

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bisoprolol Viatris 2,5 mg comprimés pelliculés
Bisoprolol Viatris 5 mg comprimés pelliculés
Bisoprolol Viatris 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimé à 2,5 mg:

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

Comprimé à 5 mg:

Chaque comprimé contient 5 mg de fumarate de bisoprolol.

Comprimé à 10 mg:

Chaque comprimé contient 10 mg de fumarate de bisoprolol.

Excipient(s) à effet notable

Comprimé à 5 mg:

Chaque comprimé contient :

0,005 mg de jaune orangé (E110)

Comprimé à 10 mg:

Chaque comprimé contient :

0,114 mg de jaune orangé (E110)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé à 2,5 mg:

Comprimés pelliculés biconvexes, de forme ovale et de couleur blanche à blanc cassé; environ 9 mm x 7 mm ; avec des encoches sur le côté et dotés de l'inscription en creux « BL & 2 » de part et d'autre de la barre de cassure sur une face et de l'inscription en creux « M » sur l'autre face.

Comprimé à 5 mg :

Comprimé pelliculé jaune pâle, ovale, biconvexe, avec des encoches sur le côté ; environ 9 mm x 7 mm ; « BL » & « 4 » gravés de chaque côté de la barre de sécabilité sur une face du comprimé ; « M » gravé sur l'autre face du comprimé.

Comprimé à 10 mg :

Comprimé pelliculé, orange pâle à orange clair, ovale, biconvexe, avec des encoches sur le côté ; environ 9 mm x 7 mm ; « BL » & « 6 » gravés de chaque côté de la barre de sécabilité sur une face du comprimé ; « M » gravé sur l'autre face du comprimé.

Les comprimés à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg peuvent être divisés en deux demi-doses.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension.

Traitement de l'angor chronique stable.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des glycosides cardiaques (pour de plus amples informations, voir rubrique 5.1)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'hypertension et de l'angor chronique stable

Adultes

La posologie doit être adaptée individuellement. Il est recommandé de commencer le traitement par 5 mg par jour. La posologie habituelle est de 10 mg une fois par jour, avec une dose maximale recommandée de 20 mg par jour.

Patients avec insuffisance rénale ou hépatique

En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 ml/min) et chez les patients présentant des troubles sévères de la fonction hépatique, la dose ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour. Cette dose peut éventuellement être divisée en moitiés.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est normalement nécessaire. Il est recommandé de commencer avec la dose la plus faible possible.

Population pédiatrique

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

Arrêt du traitement

Le traitement ne doit pas être arrêté brutalement (voir rubrique 4.4). La dose doit être progressivement réduite en la diminuant de moitié chaque semaine.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable

Adultes

Le traitement standard de l'insuffisance cardiaque chronique est composé d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou d'un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine en cas d'intolérance aux IEC), d'un bêta-bloquant, de diurétiques et, le cas échéant, de glycosides cardiaques. Les patients doivent être stables (sans épisode aigu) à l'instauration du traitement par bisoprolol.

Il est recommandé que le traitement soit assuré par un médecin ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

Période de titration

Le traitement par bisoprolol nécessite une période de titration.

La posologie doit être augmentée progressivement, comme suit :

- 1,25 mg une fois par jour pendant 1 semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à
- 2,5 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à
- 3,75 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à
- 5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à
- 7,5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à
- 10 mg une fois par jour en traitement d'entretien.

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

Une aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension ou de la bradycardie peut se produire pendant la période de titration et par la suite.

Une surveillance des constantes vitales (fréquence cardiaque, pression artérielle) et des symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque est recommandée pendant la période de titration. Des symptômes peuvent déjà apparaître dès le premier jour après initiation du traitement.

Modification du traitement

Si la dose maximale recommandée est mal tolérée, une diminution progressive de la dose pourra être envisagée.

En cas d'aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de l'hypotension ou de la bradycardie, il est recommandé de revoir la posologie des traitements concomitants. Il peut également être nécessaire de réduire provisoirement la dose de bisoprolol ou d'envisager l'arrêt du traitement.

La reprise du traitement et/ou l'augmentation de la dose de bisoprolol doivent être systématiquement envisagées dès lors que le patient est de nouveau stable.

Si l'arrêt du traitement est envisagé, une réduction progressive de la dose est recommandée car une interruption soudaine pourrait entraîner une dégradation aiguë de l'état du patient. Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol est habituellement un traitement au long cours.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique ou rénale :

On ne dispose d'aucune donnée concernant la pharmacocinétique du bisoprolol chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux présentant une insuffisance cardiaque chronique. Il faut donc augmenter la posologie avec la plus grande prudence chez ces patients.

Sujets âgés

Il n'est normalement pas nécessaire d'adapter la posologie.

Population pédiatrique

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

Administration

Voie orale.

Les comprimés de fumarate 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 chez les patients dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque, nécessitant un traitement inotrope intraveineux ;
- choc cardiogénique ;
- blocs auriculo-ventriculaires des 2ème et 3ème degrés ;
- maladie du sinus ;
- bloc sino-auriculaire ;
- bradycardie symptomatique ;
- hypotension symptomatique ;
- asthme bronchique sévère ;
- formes sévères de la maladie artérielle périphérique occlusive et phénomène de Raynaud dans leurs formes sévères ;
- phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4) ;
- acidose métabolique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales :

Concerne uniquement l'insuffisance cardiaque chronique :

La mise en route du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol nécessite une période de titration (voir rubrique 4.2).

Concerne toutes les indications :

En particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par bisoprolol ne doit pas être interrompu brutalement sauf indication formelle car cela peut conduire à une aggravation transitoire de l'état cardiaque (voir rubrique 4.2).

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

Comprimés à 5 mg et 10 mg :

Ce médicament contient du jaune orangé (E110). Ceci peut provoquer des réactions allergiques.

Précautions d'emploi :

Concerne uniquement l'hypertension ou l'angor :

Le bisoprolol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypertension ou un angor et associé à une insuffisance cardiaque.

Concerne uniquement l'insuffisance cardiaque chronique :

La mise en route et l'arrêt du traitement par bisoprolol nécessite une surveillance régulière.

Pour la posologie et le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2.

Il n'existe pas d'expérience thérapeutique sur le traitement de l'insuffisance cardiaque par le bisoprolol chez les patients présentant les pathologies et états suivants :

- diabète insulino-dépendant (type I) ;
- insuffisance rénale grave ;
- insuffisance hépatique grave ;
- cardiomyopathie restrictive ;
- cardiopathie congénitale ;
- pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif au plan hémodynamique ;
- infarctus du myocarde de moins de 3 mois.

Concerne toutes les indications :

Le bisoprolol doit être utilisé avec précaution dans les cas suivants :

- bronchospasme (asthme bronchique, maladies obstructives des voies aériennes)
- diabète avec fluctuations importantes de la glycémie ; les symptômes d'hypoglycémie (p.ex : tachycardie, palpitations, sudation) pouvant être masqués
- jeûne strict
- traitement de désensibilisation en cours. Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et l'intensité des réactions anaphylactiques. Le traitement par l'adrénaline ne produit pas toujours l'effet thérapeutique attendu
- bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré
- angor de Prinzmetal : des cas de vasospasme coronarien ont été observés. En dépit de la haute sélectivité bêta-1 du bisoprolol, les crises angineuses ne peuvent être totalement exclues lorsqu'il est administré à des patients souffrant d'un angor de Prinzmetal.
- troubles artériels périphériques occlusifs. Une aggravation des symptômes peut être observée, notamment en début de traitement
- anesthésie générale.

Les patients ayant un psoriasis ou des antécédents de psoriasis ne doivent être traités par bêta-bloquants (dont bisoprolol) qu'après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques.

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

Chez les patients présentant un phéochromocytome, le bisoprolol ne doit être administré qu'après avoir bloqué les récepteurs alpha.

Chez les patients sous anesthésie générale, le bêta-bloquant diminue l'incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l'induction de l'anesthésie, l'intubation et la période post-opératoire. Il est actuellement recommandé de poursuivre le traitement bêta-bloquant pendant la période de l'intervention chirurgicale. L'anesthésiste doit être prévenu de la prise du traitement bêta-bloquant du fait de son potentiel d'interactions avec d'autres médicaments, entraînant des brady-arythmies, une diminution de la tachycardie réflexe et de la capacité réflexe de compensation en cas de perte sanguine. Si l'arrêt du traitement par bêta-bloquant paraît nécessaire avant l'intervention, l'arrêt devra être progressif, et terminé 48 heures avant l'anesthésie.

L'association du bisoprolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les antiarythmiques de classe I et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée. Pour de plus amples détails, voir rubrique 4.5.

Bien que les bêta-bloquants (bêta-1) cardiosélectifs puissent avoir moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les bêta-bloquants non sélectifs, ils doivent – comme l'ensemble des bêta-bloquants – être évités chez les patients souffrant de maladies obstructives des voies respiratoires, sauf en cas de raisons cliniques impérieuses. En présence de telles raisons, le bisoprolol peut être utilisé avec prudence. Chez les patients souffrant de maladies obstructives des voies respiratoires, le traitement par bisoprolol doit être instauré à la dose la plus faible possible et les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels nouveaux symptômes (p. ex. dyspnée, intolérance à l'effort, toux). Dans l'asthme bronchique ou les autres broncho-pneumopathies chroniques obstructives, qui pourraient devenir symptomatiques, un traitement broncho-dilatateur peut être administré de manière concomitante. Chez les patients asthmatiques, une augmentation de la résistance des voies aériennes peut se produire nécessitant une augmentation de la dose de bêta-2 stimulants.

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

Associations déconseillées :

Concerne uniquement l'insuffisance cardiaque chronique :

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

Concerne toutes les indications :

- Antagonistes calciques de type vérapamil, ou, dans une moindre mesure, de type diltiazem : effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous bêta-bloquants peut induire une hypotension grave et un bloc auriculo-ventriculaire;
- Anti-hypertenseurs d'action centrale (par exemple clonidine, méthylodopa, moxonidine, rilménidine) : l'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut aggraver la diminution du tonus central sympathique (et peut donc entraîner une diminution de la fréquence et du débit cardiaque, ainsi qu'une vasodilatation). L'arrêt brutal du traitement, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant, peut augmenter le risque «d'hypertension rebond».

Associations faisant l'objet de prudence :

Concerne uniquement l'hypertension ou l'angor :

- Anti-arythmiques de classe I (par exemple disopyramide, quinidine, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone) : L'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotropique négatif augmenté.

Concerne toutes les indications :

- Antagonistes calciques de type dihydropyridine (comme la nifédipine, l'amlodipine et la féلودipine):
L'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'hypotension et une augmentation du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne peut être exclue ;
- Anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone) : l'effet sur la conduction auriculo-ventriculaire peut être majoré ;
- Bêta-bloquants d'usage local (par exemple, collyre pour le traitement des glaucomes) : peuvent potentialiser les effets généraux du bisoprolol ;
- Médicaments parasymphomimétiques : l'utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie ;
- Insuline et hypoglycémisants oraux : majoration de l'effet hypoglycémiant. Le blocage

- des bêta-adrénocepteurs est susceptible de masquer les signes d'hypoglycémie;
- Anesthésiques : diminution 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) ;
- Digitaliques : diminution de la fréquence cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire ;
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'action hypotensive du bisoprolol peut être diminuée ;
- Médicaments bêta-sympathomimétiques (par exemple isoprénaline, dobutamine) : l'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments ;
- Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques (par exemple noradrénaline, adrénaline) : l'association avec le bisoprolol peut démasquer l'effet vasoconstricteur alpha-adrénergique de ces médicaments, conduisant à une hypertension et une aggravation d'une claudication intermittente. Ces interactions sont considérées comme plus probables avec les bêta-bloquants non sélectifs;
- Agents sympathomimétiques : l'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux agents. Des doses plus élevées d'épinéphrine peuvent être nécessaires pour traiter les réactions allergiques ;
- L'utilisation concomitante d'anti-hypertenseurs, ou médicaments pouvant induire une diminution de la pression artérielle (par exemple antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines), peut augmenter le risque d'hypotension.

Associations à prendre en compte :

- Méfloquine : majoration du risque de bradycardie;
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les IMAO-B) : majoration de l'effet hypotenseur des bêta-bloquants, mais aussi risque de crise hypertensive.

Population pédiatrique

Des études d'interaction n'ont été menées que chez les adultes.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêta-bloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement par bêta-bloquants est nécessaire, il faut préférer les agents bêta-1 sélectifs.

Le bisoprolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de stricte nécessité. Si le traitement par bisoprolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement. Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent généralement dans les 3 premiers jours de la vie.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion du bisoprolol dans le lait maternel ou sur la sécurité de l'exposition chez les nourrissons. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant l'administration de bisoprolol.

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

Dans une étude réalisée chez des patients atteints de coronaropathies, le bisoprolol n'a pas altéré les capacités de conduite. Toutefois, en fonction de la réponse individuelle des patients à un traitement, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être altérée. Cet effet doit être pris en compte notamment au début du traitement, en cas de modification du traitement ainsi qu'en cas d'association à l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les termes de fréquence utilisés ci-après répondent aux définitions suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections psychiatriques :

Peu fréquent : trouble du sommeil, dépression ;

Rare : cauchemar, hallucination.

Affections du système nerveux :

Fréquent : vertiges*, céphalée* ;

Rare : syncope.

Affections oculaires :

Rare : sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles) ;

Très rare : conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Rare : troubles de l'audition.

Affections cardiaques :

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

Fréquent : aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante (chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique) ;

Peu fréquent : troubles de la conduction AV ; aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante (chez les patients atteints d'hypertension ou d'angor) ; bradycardie (chez les patients atteints d'hypertension ou d'angor).

Affections vasculaires :

Fréquent : sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités, hypotension, surtout chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Peu fréquent : hypotension orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : bronchospasme chez les patients souffrant d'asthme ou ayant des antécédents de troubles obstructifs des voies aériennes ;

Rare : rhinite allergique.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles gastro-intestinaux de type nausées, vomissements, diarrhée, constipation.

Affections hépatobiliaires :

Rare : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : réactions d'hypersensibilité comme prurit, flush, rash et angio-œdème ;

Très rare : alopecie, les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire une éruption ressemblant à un psoriasis.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquent : faiblesse musculaire et crampes.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Rare : dysfonction érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquent : asthénie (chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique), fatigue*

Peu fréquent : asthénie (chez les patients présentant de l'hypertension ou angor) ;

Investigations :

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

Population pédiatrique :

Aucune donnée disponible.

Concerne uniquement l'hypertension ou l'angor :

*ces symptômes apparaissent particulièrement au début du traitement. Ils sont généralement modérés et disparaissent souvent après 1 à 2 semaines.

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Lors d'un surdosage (p. ex. dose quotidienne de 15 mg au lieu de 7,5 mg), un bloc AV du troisième degré, une bradycardie et des étourdissements ont été signalés. En général, les signes les plus couramment rencontrés en cas de surdosage d'un bêta-bloquant sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque aiguë, et l'hypoglycémie. Il y a peu d'expérience de surdosage de bisoprolol, seulement quelques cas de surdosage avec le bisoprolol (maximum : 2000 mg) ont été rapportés chez des patients souffrant d'hypertension et/ou de coronaropathie, ayant présenté une bradycardie et/ou une hypotension, tous les patients se sont rétablis. On observe de larges variations inter-individuelles de la sensibilité à une seule dose élevée de bisoprolol et les patients insuffisants cardiaques sont probablement très sensibles. Chez ces patients, l'instauration du traitement se fera dès lors obligatoirement moyennant une augmentation progressive de la dose conformément au schéma indiqué à la rubrique 4.2.

Prise en charge

En cas de surdosage, le traitement par bisoprolol doit être arrêté et un traitement de soutien et symptomatique doit être administré.

Compte tenu des actions pharmacologiques prévues et des recommandations pour les autres bêta-bloquants, les mesures générales suivantes doivent être envisagées lorsqu'elles sont justifiées au plan clinique.

Bradycardie : administration d'atropine, par voie I.V. Si la réponse est inadaptée, on peut donner, avec précaution, de l'isoprénaline ou un autre médicament ayant des propriétés chronotropes positives. Dans certaines circonstances, la pose d'un pacemaker peut s'avérer nécessaire.

Hypotension : des solutés intraveineux et des vasopresseurs doivent être administrés. Le glucagon par voie intraveineuse peut être utile.

Bloc auriculo-ventriculaire (du 2^{ème} ou 3^{ème} degré) : les patients doivent être surveillés attentivement et traités par perfusion d'isoprénaline ou insertion transveineuse d'un stimulateur cardiaque, s'il y a lieu.

Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : administration, par I.V., de diurétiques, d'agents inotropes, de vasodilatateurs.

Bronchospasme : administration d'un traitement broncho-dilatateur, tel que l'isoprénaline, médicaments bêta-2 sympathomimétiques et/ou aminophylline.

Hypoglycémie : administration I.V. de glucose.

Des données limitées suggèrent que le bisoprolol est difficilement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêta-bloquant sélectif, code ATC : C07AB07

Insuffisance cardiaque chronique :

Mécanisme d'action

Le bisoprolol est un bêta-bloquant ayant une forte affinité pour les bêta-1-adrénorécepteurs, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Il ne présente qu'une affinité faible pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta-2 intervenant dans la régulation métabolique. En conséquence, le bisoprolol ne modifie généralement pas la résistance des voies aériennes et n'a pas d'effets métaboliques liés à l'action sur les récepteurs bêta-2. La sélectivité bêta-1 du bisoprolol s'étend au-delà des doses thérapeutiques.

Efficacité clinique :

2647 patients au total ont été inclus dans l'étude CIBIS II. 83 % (n=2202) étaient en classe III de la NYHA et 17 % (n=445) en classe IV de la NYHA. Ils présentaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (fraction d'éjection < 35 %, sur la base de l'échocardiographie). La mortalité totale a diminué de 17,3 % à 11,8 % (diminution relative de 34 %). Une baisse de la fréquence des morts subites (3,6 % par rapport à 6,3 %, diminution

relative de 44 %) et une réduction des épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12 % par rapport à 17,6 %, diminution relative de 36 %) ont été observées. Enfin, une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA a été observée. Pendant la mise en route et la titration des doses de bisoprolol, des hospitalisations pour bradycardie (0,53 %), hypotension (0,23 %) ou décompensation aiguë (4,97 %) ont été observées, mais elles n'étaient pas plus fréquentes que dans le groupe placebo (0 %, 0,3 % et 6,74 % respectivement). Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou invalidants pendant la durée totale de l'étude a été de 20 dans le groupe bisoprolol et de 15 dans le groupe placebo.

L'étude CIBIS III a porté sur 1010 patients âgés de ≥ 65 ans, atteints d'insuffisance cardiaque chronique légère à modérée (ICC de classe II ou III de la NYHA) et présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 35\%$, n'ayant reçu antérieurement aucun inhibiteur de l'enzyme de conversion, de bêtabloquants ou d'antagonistes de l'angiotensine. Les patients ont été traités par l'association de bisoprolol et d'énalapril pendant 6 à 24 mois après un traitement initial de 6 mois par soit du bisoprolol, soit de l'énalapril.

Il y avait tendance à avoir une fréquence d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique plus élevée lorsque le bisoprolol était utilisé lors du traitement initial de 6 mois. La non-infériorité entre le traitement initial par le bisoprolol et le traitement initial par l'énalapril n'a pas été prouvée dans l'analyse per-protocole, bien que les deux stratégies d'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque montrèrent un taux similaire dans la fréquence du critère primaire composite des décès et hospitalisations à la fin de l'étude (32,4% dans le groupe d'abord traité par le bisoprolol versus 33,1% dans le groupe d'abord traité par l'énalapril, pour la population en per-protocole). L'étude montre que le bisoprolol peut aussi être utilisé chez les personnes âgées ayant de l'insuffisance cardiaque chronique dans leurs formes faibles à modérées.

Hypertension ou angor :

Mécanisme d'action

Mécanisme anti-angineux : Le bisoprolol, en inhibant les récepteurs cardiaques bêta, inhibe la réponse entraînée par l'activation sympathomimétique. Cela entraîne une diminution du rythme cardiaque et de la contractilité de manière à diminuer le besoin en oxygène du muscle cardiaque.

Lors d'une administration aiguë chez les patients ayant une coronaropathie sans insuffisance cardiaque chronique, le bisoprolol diminue la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique, et donc le débit cardiaque et la consommation d'oxygène. En administration chronique, les résistances périphériques, initialement élevées, diminuent.

Effets pharmacodynamiques

Le bisoprolol est utilisé pour le traitement de l'hypertension et de l'angor. Comme pour les autres bêta-1-bloquants, son mode d'action dans l'hypertension n'est pas entièrement établi. On sait toutefois que le bisoprolol inhibe fortement l'activité de la rénine plasmatique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bisoprolol est pratiquement complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Associé à un très faible premier passage hépatique, ceci entraîne une très forte biodisponibilité d'environ 90%.

Distribution

La fixation du bisoprolol aux protéines plasmatiques est de 30 % environ. Le volume de

distribution est de 3,5 l/kg. La clairance totale est de 15 l/h environ. La demi-vie d'élimination plasmatique de 10 – 12 heures permet d'obtenir un effet durant 24 heures, après une seule prise quotidienne.

Biotransformation

50 % sont transformés en métabolites inactifs dans le foie, puis excrétés par les reins.

Elimination

Le bisoprolol est éliminé de l'organisme de deux manières. Il est métabolisé à 50 % par le foie en métabolites inactifs, qui sont ensuite excrétés par les reins. Les 50 % restants sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale. Du fait de cette élimination équilibrée entre la voie rénale et la voie hépatique, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les insuffisants hépatiques ou rénaux.

Autre population particulière

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (classe III de la NYHA), les taux plasmatiques de 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 ne révèlent aucun risque particulier pour les êtres humains, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogénèse éventuelle, et des fonctions de reproduction et de développement.

Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol a provoqué une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et perte de poids) et embryofœtale (fréquence accrue des résorptions, diminution du poids des descendants à la naissance, ralentissement du développement physique) à des doses élevées, mais il n'a pas entraîné d'effets tératogènes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé de 2,5 mg :

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline

Butylhydroxyanisol

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Laurylsulfate de sodium

Oxyde de fer jaune (E172)

Croscarmellose sodique

Pelliculage :

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Hypromellose (E464)

Comprimé de 5 mg :

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline

Butylhydroxyanisol

Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Laurylsulfate de sodium
Oxyde de fer jaune (E172)
Croscarmellose sodique

Pelliculage :
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Hypromellose (E464)

Carmin d'indigo (E132)
Jaune de quinoléine (E104)
Jaune orangé (E110)

Comprimé de 10 mg :
Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Butylhydroxyanisol
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Laurylsulfate de sodium
Oxyde de fer rouge (E172)
Croscarmellose sodique

Pelliculage :
Dioxyde de titane (E 171)
Talc
Hypromellose (E464)
Oxyde de fer jaune (E172)
Jaune orangé (E110)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette : 2 ans
Flacon : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Flacon : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PVdC/Aluminium. Ces plaquettes comprennent un film PVC transparent avec une feuille d'aluminium scellée avec de la colle laque, contenant 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés.

Flacons HDPE blancs avec un bouchon en polypropylène blanc opaque contenant 10, 28, 30, 50, 56, 84, 98 et 100, 500 et 1000 comprimés pelliculés.
Ces flacons contiennent une cartouche en HDPE perforée contenant du gel de silice et un

dessicant de charbon activé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Viartis GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Bisoprolol Viartis 2,5 mg comprimés pelliculés : BE384361 (plaquette)
Bisoprolol Viartis 2,5 mg comprimés pelliculés : BE384377 (flacon)
Bisoprolol Viartis 5 mg comprimés pelliculés : BE384386 (plaquette)
Bisoprolol Viartis 5 mg comprimés pelliculés : BE384395 (flacon)
Bisoprolol Viartis 10 mg comprimés pelliculés : BE384404 (plaquette)
Bisoprolol Viartis 10 mg comprimés pelliculés : BE384413 (flacon)

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

Date de première autorisation : 01 février 2011
Date du dernier renouvellement : 08 décembre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2023

Date d'approbation du texte : 06/2023