



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 mars 2015

LODOZ 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 386 963 2 5)

B/90 (CIP : 34009 386 966 1 5)

LODOZ 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 386 968 4 4)

B/90 (CIP : 34009 386 971 5 5)

LODOZ 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 386 973 8 4)

B/90 (CIP : 34009 386 976 7 4)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	bisoprolol (fumarate de), hydrochlorothiazide
Code ATC (a2014)	C07BB07 (bêtabloquant sélectif et diurétique thiazidique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Hypertension artérielle légère à modérée »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM initiale : 20/01/1998 (procédure de reconnaissance mutuelle) Rectificatifs du 08/11/2012 puis 04/03/2014 : cf paragraphe 04.2
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste 1
Classement ATC	2014 C : système cardiovasculaire C07 : bêtabloquants C07B : bêtabloquants et thiazidiques C07BB : bêtabloquants sélectifs et thiazidiques C07BB07 : bisoprolol et thiazidiques

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/12/2009 (JO du 20/11/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 09/09/2009, la Commission a considéré que le SMR des spécialités LODOZ était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertension artérielle légère à modérée ».

03.2 Posologie/autres partie du RCP si besoin

« Lodoz[®] est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée.

Pour adapter individuellement la posologie, Lodoz[®] est disponible aux dosages suivants :

- Lodoz[®] 2,5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé,
- Lodoz[®] 5 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé,
- Lodoz[®] 10 mg/6,25 mg, comprimé pelliculé.

La posologie initiale est d'un comprimé à 2,5 mg de bisoprolol / 6,25 mg d'hydrochlorothiazide une fois par jour. En cas de réponse insuffisante au traitement, la posologie sera augmentée à un comprimé à 5 mg de bisoprolol / 6,25 mg d'hydrochlorothiazide en une seule prise par jour. En cas d'efficacité insuffisante de cette dernière dose, la posologie pourra être augmentée à un comprimé à 10 mg de bisoprolol / 6,25 mg d'hydrochlorothiazide une fois par jour.

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

Lodoz[®] doit être pris le matin, et peut être pris avec des aliments. Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec un peu de liquide et ne doivent pas être mâchés.

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

Sujet âgé :

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

Population pédiatrique :

L'expérience avec Lodoz[®] dans la population pédiatrique est limitée, de ce fait, son utilisation n'est pas recommandée dans cette population. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 4 novembre 2009 au 3 novembre 2012. Au cours de cette période 217 effets indésirables ont été rapportés dont 95 graves (dont 5 non médicalement confirmés).

Au cours de cette période, de nouveaux signaux de tolérance ont été identifiés ou ont fait l'objet d'une évaluation approfondie. Il s'agit des événements suivants :

- syncope,
- réaction cutanée sévère,
- fibrose,
- pneumopathie interstitielle,
- surdosage intentionnel dans le cadre de suicide,
- hyperhidrose,
- déficiences et troubles visuels.

Les informations disponibles au cours de cette période concernant les signaux relatifs à un surdosage intentionnel dans le cadre d'un suicide, une hyperhidrose et une déficience ou un trouble visuel étaient suffisantes pour rejeter ces signaux et arrêter le suivi rapproché.

Par ailleurs, le risque identifié de syncope a été intégré au *Reference Safety Information* (RSI) au cours de la période couverte par ce PSUR et est implémenté dans le RCP en vigueur. A noter que ce PSUR n'a pas rapporté d'élément quant à l'identification d'un risque de diabète avec l'utilisation de l'association du bisoprolol avec l'hydrochlorothiazide. A la date de ce dossier, le suivi de routine et l'évaluation des risques potentiels importants de réaction cutanée sévère, de fibrose et de pneumopathie interstitielle sont poursuivis. Une demande de modification de l'information déposée auprès des autorités compétentes est en cours d'évaluation et intègre la demande d'ajouter « Précautions sur la myopie et le glaucome à angle fermé » à la section (mises en garde et précautions d'emploi) ainsi que « Pneumopathie interstitielle » à la section 4.8 (effets indésirables) du RCP.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, d'autres modifications de RCP ont été réalisées, notamment dans les paragraphes suivants :

- Posologie et mode d'administration : modification de la mention concernant la population pédiatrique (cf. annexe),
- Contre-indications : cf. annexe,
- Effets indésirables : ajout des « syncopes »

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajouts de la mention « LODOZ doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance de la fonction rénale. »

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2014), LODOZ a fait l'objet de 827 343 prescriptions.

Ces spécialités ont été prescrites dans 87% des cas dans le traitement d'une hypertension artérielle essentielle (primitive).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{1,2,3} et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 09/09/2009, la place de LODOZ dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 09/09/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- L'hypertension artérielle est une pathologie dont les complications peuvent engager le pronostic vital du patient.
- Les spécialités LODOZ constituent un traitement préventif de l'hypertension artérielle.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Il existe de très nombreuses alternatives thérapeutiques.
- LODOZ, association fixe de bisoprolol et d'hydrochlorothiazide à faibles doses est un médicament de première intention. Cette association n'a pas montré d'impact en termes de réduction de la morbidité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LODOZ reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

¹ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

² ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe

	Libellé de l'AMM en 2009	Modifications d'AMM intervenues depuis les 5 dernières années Rectificatifs du 08/11/2012 puis 04/03/2014
Posologie et mode d'administration	 Aucune donnée n'étant disponible avec Lodoz[®] en pédiatrie, son utilisation est déconseillée chez les enfants.	 Aucune donnée n'étant disponible avec Lodoz[®] en pédiatrie, son utilisation est déconseillée chez les enfants. <u>Population pédiatrique :</u> L'expérience avec Lodoz[®] dans la population pédiatrique est limitée, de ce fait, son utilisation n'est pas recommandée dans cette population
Contre-indications	Lodoz[®] est contre indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au bisoprolol, à l'hydrochlorothiazide, aux autres thiazides, aux sulphonamides ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1). LIEES AU BISOPROLOL Ce médicament est contre indiqué dans les cas suivants : • Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives dans leurs formes sévères ; • Insuffisance cardiaque non compensée ; • Choc cardiogénique ; • Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire) ; • Bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré non appareillé ; • Bradycardie symptomatique ; • Phéochromocytome (sauf après administration du traitement alpha-bloquant) ; • Phénomène de Raynaud et troubles occlusifs artériels périphériques dans leurs formes sévères ; • Acidose métabolique ; • Association avec le sultopride. LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE Ce médicament est contre indiqué dans les cas suivants : • Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30ml/min) ; • Insuffisance hépatique sévère ; Hypokaliémie persistante.	Lodoz[®] est contre indiqué chez les patients présentant dans les cas suivants : • une hypersensibilité au bisoprolol, à l'hydrochlorothiazide, aux autres thiazides, aux sulphonamides ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ; • insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque, nécessitant un traitement inotrope intraveineux ; • choc cardiogénique ; • bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou 3ème degré ; • maladie du sinus ; • bloc sino-auriculaire ; • bradycardie symptomatique ; • asthme sévère, ou broncho-pneumopathies chroniques obstructives dans leurs formes sévères ; • troubles artériels périphériques occlusifs et phénomène de Raynaud dans leurs formes sévères ; • phéochromocytome non traité ; • insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30ml/min) ; • insuffisance hépatique sévère ; • acidose métabolique ; • hypokaliémie persistante.