

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bisoprolol Sandoz 2,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de fumarate de bisoprolol.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 1,2 mg de lactose (sous la forme de monohydrate)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond, blanc, portant « BIS 2,5 » sur une face.
Le comprimé peut être divisé en deux parties égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'insuffisance cardiaque stable, avec réduction de la fonction ventriculaire gauche, en association avec des inhibiteurs de l'ECA, des diurétiques et éventuellement des glucosides cardiotoniques (pour davantage d'informations, voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Insuffisance cardiaque chronique stable

Le traitement standard de l'ICC consiste en un inhibiteur de l'ECA (ou un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'ECA), un bêtabloquant, des diurétiques et, le cas échéant, des glucosides cardiotoniques. Le patient doit être stable (sans insuffisance aiguë) lors de l'instauration du traitement par bisoprolol.

Il est préférable que le médecin traitant soit expérimenté dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

Phase de titration

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par bisoprolol nécessite une phase de titration.

Le traitement par bisoprolol doit être débuté par une augmentation progressive de la dose. On respectera les étapes suivantes :

- 1,25 mg une fois par jour pendant 1 semaine, si cette dose est bien tolérée, augmenter à
- 2,5 mg une fois par jour pendant une autre semaine, si cette dose est bien tolérée, augmenter à

- 3,75 mg une fois par jour pendant une autre semaine, si cette dose est bien tolérée, augmenter à
- 5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes, si cette dose est bien tolérée, augmenter à
- 7,5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes, si cette dose est bien tolérée, augmenter à
- 10 mg une fois par jour en traitement d'entretien.

La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.

Une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, une hypotension ou une bradycardie peuvent survenir pendant la période de titration ou après.

Une surveillance étroite des signes vitaux (rythme cardiaque, tension artérielle) et des symptômes d'une aggravation éventuelle de l'insuffisance cardiaque est recommandée pendant la phase de titration. Les symptômes peuvent se manifester dès le premier jour après l'instauration du traitement.

Modification du traitement

Si la dose maximale recommandée n'est pas bien tolérée, une réduction progressive de la dose peut être envisagée.

En cas d'aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, d'hypotension ou de bradycardie, il est recommandé de revoir le dosage de la médication concomitante. Il peut également être nécessaire de réduire temporairement la dose de bisoprolol ou d'envisager son arrêt.

La réintroduction et/ou l'augmentation de la dose de bisoprolol sera toujours envisagée lorsque le patient est à nouveau stable.

Durée du traitement

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par bisoprolol constitue généralement un traitement à long terme.

Le traitement par bisoprolol ne doit pas être interrompu brutalement, sous peine d'induire une aggravation temporaire de l'affection. Chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique en particulier, le traitement ne doit pas être interrompu brutalement. Une réduction progressive de la dose quotidienne est recommandée.

Insuffisance rénale ou hépatique

Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique du bisoprolol chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique et d'une insuffisance rénale ou hépatique. Il conviendra donc d'être extrêmement prudent en cas d'augmentation progressive de la dose chez ces patients.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est requis.

Population pédiatrique

Étant donné qu'il n'existe aucune expérience avec le bisoprolol chez les enfants et les adolescents, son utilisation ne peut être recommandée chez les enfants.

Mode d'administration

Administration orale.

Les comprimés de bisoprolol doivent être pris le matin et peuvent être pris avec de la nourriture. Ils doivent être avalés avec un liquide et ne doivent pas être mâchés.

4.3 Contre-indications

Le bisoprolol est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- insuffisance cardiaque aiguë ou pendant des épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope en I.V.
- choc cardiogénique
- bloc AV des deuxième et troisième degrés (sans pacemaker)
- maladie du sinus
- bloc sino-auriculaire
- bradycardie symptomatique
- hypotension symptomatique
- asthme bronchique sévère ou maladie pulmonaire obstructive chronique sévère
- formes sévères d'artériopathies occlusives périphériques ou formes sévères de la maladie/du phénomène de Raynaud
- phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4)
- acidose métabolique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par bisoprolol doit être initié avec une phase de titration spéciale (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique en particulier, le traitement par bisoprolol ne doit pas être interrompu brutalement sauf en cas d'indication claire, sous peine d'entraîner une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.2).

L'instauration du traitement d'une insuffisance cardiaque chronique stable par bisoprolol nécessite un contrôle régulier. Pour la posologie et le mode d'administration, voir rubrique 4.2.

Le bisoprolol doit être utilisé avec prudence en cas de :

- bronchospasme (asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD)). Même si les bêtabloquants cardiosélectifs (bêta-1) peuvent avoir moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants non sélectifs, comme c'est le cas avec tous les bêtabloquants, leur utilisation doit être évitée chez les patients atteints de bronchopathie obstructive, sauf en cas de raisons médicales très impérieuses. Dans ces situations, ce médicament peut être utilisé avec la prudence nécessaire. Chez les patients ayant des bronchopneumopathies obstructives, le traitement par bisoprolol doit être instauré à la dose la plus faible possible et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter tout nouveau symptôme (p. ex. dyspnée, intolérance à l'effort, toux). En cas d'asthme bronchique ou d'autres pneumopathies obstructives chroniques susceptibles d'induire des symptômes, un traitement bronchodilatateur concomitant doit être administré. Dans des cas isolés, une augmentation de la résistance des voies respiratoires peut se produire chez les patients asthmatiques, ce qui explique pourquoi la dose des b2-stimulants devra éventuellement être augmentée.
- diabète sucré avec fluctuations importantes de la glycémie. Les symptômes d'hypoglycémie (par ex. tachycardie, palpitations ou transpiration) peuvent être masqués.
- jeûne strict
- traitement de désensibilisation en cours. Comme c'est le cas avec d'autres bêtabloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques. Un traitement par épinéphrine peut ne pas toujours donner le résultat thérapeutique escompté.
- bloc AV du premier degré
- angor de Prinzmetal. Des cas de vasospasmes coronaires ont été observés. Bien que le bisoprolol soit hautement bêta-1 sélectif, des crises d'angor ne peuvent pas être complètement exclues en cas d'administration à des patients souffrant d'angor de Prinzmetal.

- maladies artérielles périphériques occlusives. Une aggravation des symptômes peut survenir, en particulier au début du traitement.
- anesthésie générale
Chez les patients sous anesthésie générale, un bêtabloquant réduit l'incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l'induction de l'anesthésie, l'intubation et la période postopératoire. Il est actuellement recommandé de poursuivre le traitement par bêtabloquant pendant la période péri-opératoire. L'anesthésiste doit être prévenu de l'utilisation d'un bêtabloquant en raison des interactions potentielles avec d'autres médicaments entraînant des bradyarythmies, une diminution de la tachycardie réflexe et de la capacité réflexe à compenser une perte de sang. Si l'arrêt du traitement par bêtabloquant est jugé nécessaire avant l'opération chirurgicale, celui-ci se fera progressivement et sera terminé 48 heures environ avant l'anesthésie.

Chez les patients atteints de psoriasis ou ayant des antécédents de psoriasis, il ne faut administrer des bêtabloquants (par ex. le bisoprolol) qu'après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfices/risques.

Chez les patients ayant un phéochromocytome, il ne faut administrer le bisoprolol qu'après blocage des récepteurs alpha.

Le traitement par bisoprolol peut masquer les symptômes de thyrotoxicose.

L'association du bisoprolol avec des antagonistes calciques de type vérapamil ou diltiazem, des antiarythmiques de classe I et des antihypertenseurs à action centrale est généralement contre-indiquée. Pour plus de détails, voir rubrique 4.5.

Il n'y a pas d'expérience quant au traitement de l'insuffisance cardiaque par bisoprolol chez les patients présentant les pathologies et les états suivants :

- diabète sucré insulino-dépendant (type I)
- altération sévère de la fonction rénale
- altération sévère de la fonction hépatique
- cardiomyopathie restrictive
- cardiopathie congénitale
- pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif sur le plan hémodynamique
- infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois

Bisoprolol Sandoz contient du lactose et du sodium

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 pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Associations non recommandées

Inhibiteurs calciques de type vérapamil et, dans une moindre mesure, de type diltiazem: influence négative sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil à des patients sous bêtabloquants peut entraîner une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire.

Antiarythmiques de classe I (par ex., quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone): l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotrope négatif peut être augmenté.

Antihypertenseurs à action centrale tels que la clonidine et autres (par ex. méthyl dopa, moxonidine,

rilménidine): l'utilisation concomitante de médicaments antihypertenseurs à action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque en diminuant le tonus sympathique central (réduction de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, vasodilatation). Un arrêt brutal du traitement, notamment s'il survient avant l'arrêt du bêtabloquant, peut augmenter le risque « d'hypertension de rebond ».

Associations à utiliser avec prudence

Inhibiteurs calciques du type dihydropyridine tels que la fêlodipine et l'amlodipine: l'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'hypotension, et on ne peut exclure une augmentation du risque de détérioration supplémentaire de la fonction de pompe ventriculaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Antiarythmiques de classe III (par ex. amiodarone): l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé.

Les bêtabloquants topiques (tels que des gouttes ophtalmiques pour le traitement du glaucome) peuvent contribuer aux effets systémiques du bisoprolol.

Parasympathomimétiques : leur utilisation conjointe peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie.

Insuline et antidiabétiques oraux: augmentation de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut masquer les symptômes d'une hypoglycémie.

Anesthésiques : Atténuation de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension (pour davantage d'informations sur l'anesthésie générale, voir également rubrique 4.4).

Glycosides digitaliques : diminution du rythme cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (les AINS) peuvent réduire l'effet hypotenseur du bisoprolol.

Bêta-sympathomimétiques (par ex. isoprénaline, dobutamine): la combinaison au bisoprolol peut réduire l'effet des deux substances.

Sympathomimétiques qui activent à la fois les récepteurs adrénergiques β et α (par ex. noradrénaline, adrénaline): leur combinaison au bisoprolol peut démasquer les effets vasoconstricteurs de ces agents médiés par des récepteurs α -adrénergiques, induisant une augmentation de la pression artérielle et exacerbant une claudication intermittente. Ce type d'interaction est généralement plus susceptible de se produire avec des β -bloquants non sélectifs.

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs et d'autres médicaments susceptibles d'abaisser la tension artérielle (tels que des antidépresseurs tricycliques, des barbituriques, des phénothiazines) peut accroître le risque d'hypotension.

Associations dont il faut tenir compte

Méfloquine: risque accru de bradycardie

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les IMAO-B): augmentation de l'effet hypotenseur des bêtabloquants, mais aussi risque de crise hypertensive.

Rifampicine: Une légère réduction de la demi-vie du bisoprolol est possible sous l'effet de l'induction d'enzymes hépatiques métabolisant le médicament. Aucun ajustement de la posologie n'est normalement nécessaire.

Dérivés de l'ergotamine: exacerbation de troubles circulatoires périphériques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'action pharmacologique du bisoprolol peut avoir des effets délétères sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. En général, les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques réduisent l'irrigation du placenta. Cet effet a été associé à un retard de croissance, une mort intra-utérine, un avortement spontané ou un travail prématuré. Des effets indésirables (par ex. hypoglycémie et bradycardie) peuvent affecter le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement par inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques est nécessaire, il est préférable d'utiliser des inhibiteurs sélectifs des récepteurs bêta₁-adrénergiques.

Le bisoprolol n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Si un traitement au bisoprolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets délétères sur la grossesse ou le fœtus, il faut envisager l'instauration d'un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Des symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie sont généralement attendus dans les 3 premiers jours.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Dès lors, l'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par bisoprolol.

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

Dans une étude chez des patients atteints de coronopathie, le bisoprolol n'a pas altéré la capacité à conduire des véhicules. En fonction de la réponse individuelle du patient, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être altérée. Il est particulièrement nécessaire d'envisager cette éventualité au début du traitement, en cas de modification de la médication ou en cas d'association à l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les définitions suivantes s'appliquent aux fréquences utilisées ci-après :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $<1/1.000$), très rare ($<1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections psychiatriques

Peu fréquent : troubles du sommeil, dépression

Rare : cauchemars, hallucinations

Affections du système nerveux

Fréquent : étourdissement, céphalées

Rare : syncope

Affections oculaires

Rare : diminution de la production lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles)

Très rare : conjonctivite

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rare : troubles auditifs

Affections cardiaques

Très fréquent : bradycardie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique

Fréquent: aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante chez des patients atteints

d'insuffisance cardiaque chronique
Peu fréquent : troubles de la conduction AV

Affections vasculaires

Fréquent : sensation de froid ou d'engourdissement des extrémités, hypotension, (en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque)
Peu fréquent : hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : bronchospasme chez les patients atteints d'asthme bronchique ou présentant des antécédents de maladie obstructive des voies respiratoires.
Rare : rhinite allergique

Affections gastro-intestinales

Fréquent : plaintes gastro-intestinales telles que nausées, vomissements, diarrhée, constipation.

Troubles hépatobiliaires

Rare : hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : réactions d'hypersensibilité comme démangeaisons, rougeur du visage et du cou, éruption cutanée et angioœdème
Très rare : les bêtabloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire une éruption de type psoriasis, alopecie.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : faiblesse musculaire et crampes musculaires.

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie, fatigue

Investigations

Rare:augmentation des triglycérides, augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT)

Déclaration d'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

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte postale 97 B-1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou

	<p>Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél. : (+352) 2478 5592 e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu</p> <p>Lien vers le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html</p>
--	--

4.9 Surdosage

Symptômes

Lors d'un surdosage (p. ex. une dose quotidienne de 15 mg au lieu de 7,5 mg), on a rapporté des cas de bloc AV du troisième degré, de bradycardie et de vertiges. En général, les signes attendus d'un surdosage de bêtabloquants sont, le plus fréquemment, une bradycardie, une hypotension, un bronchospasme, une insuffisance cardiaque aiguë et une hypoglycémie. À ce jour, quelques cas de surdosage de bisoprolol (maximum : 2 000 mg) ont été signalés chez des patients souffrant d'hypotension et/ou de coronopathie. On a observé chez eux une bradycardie et/ou une hypotension et tous se sont rétablis. Il existe une grande variation interindividuelle en ce qui concerne la sensibilité à une dose unique élevée de bisoprolol et les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont probablement très sensibles. Il est dès lors impératif d'instaurer un traitement chez ces patients en respectant une augmentation progressive de la dose selon le schéma présenté à la rubrique 4.2.

Prise en charge

De manière générale, en cas de surdosage, le traitement par bisoprolol sera interrompu et un traitement de soutien et symptomatique sera instauré. Des données limitées suggèrent que le bisoprolol n'est que faiblement dialysable. Si l'on s'en réfère à l'activité pharmacologique et aux recommandations données pour d'autres bêtabloquants, les mesures générales suivantes doivent être envisagées lorsqu'elles se justifient d'un point de vue clinique.

Bradycardie : administrer de l'atropine en intraveineuse. Si la réponse est insuffisante, on peut administrer avec prudence de l'isoprénaline ou un autre agent doté de propriétés chronotropes positives. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'insérer un pacemaker par voie transveineuse.

Hypotension : administrer des liquides intraveineux et des vasopresseurs. Du glucagon intraveineux peut être utile.

Bloc AV (du deuxième ou du troisième degré): les patients doivent être soigneusement surveillés et traités par une perfusion d'isoprénaline ou l'implantation d'un pacemaker cardiaque par voie transveineuse.

Aggravation aiguë d'une insuffisance cardiaque: administrer des diurétiques i.v., des agents inotropes, des agents vasodilatateurs.

Bronchospasme: administrer un traitement bronchodilatateur tel que de l'isoprénaline, des bêta₂-

sympathomimétiques et/ou de l'aminophylline.

Hypoglycémie : administrer du glucose en i.v.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Bêtabloquants sélectifs. Code ATC : C07AB07

Mécanisme d'action

Le bisoprolol est un bêtabloquant hautement sélectif des récepteurs bêta₁-adrénergique sans activité sympathomimétique intrinsèque ni effet stabilisant de membrane significatif. Il n'a que peu d'affinité pour les récepteurs bêta₂ des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta₂ de la régulation métabolique. Dès lors, le bisoprolol n'influence généralement pas la résistance des voies respiratoires et les effets métaboliques à médiation bêta₂ adrénergique. Sa sélectivité bêta₁ s'étend au-delà de la fourchette des doses thérapeutiques.

Le bisoprolol est utilisé pour le traitement de l'hypertension, de l'angine de poitrine et de l'insuffisance cardiaque. Comme pour tout autre bêta-1-bloquant, le mode d'action du bisoprolol dans l'hypertension n'est pas clairement établi. Il est toutefois admis que le bisoprolol réduit fortement l'activité rénine plasmatique.

Mécanisme de l'effet anti-angineux: En inhibant les récepteurs bêta-cardiaques, le bisoprolol inhibe la réponse donnée à l'activation sympathique. Ceci entraîne une diminution de la fréquence et de la contractilité cardiaques, réduisant ainsi la demande en oxygène du muscle cardiaque.

L'indication de l'insuffisance cardiaque a été étudiée dans l'essai CIBIS II. 2647 patients au total ont été inclus : 83 % (N = 2202) étaient en classe III de la NYHA et 17 % (N = 445) étaient en classe IV de la NYHA. Ils présentaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (fraction d'éjection \leq 35 % sur la base de l'échocardiographie). La mortalité totale a été réduite de 17,3 % à 11,8 % (réduction relative de 34 %). On a observé une réduction de la mort subite (3,6 % contre 6,3 %, réduction relative de 44 %) et une réduction du nombre d'épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12 % contre 17,6 %, réduction relative de 36 %). Enfin, une amélioration significative du statut fonctionnel selon la classification de la NYHA a été démontrée. Pendant l'instauration et la titration du bisoprolol, on a observé des hospitalisations pour bradycardie (0,53 %), hypotension (0,23 %) et décompensation accrue (4,97 %), mais elles étaient moins fréquentes que dans le groupe placebo (0 %, 0,3 % et 6,74 %). Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou invalidants pendant la durée totale de l'étude était de 20 dans le groupe bisoprolol et de 15 dans le groupe placebo.

L'essai CIBIS III a étudié 1010 patients âgés \geq 65 ans atteints d'une insuffisance cardiaque chronique légère à modérée (ICC ; classe II ou III de la NYHA) et présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche \leq 35 %, n'ayant jamais été traités par des inhibiteurs de l'ECA, des bêta bloquants ou des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine. Les patients ont été traités par une association de bisoprolol et d'énalapril pendant une durée de 6 à 24 mois, après avoir reçu un premier traitement de 6 mois à base de bisoprolol ou d'énalapril.

Lorsque le bisoprolol a été utilisé pendant les 6 premiers mois de traitement, on a observé une tendance à une fréquence accrue de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique. La non-infériorité de la stratégie instaurant le bisoprolol en premier par rapport à la stratégie instaurant l'énalapril en premier n'a pas été démontrée dans l'analyse per protocole, bien que les deux stratégies pour l'instauration d'un traitement de l'ICC aient montré un taux similaire du critère d'évaluation combiné décès et hospitalisation à la fin de l'étude (32,4 % dans le groupe instaurant le bisoprolol en premier contre 33,1 % dans le groupe instaurant l'énalapril en premier, population per protocole). L'étude démontre que le bisoprolol peut être utilisé chez les patients âgés souffrant d'insuffisance

cardiaque chronique faible à modérée.

En cas d'administration aiguë chez les patients atteints de coronopathie sans insuffisance cardiaque chronique, le bisoprolol diminue la fréquence cardiaque et le débit systolique, réduisant ainsi le débit cardiaque et la consommation d'oxygène. En cas d'administration chronique, la résistance périphérique initialement élevée diminue.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le bisoprolol est absorbé et présente une biodisponibilité d'environ 90 %.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

La clairance totale est d'environ 15 l/h. La demi-vie plasmatique de 10 à 12 heures assure un effet de 24 heures après prise quotidienne unique.

Le bisoprolol est éliminé de l'organisme par deux voies. 50 % sont métabolisés par le foie en métabolites inactifs qui sont ensuite excrétés par voie rénale. Les 50 % restants sont excrétés par les reins sous une forme inchangée.

Linéarité/Non-linéarité

La cinétique du bisoprolol est linéaire et indépendante de l'âge.

Population spéciale

Comme l'élimination se fait dans les mêmes proportions par les reins et par le foie, aucune adaptation de la dose n'est en principe requise chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique ou une insuffisance rénale. La pharmacocinétique du bisoprolol n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants cardiaques chroniques stables qui présentent une diminution de la fonction hépatique ou rénale. Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique (stade III de la NYHA), les taux plasmatiques du bisoprolol sont plus élevés et la demi-vie est prolongée par rapport aux volontaires sains. La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre est de 64 ± 21 ng/ml pour une dose quotidienne de 10 mg et la demi-vie est de 17 ± 5 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Comme tout autre bêtabloquant, le bisoprolol a provoqué, à des doses élevées, une toxicité chez la mère (diminution de la prise d'aliments et perte de poids) et l'embryon / le fœtus (fréquence accrue de l'incidence des résorptions, réduction du poids des petits à la naissance, retard du développement physique) sans toutefois être tératogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Calcium hydrogénophosphate anhydre

Cellulose microcristalline

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enrobage de comprimé :

Lactose monohydraté
Hypromellose
Macrogol 4000
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette: 60 mois
Flacon : 36 mois.

Durée de conservation après la première ouverture :
Flacon : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette :

Pas de précautions particulières de conservation.

Flacon :

Pas de précautions particulières de conservation.

Précautions de conservation après la première ouverture du flacon: A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont présentés sous plaquettes en OPA/Alu/PVC/Alu contenus dans une boîte en carton ou sont présentés en flacons en PEHD avec un bouchon en PE.

Présentations:

Plaquette : 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 10x30 comprimés pelliculés

Flacon : 10, 20, 30, 50, 60, 100, 250, 500 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le comprimé pelliculé peut être divisé en le plaçant sur une surface dure, la barre de cassure vers le haut. Le comprimé pelliculé sera divisé en exerçant une légère pression avec le pouce.

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

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bisoprolol Sandoz 2.5 mg comprimés pelliculés (plaquette) : BE327354

Bisoprolol Sandoz 2,5 mg comprimés pelliculés (flacon) : BE407477

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

Plaquette : 03 Novembre 2008

Flacon : 09 Décembre 2011

Date de dernier renouvellement : 05 Août 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2022

Date d'approbation du texte : 03/2022