

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'hémifumarate de bisoprolol et 6,25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 29,3 mg de lactose et 0,7 mg de macrogol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc, rond de 7,6 mm de diamètre, biconvexe avec « BH3 » gravé sur une face et « M » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle légère à modérée.

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS est indiqué chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est recommandé d'ajuster individuellement la dose de chacune des substances actives. Il peut être nécessaire cliniquement de passer d'une monothérapie à l'association fixe.

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

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

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

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 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 par le 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.

Populations particulières

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement 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).

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est habituellement nécessaire ([voir rubrique 4.4](#)).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS n'ont pas été établies. Il n'existe pas de données pédiatriques avec BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS, par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant.

Mode d'administration

Voie orale.

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

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS est généralement un traitement à long terme.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1, aux autres thiazides ou aux sulphonamides.

- Asthme sévère
- Insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation d'insuffisance cardiaque requérant un traitement inotrope par voie intraveineuse
- Choc cardiogénique
- Maladie du sinus y compris bloc sino-auriculaire
- Bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré
- Bradycardie symptomatique
- Phéochromocytome non traité
- Troubles sévères artériels périphériques occlusifs ou formes sévères du Syndrome de Raynaud

- Acidose métabolique
- Troubles rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- Troubles hépatiques sévères
- Hypokaliémie réfractaire

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

LIEES AU BISOPROLOL

Le traitement avec le bisoprolol ne doit pas être interrompu brutalement sauf si absolument nécessaire, car l'arrêt brutal du bisoprolol peut provoquer une détérioration aiguë de l'état général du patient en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ; l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

La dose doit être diminuée de façon progressive sur plusieurs jours.

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

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 VIATRIS, comprimé pelliculé 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.

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 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, le traitement diurétique doit être arrêté immédiatement.

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

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).

Précautions d'emploi

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant :

LIEES AU BISOPROLOL

Asthme et broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Bien que les bêta-bloquants β_1 -cardiosélectifs ont moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les bêta-bloquants non-sélectifs, ceux-ci doivent être évités, comme tous les bêta-bloquants, 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 VIATRIS doit être utilisé avec précaution. Chez les patients présentant une maladie obstructive des voies aériennes le traitement par le bisoprolol doit être initié à la posologie la plus faible possible. Ces patients doivent être étroitement surveillés en cas d'apparition de nouveaux symptômes (tels que dyspnée, intolérance à l'exercice physique, toux).

Dans l'asthme ou d'autres maladies broncho-pulmonaires obstructives chroniques, qui pourraient devenir symptomatiques, un traitement avec un bronchodilatateur peut être administré en concomitance. Chez les patients asthmatiques, une augmentation de la résistance des voies respiratoires peut se produire, nécessitant une augmentation de la dose de stimulants bêta-2.

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 de premier degré

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

Angor de Prinzmetal

Les bêta-bloquants 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 β_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 bêta-bloquant β_1 sélectif est possible, dans leurs formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Maladies occlusives artérielles 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 particulièrement au début du traitement. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêta-bloquant β_1 sélectif.

Phéochromocytome

Chez les patients présentant un phéochromocytome, BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS ne doit pas être administré avant le traitement alpha-bloquant.

La pression artérielle doit être surveillée étroitement.

Sujets âgés

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

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.

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêtabloquants, les bêta-bloquants (p. ex. le bisoprolol) ne doivent pas être administrés aux patients atteints de psoriasis ou ayant des antécédents de psoriasis sans avoir attentivement étudié la balance bénéfique/risque.

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 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 bêta-bloquant pendant la période périopératoire. L'anesthésiste doit être prévenu de la prise du traitement 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 achevé environ 48 heures avant l'anesthésie.

Thyrotoxicose

Les symptômes cardiovasculaires de thyrotoxicose peuvent être masqués par un traitement avec le bisoprolol.

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 VIATRIS 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

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.

Au cours d'un traitement de longue durée par BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS, 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.

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 des taux de sodium 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 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.

Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (taux de créatinine < 25 mg/L, soit 220 µmol/L pour un adulte).

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

* $CICr = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0.814 \times \text{créatinine sérique}$

Avec :

- l'âge exprimé en années,
- le poids en kg et,

- la créatinine sérique en μ mol/L.

Cette formule permet de calculer la Cl_{Cr} (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 des taux de la créatinine sérique.

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

Association avec d'autres agents antihypertenseurs

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](#)). Dans les cas sévères, il peut être nécessaire 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

Les sportifs doivent être avertis que ce médicament contient une substance active qui peut induire une réaction positive lors des contrôles antidopage.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique 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.

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé contient du lactose, du sodium et du macrogol.

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Le macrogol peut causer des maux d'estomac et la diarrhée.

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

LIEES AU BISOPROLOL

Associations déconseillées

+ Antagonistes du calcium de type vérapamil et diltiazem

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

hypotension profonde et un bloc auriculoventriculaire.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et de l'ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement ([voir rubrique 4.4](#)).

+ Bépridil

Risque de bradycardie, ainsi que d'effets négatifs sur la contractilité du cœur et la conduction auriculo-ventriculaire. De plus, risque accru d'arythmie ventriculaire, en particulier de torsades de pointes.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et de l'ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement ([voir rubrique 4.4](#)).

+ Antihypertenseurs à action centrale (par ex. clonidine, méthyldopa, moxonidine, rilménidine)

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs à action centrale avec le bisoprolol peut diminuer le tonus sympathique central et ainsi induire une réduction additive de la fréquence et du débit cardiaque ainsi qu'une vasodilatation/hypotension. Un arrêt brutal, particulièrement s'il est antérieur à l'arrêt du bêtabloquant, peut augmenter le risque « d'hypertension rebond ». Eviter toute interruption soudaine de l'antihypertenseur à action centrale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Utilisation simultanée avec d'autres médicaments antihypertenseurs ou avec d'autres médicaments ayant un effet diminuant la tension artérielle comme les antidépresseurs tricycliques, les phénothiazines, le baclofène, l'amifostine

L'association avec ces médicaments dont l'effet attendu ou l'un des effets indésirables est la diminution de la pression artérielle, peut augmenter le risque d'hypotension.

+ Médicaments anti-arythmiques de classe I (par ex. propafénone, cibenzoline, flécaïnide)

Risque de bradycardie, ainsi que d'effets négatifs sur la contractilité du cœur et la conduction auriculo-ventriculaire.

Cette association doit se faire sous surveillance clinique et électrocardiographique (ECG), si nécessaire.

+ Lidocaïne

Augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne, avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques due à la diminution du flux sanguin hépatique entraînée par le bêta-bloquant et en conséquence une diminution du métabolisme hépatique de la lidocaïne.

Cette association doit se faire sous surveillance clinique et électrocardiographique (ECG), un ajustement des taux plasmatiques de lidocaïne peut être nécessaire.

+ Médicaments anti-arythmiques de classe III

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

+ Médicaments parasymphomimétiques

L'utilisation simultanée peut augmenter le temps de conduction auriculo ventriculaire et le risque de bradycardie.

+ Antidiabétiques (par ex. insuline, sulfamides hypoglycémiant oraux, glinides)

Majoration de l'effet hypoglycémiant. Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : en particulier les palpitations et la tachycardie.

+ Autres médicaments induisant une bradycardie (par ex. anticholinestérasiques, digitaliques, méfloquine)

Risque accru de bradycardie.

Une surveillance clinique régulière doit être effectuée.

+ Antagonistes calciques de type dihydropyridine (par ex. nifédipine, amlodipine)

L'utilisation concomitante de ces substances avec le bisoprolol peut majorer le risque d'hypotension et une augmentation du risque d'autre détérioration de la fonction de la pompe ventriculaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, ne peut être exclue.

+ Bêta-bloquants topiques (par ex. gouttes oculaires pour le traitement du glaucome)

Risque de potentialisation des effets systémiques du bisoprolol.

+ Beta-sympathomimétiques

L'association avec le bisoprolol peut réduire l'effet des deux médicaments.

+ Sympathomimétiques qui activent les récepteurs bêta- et alpha-adrénergiques

L'association avec le bisoprolol peut entraîner une hypertension. De telles interactions sont considérées comme étant plus probables avec les bêta-bloquants non sélectifs.

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Associations déconseillées

+ Lithium

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS peut intensifier les effets cardiotoxiques et neurotoxiques du lithium par la diminution de l'excrétion urinaire du lithium. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance stricte de la lithémie et une adaptation de la posologie sont nécessaires.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Agents anesthésiques

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

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voie générale), acide acétylsalicylique à posologie anti-inflammatoire

Insuffisance rénale aiguë chez le patient déshydraté (les AINS diminuent la filtration glomérulaire par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices).

Le patient doit être réhydraté et la fonction rénale doit être surveillée en début de traitement.

+ Diurétiques épargnants potassiques (seuls ou en association)

Une telle association, potentiellement utile, n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie étant plus fréquente en cas de diabète ou d'insuffisance rénale.

Surveiller la kaliémie et si nécessaire effectuer un ECG. S'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ Hypokaliémiants (amphotéricine intraveineuse, corticostéroïdes par voie générale, tétracosactide, laxatifs stimulants)

Risque majoré d'hypokaliémie.

Surveiller la kaliémie et, si besoin, la corriger. Cela est notamment important en cas d'association avec des digitaliques. Utiliser plutôt des laxatifs non stimulants.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI)

Risque de chute significative de la tension artérielle et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion chez les patients ayant une déplétion sodée préexistante (en particulier chez les patients ayant une sténose de l'artère rénale).

Lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion sodée, il faut soit arrêter le diurétique 3 jours avant le début du traitement par l'IEC ou par l'ARAI et réintroduire le

diurétique plus tard si nécessaire, soit administrer des doses initiales réduites de l'IEC ou de l'ARAI et les augmenter très progressivement.

+ Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

Il est nécessaire d'assurer une surveillance clinique et biologique. Une autre classe de diurétiques peut être éventuellement utilisée.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier avec des doses importantes de produit iodé.

Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.

+ Résines

Réduction de l'absorption d'hydrochlorothiazide.

Une période d'au moins deux heures doit séparer l'administration de la résine de l'administration de BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS.

+ Hypo-uricémiants

Leurs effets peuvent être diminués par l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide.

+ Sels de calcium

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation de la créatinine sérique sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

+ Méthildopa

Des hémolyses dues à la formation d'anticorps contre l'hydrochlorothiazide ont été décrites dans des cas isolés.

+ Cholestyramine, colestipol

Diminution de l'absorption de l'hydrochlorothiazide de BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS.

LIEES A L'ASSOCIATION

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments antiarythmiques donnant des torsades de pointes (antiarythmiques de classe IA : quinidine, hydroquinidine, disopyramide, et de la classe III : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide)

Risque accru d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes, favorisées par la bradycardie et/ou l'hypokaliémie.

Une surveillance clinique et de l'ECG est nécessaire.

+ Médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes (par ex. astémizole, bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine intraveineuse, halofantrine, luméfántrine, méthadone, moxifloxacine, pentamidine, sotalol, spiramycine intraveineuse, sparfloxacine, terfénadine, vincamine, certains antipsychotiques comme le pimozide, l'halopéridol et les benzamides)

Risque accru d'arythmies ventriculaires, notamment de torsades de pointes, favorisées par la bradycardie et/ou l'hypokaliémie.

Une surveillance clinique et de l'ECG est nécessaire.

+ Digitaliques

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

L'hydrochlorothiazide entraîne un risque d'hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques cardiaques. Le bisoprolol entraîne un risque de bradycardie et d'effet négatif sur la conduction auriculo-ventriculaire.

Une surveillance clinique régulière est nécessaire. La kaliémie doit être surveillée et si nécessaire, l'ECG.

Si une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie se révèlent au cours du traitement avec BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS, le myocarde peut montrer une sensibilité accrue aux glycosides cardiaques, conduisant à un effet renforcé et des effets indésirables des glycosides.

Associations à prendre en compte

+ AINS (Anti inflammatoires non stéroïdiens)

L'action hypotensive du bisoprolol peut être diminuée.

Réduction de l'effet antihypertenseur par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices (les AINS pyrazolés induisent également une rétention sodée).

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

+ Méfloquine

Risque augmenté de bradycardie.

+ Corticoïdes, tétracosactide

Diminution de l'effet antihypertenseur par rétention sodée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction médicamenteuse n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide ou du bisoprolol pendant la grossesse, et particulièrement pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes pour l'hydrochlorothiazide et n'indiquent pas un effet tératogène avec le bisoprolol.

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. Le bisoprolol, médicament bloquant les récepteurs bêta adrénergiques, diminue la perfusion placentaire, effet qui a été associé à un retard de croissance, à la mort in utero, à l'avortement ou au déclenchement prématuré du travail. Si un traitement bêta-bloquant s'avère nécessaire, les médicaments qui ont un profil de tolérance bien établi doivent être considérés.

La circulation sanguine utéro-placentaire et la croissance du fœtus doivent être surveillées.

Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent généralement dans les 5 premiers jours de la vie.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'une jaunisse, 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 d'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.

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel chez la femme. A doses élevées, les thiazides, qui provoquent une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait.

L'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant l'allaitement est déconseillée. En cas d'utilisation d'hydrochlorothiazide au cours de l'allaitement, les doses doivent être les plus basses possible.

Jusqu'à présent, on ne sait pas si le bisoprolol est excrété dans le lait maternel. Ainsi, l'utilisation de BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS n'est pas recommandée pendant la grossesse. Des traitements alternatifs avec un profil de tolérance mieux établi pendant l'allaitement sont préférables, particulièrement pendant l'allaitement du nouveau-né ou prématuré.

Fertilité

Il n'y a pas de données toxicologiques avec l'hydrochlorothiazide et le bisoprolol.

Comme avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension, des rapports cliniques ont suggéré que l'hydrochlorothiazide et le bisoprolol peuvent induire occasionnellement une impuissance chez l'homme.

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

En général, BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS n'a pas ou peu d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Cependant, selon la réaction individuelle du patient au traitement avec BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être altérée. Cela nécessite d'être particulièrement pris en compte en début de traitement, lors d'un changement de traitement ou en association avec l'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les événements indésirables sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA par système d'organes et par ordre de fréquence. La terminologie suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables en termes de fréquence :

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 inconnue (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, perturbations 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 : vertiges*, céphalées*.

Affections oculaires

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

Très rare : conjonctivite.

Fréquence inconnue : 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, détérioration d'une insuffisance cardiaque préexistante.

Affections vasculaires

Fréquent : sensation de froideur 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 maladies obstructives des voies aériennes.

Rare : rhinite allergique.

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

Fréquence inconnue : maladie pulmonaire interstitielle.

Affections gastro-intestinales

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

Peu fréquent : troubles abdominaux.

Très rare : pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Rare : hépatite, jaunisse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : réactions d'hypersensibilité telles que démangeaison, flush, rash et angio-œdème, photodermatoses, purpura, urticaire.

Très rare : alopecie, lupus érythémateux cutané. Les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme, des réactions anaphylactiques, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent : faiblesse musculaire, crampes musculaires.

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : dysfonction érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

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 du taux des triglycérides et du cholestérol, glycosurie.

Rare : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).

*Ces symptômes apparaissent surtout en début du traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent en général 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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les signes attendus avec 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 interindividuelles de la sensibilité à une dose unique 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.

Conduite à tenir

En général, si un surdosage survient, l'arrêt du BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIATRIS 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 bêta2 et/ou de l'aminophylline.

Hypoglycémie : administrer du glucose en IV.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêta-bloquants sélectifs, et thiazide, code ATC : C07BB07

Mécanisme d'action

Le bisoprolol est un inhibiteur-adrénergique puissant et β_1 sélectif, dépourvu d'activité sympathomimétique intrinsèque et ne possédant pas d'effets stabilisants de membrane

significatifs.

Comme pour les autres antagonistes des récepteurs β_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, ce qui empêche la réabsorption du Na^+ .

Effets pharmacodynamiques

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 la moitié des doses utilisées en monothérapie (2,5 mg/6,25 mg) vise à réduire ces effets.

Efficacité et sécurité clinique

Les études cliniques ont montré que les effets antihypertenseurs de ces deux principes actifs sont additifs ; l'efficacité de la dose la plus faible, soit 2,5 mg/6,25 mg, dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée a été démontrée.

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 \approx 50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (\sim 25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (\sim 100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

BISOPROLOL

Absorption

Le T_{max} varie de 1 à 4 heures.

Distribution

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

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.

Biotransformation

Le bisoprolol est métabolisé pour 40 % dans le foie. Les métabolites formés sont inactifs.

Élimination

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 %.

Élimination

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

Des données non-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme basées sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétée, génotoxicité, du potentiel carcinogène, de toxicité de la reproduction et du développement.

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 :

Cellulose microcristalline (E460), lactose, amidon de maïs pré-gélatinisé, silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique (E468).

Pelliculage :

Dioxyde de titane (E171), polydextrose (E1200), hypromellose (E464), macrogol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture du flacon, à utiliser dans les 30 jours et conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 et 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

30 (x1) et 90 (x1) comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

100 et 500 comprimés en flacon (PEHD) muni d'un bouchon à vis (polypropylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 223 461 8 2 : 10 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 223 462 4 3 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 223 463 0 4 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 223 464 7 2 : 50 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 223 465 3 3 : 56 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 223 467 6 2 : 84 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 223 468 2 3 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 223 469 9 1 : 98 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 223 470 7 3 : 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).
- 34009 223 471 3 4 : 30 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (OPA/Aluminium/ PVC/Aluminium).
- 34009 223 473 6 3 : 90 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (OPA/Aluminium/ PVC/Aluminium).
- 34009 223 474 2 4 : 100 comprimés en flacon (PEHD) muni d'un bouchon à vis (polypropylène).
- 34009 582 682 2 9 : 500 en flacon (PEHD) muni d'un bouchon à vis (polypropylène).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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