bisoprolol

Associations non recommandées :

- *Antagonistes du calcium de type vérapamil et dans une moindre mesure le type diltiazem* : influence négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire et la tension artérielle. L'administration intra-veineuse de verapamil chez les patients sous bêtabloquants peut provoquer une hypotension profonde et un bloc auriculo-ventriculaire.
- *Agents antihypertenseurs à action centrale tels que la clonidine, la méthyldopa, la moxonidine, la rilmenidine :* L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs à action centrale peut provoquer une diminution de la fréquence cardiaque et du rythme cardiaque et de la vasodilatation. L'interruption soudaine à l'administration de ceux-ci peut augmenter le risque de "rebond hypertension artérielle".

Associations à utiliser avec une prudence particuliére :

- *Antagonistes calciques de type dihydropyridine (par exemple nifédipine)* : Leur utilisation concomitante peut augmenter le risque d'hypotension et une augmentation du risque de dégradation supplémentaire de la fonction de la pompe ventriculaire ne peut être exclue chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque
- *Anti-arythmiques de classe I (par exemple disopyramide, quinidine, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone)* : Les effets sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire et les effets inotropes négatifs peuvent être potentialisés.
- *Anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone)* : Les effets sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peuvent être potentialisés.
- *Médicaments parasympathomimétiques :* Leur utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire et donc le risque de bradycardie.
- *Préparations topiques contenant des bêta-bloquants* (par exemple, Collyres pour le traitement du glaucome) Peut potentialiser les effets systémiques du bisoprolol.
- *Insuline et antidiabétiques oraux :* Intensification de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des récepteurs beta-adrénergiques peut occulter les symptômes de l'hypoglycémie.
- *Agents Anesthésiques* : Atténuation de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension (pour plus d'information sur l'anesthésie générale se référer également à la rubrique 4.4).
- *Glycosides digitaux :* Réduction de la fréquence cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculoventriculaire.
- *Anti-inflammatoires non stéroïdiens*(AINS) : Les AINS peuvent réduire l'effet hypotenseur du bisoprolol.
- *Médicaments Bêta-sympathomimétiques (par exemple isoprénaline, dobutamine)* : leur administration simultanée avec le bisoprolol peut diminuer les effets des deux médicaments.
- *Les sympathomimétiques qui activent à la fois les récepteurs α et β-adrénergiques (par exemple, norépinéphrine, adrénaline)* : l'association avec le bisoprolol peut révéler les effets vasoconstricteurs de ces médicaments, médiée par les récepteurs β-adrénergiques, ce qui provoque une augmentation de la pression artérielle.
  De telles interactions sont considérées comme plus probables avec l'utilisation de β-bloquants non sélectifs.
- *L'utilisation concomitante d'anti- hypertenseurs* ainsi que *d'autres médicaments qui provoquent une baisse de la tension artérielle (par exemple les antidépresseurs tricycliques, les barbituriques, les phénothiazines)* : peuvent augmenter le risque d'hypotension.

Combinaisons à considérer :

– *Méfloquine :* Augmenattion du risque de bradycardie.
– *Inhibiteurs de la monoamine oxydase (sauf les inhibiteurs de la MAO-B)* : Amplification de l'effet hypotenseur des bêtabloquants, mais également risque de crise hypertensive.

4.6. Fertilité, Grossesse et allaitement

Grossesse

Le bisoprolol a des effets pharmacologiques qui peuvent avoir des effets nocifs sur la grossesse et / ou foetus / nouveau - né. En général, les antagonistes des récepteurs adrénergiques réduisent la perfusion placentaire associée à un retard de croissance, à une mort intra-utérine, à un avortement spontané ou à un travail précoce. Réactions des effets indésirables (par exemple bradycardie, hypoglycémie) peuvent également survenir chez le fœtus ou le nouveau-né. Si nécessaire traitement avec des inhibiteurs des récepteurs β-adrénergiques, on préfère utiliser des agents bloquants β-adrénergiques sélectifs récepteurs β1-adrénergiques.
La sécurité de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie chez l'être humain. Lors des études effectuées chez l'animal, une toxicité sur la reproduction a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3).
BISOCOR AMLO n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf nécessité absolue. Si le traitement par BISOCOR AMLO est jugé nécessaire, le débit sanguin utéro-placentaire et la croissance du fœtus devront être étroitement surveillés. En cas d'effets délétères sur la grossesse ou le fœtus, le recours à un autre traitement devra être envisagé. Le nouveau-né devra faire l'objet d'une étroite surveillance. Des symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie peuvent généralement être anticipés dans les 3 premiers jours.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion humaine du bisoprolol ou de l'amlodipine dans le lait matarnel. Par conséquent l'administration de BISOCOR AMLO n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur la fertilité humaine pour la combinaison médicamenteuse à dose fixe.
Des changements biochimiques réversibles dans les spermatozoïdes ont été rapportés chez certains patients traités avec les inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes de l'amlodipine sur la fertilité. Lors d'une étude chez le rat, des effets délétères sur la fertilité des males ont été notés (voir rubrique 5.3)
Le bisoprolol n'a eu aucune influence sur la fertilité ou sur les performances reproductives générales lors des études effectuées chez l'animal (vor rubrique5.3).

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

L'amlodipine a une influence légère ou modérée sur la capacité de conduire et d'utiliser les machines. Si les patients prenant de l'amlodipine souffrent d'étourdissements, de maux de tête, de fatigue ou de nausée, la capacité de réaction peut être affecté. Dans une étude, chez des patients atteints de coronaropathie, le bisoprolol n'a pas a affecté la capacité de conduire.
Cependant, en raison des variations individuelles des réactions lors de l'administration du médicament, un effet sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines ne peut pas être exclu. Cet effet est surtout possible au début du traitement, lorsque le traitement est modifié et en cas de consommation concomitante d'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observes lors de l'utilisation des composants actifs pris séparément sont présentés selon les catégories de fréquences suivantes :
Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

<u>En lien avec l'amlodipine</u>

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment au cours de traitement sont les somnolences, des sensations vertigineuses, des céphalées, des palpitations, des bouffées vasomotrices, des douleurs abdominales, des nausées, des œdèmes des chevilles, des œdèmes et de la fatigue.

Affections hématologiques et du système lymphatique
Très rare : Leucopénie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire
Très rare : Réactions allergiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Très rare : Hyperglycémie

Affections psychiatriques
Peu fréquent : Dépression, changements d'humeur (y compris anxiété), insomnie
Rare : Confusion

Affections du système nerveux
Fréquent : Somnolence, sensation vertigineuse, céphalée (en particulier au début du traitement)
Peu fréquent : Tremblements, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
Très rare : Hhypertonie, neuropathie périphérique

Affections oculaires
Fréquent : Trouble de la vision (dont diplopie)

Affections de l'oreille et du labyrinthe
Peu fréquent : Acouphènes

Affections cardiaques
Fréquent : Palpitation
Peu fréquent : Arythmie (dont bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
Très rare : Infarctus du myocarde

Affections vasculaires
Fréquent : Bouffée vasomotrice
Peu fréquent : Hypotension
Très rare : Vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Fréquent : Dyspnée
Peu fréquent : Toux, rhinite
Affections gastro-intestinales
Fréquent : Douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, troubles intestinaux (y compris diarrhée et constipation)
Peu fréquent : Vomissements, sécheresse buccale
Très rare : Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale

Affections hépatobiliaires

Très rare : Hépatite, ictère*, élévation de l'enzyme hépatique*

Affections et symptômes de la peau et des tissus sous-cutanés
Peu fréquent : Alopécie, purpura, changement de la couleur de la peau, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème, urticaire
Très rare : Angio-œdème, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
Indéterminée : Nécrolyse épidermique toxique

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Fréquent : gonflement des chevilles, crampes musculaires
Peu fréquent : Arthralgie, myalgie, dorsalgie

Affections du rein et des voies urinaires
Peu fréquent : Trouble de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence mictionnelle

Affections des organes de reproduction et du sein
Peu fréquent : Impuissance, gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent : Œdème
Fréquent : Fatigue, asthénie
Peu fréquent : Douleur thoracique, douleur, malaise

Investigations
Peu fréquent : prise du poids, perte du poids

** associée dans la plupart des cas à une cholestase.*

Des cas de syndrome extrapyramidal ont été signalés de façon exceptionnelle.

<u>En lien avec le bisoprolol</u>

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Rare : élévation des taux de triglycérides
Affections psychiatriques :
Peu fréquent : Dépression, troubles du sommeil
Rare : Cauchemars, hallucinations

Affections du système nerveux :
Fréquent : sensations vertigineuses **, céphalées **
Rare : Syncope

Affections oculaires :
Rare : diminution de la sécrétion lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles de contact).
Très rare : Conjonctivite

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
Rare : pertes auditives

Affections cardiaques :
Peu fréquent : Troubles de la conduction AV, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, dégradation d'une insuffisance cardiaque préexistante, bradycardie

Affections vasculaires *et symptômes*
Fréquent : sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités
Peu fréquent : Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Peu fréquent : bronchospasme chez les patients souffrant d'asthme ou ayant des antécédents de pneumopathie obstructive.
Rare : Rhinite allergique

Affections gastro-intestinales :
Fréquent : Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, constipation

Affections hépatobiliaires :
Rare : Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Rare : réactions d'hypersensibilité de type prurit, bouffées vasomotrices, éruption cutanée.
Très rare : alopécie, les bêtabloquants peuvent provoquer ou aggraver le psoriasis ou engendrer des troubles cutanés de type psoriasis.

Affections musculo-squelettiques et systémique :
Peu fréquent : : faiblesse et crampes musculaire

Affections des organes de reproduction et du sein :
Rare : Impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquent : Fatigue**
Peu fréquent : Asthénie (faiblesse)**

Investigations
Rare : Augmentation du taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT).

** ces symptômes surviennent plus particulièrement en début de traitement. Ils sont généralement d'intensité légère et disparaissent souvent en l'espace de 1 à 2 semaine (s)

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 centre national de pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

En lien avec à l'amlodipine :
Chez l'être humain, l'expérience liée au surdosage intentionnel est limitée.

Symptômes
Les données disponibles suggèrent qu'un surdosage massif pourrait conduire une vasodilatation périphérique excessive et possiblement à une tachycardie réflexe. Des cas d'hypotension systémique marquée et probablement prolongée allant jusqu'au choc avec issue fatale ont été signalés.
De rares cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rapportés à la suite d'un surdosage en amlodipine, qui peuvent survenir tardivement (24 à 48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance respiratoire. Des mesures de réanimation précoces visant à maintenir la perfusion et le débit cardiaque (y compris une surcharge liquidienne) peuvent être des facteurs déclenchants.

Traitement
Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage en amlodipine nécessite des mesures de soutien cardiovasculaire, y compris la surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, la maintenance des membres inférieurs en position élevée, surveillance du volume circulatoire et du débit urinaire.
Un vasoconstricteur peut être utile pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y a pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium intraveineux peut être bénéfique en donnant une réversibilité des effets de blocage des canaux calciques.
Un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. Chez les volontaires sains et en donnant du charbon actif jusqu'à 2 heures après l'administration d'amlodipine 10 mg, il a été démontré que le taux d'absorption de l'amlodipine a été réduit.
Comme l'amlodipine est fortement liée aux protéines, la dialyse est peu probable qu'elle soit efficace.

<u>En lien avec bisoprolol:</u>

Symptômes
Les signes les plus fréquents anticipés en cas de surdosage d'un bêtabloquant sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque aiguë, et l'hypoglycémie. A ce jour, quelques cas de surdosage de bisoprolol chez les patients atteint d'hypertension et/ou de cardiopathie ischémique ont été signalés : une bradycardie et/ou une hypotension ont été notées. Tous les patients se sont rétablis. L sensibilité et les réactions à une dose unique élevée de bisoprolol présentent une forte variabilité interpersonnelle ; les patients atteints de maladies cardiaques sont évidemment plus sensibles aux effets du bisoprolol.

Traitement
En règle générale, si un surdosage a eu lieu, le traitement par le bisoprolol doit être interrompu et un traitement de soutien symptomatique doit être mis en place. Les données limitées disponibles semblent indiquer que le bisoprolol n'est pratiquement pas éliminé par la dialyse.
D'après les effets pharmacologiques anticipés et les recommandations existantes pour les autres bêtabloquants, les mesures générales suivantes devront être envisagées lorsque la situation clinique le justifie.
Bradycardie : L'administration intraveineuse d'atropine est recommandée. Si la réponse thérapeutique est de manière inappropriée, l'isoprénaline ou un autre médicament ayant des propriétés chronotrope peut être administré en toute sécurité positive. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'insérer un stimulateur cardiaque de manière transveineuse.
Hypotension : des solutés de remplissage et des vasopresseurs doivent être administrés. L'administration intraveineuse de glucagon peut être utile.

Bloc auriculo-ventriculaire (du 2ème ou 3ème degré) : les patients doivent être étroitement surveillés et traités par perfusion d'isoprénaline ou insertion d'un pacemaker cardiaque, Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : des diurétiques I.V, des agents inotropes positifs, des agents vasodilatateurs doivent être administrés.

Bronchospasme : un traitement broncho-dilatateur, de type isoprénaline, médicaments bêta-2 sympathomimétiques et/ou aminophylline doit être administré.
Hypoglycémie : un soluté de glucose IV doit être administrés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêtabloquants sélectifs et autres agents antihypertenseurs
Code ATC : C07F B07

Mécanisme d'action de l'amlodipine :

L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur ou antagoniste lent) et inhibe l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle lisse cardiaque et vasculaires.

Le mécanisme d'action anti hypertensive de l'amlodipine résulte un effet relaxant direct sur le muscle lisse vasculaire.

Le mécanisme exact permettant à l'amlodipine de soulager l'angor n'a pas été totalement élucidé, mais l'amlodipine réduit la charge ischémique totale grâce aux deux actions suivantes :

1) L'amlodipine dilate les artérioles périphériques et réduit ainsi la résistance périphérique totale (postcharge) à laquelle le cœur doit faire face. la fréquence cardiaque reste stable, cet allégement du travail du cœur réduit la consommation d'énergie par le myocarde et les besoins en oxygène.

2) en outre, le mécanisme d'action de l'amlodipine implique probablement une dilatation des principales artères coronaires et artérioles coronaires, dans les régions saines comme dans les regions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport en oxygène dans le myocarde chez les patients présentant un spasme coronarien (angor de Prinzmetal).

Effets pharmacodynamiques :

Chez les patients hypertendus, l'administration quotidienne unique de médicament apporte des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle en décubitus dorsal et en position debout tout au long des 24 heures entre les doses. En raison de l'apparition lente de son action, l'administration de l'amlodipine ne comporte pas de risque d'hypotension aigue.

Chez les patients atteints d'angor, l'administration quotidienne unique d'amlodipine augmente la durée d'effort totale, le délai d'apparition de l'angor et le délai d'apparition d'un sous-décalage du segment de 1 mm du segment ST, et reduit la fréquence des crises d'angor et la consommation de comprimés de trinitrate de glycéryle.

L'amlodipine n'a pas été associée à des effets métaboliques indésirables ou des changements de la lipémie, et convient aux patients atteints d'asthme, de diabète et de goutte.

Mécanisme d'action du bisoprolol :

Le bisoprolol est un puissant antagoniste adrénergique hautement bêta-1selectif dénué d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) et exempt d'activité stabilisante de membrane pertinente. Il présente uniquement une faible affinité pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta-2 impliqués dans la régulation métabolique. Par conséquent, en règle générale le bisoprolol ne devrait pas influer sur la résistance respiratoire ni sur les effets métaboliques liés aux récepteurs bêta-2. Sa sélectivité pour les récepteurs bêta-1 du bisoprolol s'étend au-delà de l'intervalle posologique thérapeutique. Le bisoprolol n'exerce aucun effet inotrope négatif explicite.

Le bisoprolol produit son effet maximal 3 à 4 heures après administrions orale.

Sa demi-vie d'élimination plasmatique (10 à 12 heures) assure 24 heures d'efficacité lors d'une prise quotidienne unique.

Son effet antihypertenseur maximale est habituellement obtenu au bout de 2 semaines.

En administration aigue chez les patients atteints de coronaropathie sans insuffisance cardiaque chronique, le bisoprolol réduit la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique et donc le débit cardiaque et la consommation d'oxygène. En administration chronique .la résistance périphérique initialement élevée diminue.

L'effet antihypertenseur des bétabloquants est due notamment à la réduction de l'activité de la rénine.

Effets pharmacodynamiques de l'association médicamenteuse

Cette association permet d'amplifier l'efficacité anti-hypertensive et anti angoreuse aux mécanismes d'action complémentaires des deux composants actifs : effet vaso-sélectif de l'inhibiteur calcique amlodipine (diminution de la résistance périphérique) et effet cardiosélectif du bétabloquant bisoprolol (diminution du débit cardiaque)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Amlodipine :

Absorption, distribution, liaison aux protéines plasmatiques

Après administration orale aux doses thérapeutiques, l'amlodipine est bien absorbée et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 6 à 12 heures après la prise. La biodisponibilité absolue estimée est comprise entre 64 et 80 %. Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Des études in vitro ont montré que l'amlodipine en circulation se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 97,5 %.
La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Biotransformation/élimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et est compatible avec une administration quotidienne unique. L'amlodipine est très largement métabolisée par le foie pour former ses métabolites inactifs et excrétée dans les urines sous formes de substance mère à hauteur de 10 % et sous forme de métabolites à hauteur de 60%.

Insuffisance hépatique

Des données cliniques disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont très limitées. En présence d'une insuffisance hépatique, la clairance de l'amlodipine est réduite, ce qui conduit à un allongement de la demi-vie et une augmentation de l'ASC d'environ 40-60%.

Patients âgés

Le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales de l'amlodipine est similaire chez les sujets âgés et plus jeunes. La clairance de l'amlodipine tend à diminuer avec en conséquence, une augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients âgés. Les augmentation de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive a été conforme à ce qui été attendu pour le groupe d'âge étudié.

Bisoprolol :

Absorption :

Le bisoprolol est presque totalement absorbé (> 90%) dans le tube gastro-intestinal. L'effet de premier passage étant très faible (10% environ), sa biodisponibilité absolue est d'environ 90 % environ après administration orale.

Distribution:

Son volume de distribution est de 3,5 l/kg. Le taux de liaison du bisoprolol avec les protéines plasmatiques est d'environ 30 %.

Biotransformation et élimination :

Le bisoprolol est éliminé de l'organisme par deux voies : il est métabolisé à la hauteur de 50 % par le foie pour former ses métabolites inactif, qui sont ensuite puis excrétés par les reins. Les 50 % restants sont excrétés par les reins sous forme non métabolisée. L'élimination se faisant à parts égales par voie rénale et par voie hépatique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients pressentant une insuffisance hépatique ou rénale légère à modérée. La clairance totale est de 15 l/h environ. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 à 12 heures.
La cinétique du bisoprolol est linéaire et indépendante de l'âge.

Association médicamenteuse

Une étude d'interaction pharmacocinétique n'a montré aucune interaction entre les deux composés.

5.3. Données de sécurité préclinique

En lien avec l'amlodipine :

Toxicologie liée aux fonctions de reproduction

Les études sur la reproduction chez le rat et la souris ont montré un retard de parturition, un allongement du travail et une diminution de la survie des petits à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée l'être humain en mg/kg.

Altération de la fertilité
Aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'a 10 mg/kg/jour (8 fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg en mg/m2). Lors d'une autre étude chez le rat au cours de laquelle les rats mâles ont été traités par le bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose clinique en mg/kg, une diminution des taux plasmatiques de FSH et de testostérone a été observée ainsi que des réductions de la densité des spermatozoides et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

Cancérogenèse, mutagénèse
Aucun signe de cancérogénicité n'a été noté chez les rats et les souris ayant reçu de l'amlodipine dans leur alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour correspondre à des doses de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, La dose la plus élevée (similaire chez la souris, à la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m2, et correspondant chez le rat à deux fois* cette dose) était proche de la dose maximale tolérée chez la souris mais non chez le rat. Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau des gènes ou chromosomes. * Sur la base d'un patient pesant 50 kg.

En lien avec le bisoprolol
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors des tests de toxicologie sur les fonctions de reproduction, le bisoprolol n'a eu aucune influence sur la fertilité ou les capacités reproductives générales. Comme les autres bétabloquants, le bisoprolol a provoqué une toxicité maternelle (diminution de la consommation alimentaire et de la prise de poids) et embryonnaire/fœtale (incidence accrue des résorptions embryonnaires, réduction du poids de naissance de la descendance, retard de développement physique) mais n'a pas été tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline PH 101, Cellulose microcristalline PH 102, Carboxyméthylamidon sodique type A, Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium.

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 et conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le médicament contre la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Etui en carton de 30 comprimés : 05 Plaquettes thermoformées en (Aluminium / Aluminium) de 06 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

NOM : Laboratoires PHARMACARE
ADRESSE : Route de Mahdia Km 29 BP 20 Z.I. El Amra 3036 Sfax Tunisie
CODE POSTAL : 3036
TEL : 216 74 899 777
FAX : 216 74 899 555
E-MAIL : contact@pharmacare.tn
SITE WEB : www.pharmacare.com.tn

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9343361

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

14/04/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2025

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A