

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bisoprolol Teva 1,25 mg comprimés
Bisoprolol Teva 2,5 mg comprimés
Bisoprolol Teva 3,75 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bisoprolol Teva 1,25 mg: Chaque comprimé contient 1,25 mg de fumarate de bisoprolol.
Bisoprolol Teva 2,5 mg: Chaque comprimé contient 2,5 mg de fumarate de bisoprolol.
Bisoprolol Teva 3,75 mg: Chaque comprimé contient 3,75 mg de fumarate de bisoprolol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

1,25 mg : Comprimé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe.

2,5 mg : Comprimé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, avec une barre de cassure sur une face.

3,75 mg: Comprimé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe.

Bisoprolol Teva 2,5 mg comprimés uniquement : Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension essentielle.
- Traitement de l'angine de poitrine stable chronique
- 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

La posologie doit être ajustée individuellement.

Adultes:

Hypertension essentielle.

La posologie sera adaptée en fonction de chaque patient. Il est recommandé de débiter le traitement par la dose la plus faible possible. Chez certains patients, 5 mg par jour peuvent être adéquats. En fonction de la réponse clinique, la dose peut être portée à 10 mg une fois par jour ou au maximum 20 mg une fois par jour. Si on ne peut obtenir une réponse clinique satisfaisante avec une monothérapie, un autre antihypertenseur, par exemple un diurétique, peut être combiné au médicament.

Angor stable chronique

La dose recommandée est de 5 mg une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour. Dans des cas exceptionnels, cette posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg une fois par jour.

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 bêta-bloquant, 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.

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

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 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.

Si un arrêt du traitement est envisagé, une réduction progressive de la dose est recommandée, car un arrêt brutal pourrait entraîner une grave détérioration de l'état du patient.

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

Population pédiatrique

On n'a pas d'expérience de l'utilisation du bisoprolol chez les enfants et son utilisation ne peut être recommandée chez des patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées:

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Le vieillissement n'affecte pas la posologie, à moins que le patient n'ait une insuffisance rénale ou hépatique (voir ci-dessous).

Insuffisance rénale ou hépatique:

Chez les patients présentant des troubles légers à modérés de la fonction hépatique ou rénale, aucun ajustement posologique n'est normalement nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) et chez les patients présentant des troubles fonctionnels hépatiques sévères, il est recommandé de ne pas dépasser une dose journalière de 10 mg de fumarate de bisoprolol.

L'expérience de l'utilisation du bisoprolol chez les patients soumis à une dialyse rénale est limitée; néanmoins, rien ne permet de penser que le schéma posologique doit être modifié.

On ne dispose pas d'information concernant la pharmacocinétique du bisoprolol en relation avec les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique et une fonction rénale et hépatique altérée. Dans le traitement de ces patients, la titration à la hausse de la dose doit se faire avec une prudence particulière.

Mode d'administration:

Les comprimés se prennent le matin avec ou sans aliments. Les comprimés sont avalés avec un peu de liquide et ne peuvent être mâchés.

Bisoprolol Teva 2,5 mg comprimés uniquement :

Les comprimés peuvent être divisés en doses égales comme suit : Les comprimés doivent être placés sur une surface plane et dure (par exemple une table) et divisés en pressant avec les index des deux mains à droite et à gauche de la barre de cassure sur l'extérieur du comprimé vers la surface.

Arrêt du traitement:

Le traitement par bisoprolol ne doit pas être arrêté soudainement, en particulier lorsque le patient présente une maladie cardiaque ischémique; au lieu de cela, la posologie doit être réduite progressivement, par exemple pendant 1 à 2 semaines. Autrement, les symptômes de la maladie cardiaque peuvent s'aggraver.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- insuffisance cardiaque aiguë ou au cours d'épisodes d'insuffisance cardiaque décompensée, nécessitant un traitement inotrope intraveineux,
- choc cardiogénique,
- maladie du sinus,
- bloc sino-auriculaire,
- bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré,
- bradycardie symptomatique,
- hypotension symptomatique,
- phéochromocytome non traité, voir rubrique 4.4,
- asthme bronchique sévère,
- formes sévères d'une maladie artérielle occlusive périphérique et phénomène de Raynaud,
- 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).

Le bisoprolol doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine accompagnées d'une insuffisance cardiaque.

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),
- fonction rénale sévèrement altérée (créatinine sérique supérieure à 300 mmol/l)
- anomalies de la fonction du foie,
- cardiomyopathie restrictive,
- cardiopathie congénitale,
- pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif sur le plan hémodynamique,

- infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois.

Le bisoprolol doit être utilisé avec prudence en cas de:

- insuffisance cardiaque chronique stable (le bisoprolol est indiqué pour le traitement après la phase de titration initiale),
- bronchospasme (asthme bronchique, maladies obstructives des voies respiratoires),
- diabète présentant d'importantes fluctuations des valeurs glycémiques. Les symptômes de l'hypoglycémie (par ex. tachycardie, palpitations ou sudation) peuvent être masqués,
- jeûne strict,
- traitement de désensibilisation en cours. Comme c'est le cas avec d'autres bêta-bloquants, 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 bêta₁-sélectif, des crises d'angor ne peuvent pas être complètement exclues en cas d'administration à des patients souffrant d'angor de Prinzmetal,
- maladie artérielle périphérique occlusive. Une aggravation des symptômes peut se produire, en particulier en début de traitement.
- anesthésie générale

Chez les patients sous anesthésie générale, un bêta-bloquant réduit 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 par bêta-bloquant pendant la période péri-opératoire. L'anesthésiste doit être prévenu de l'utilisation d'un bêta-bloquant 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 bêta-bloquant est jugé nécessaire avant l'opération chirurgicale, celui-ci se fera progressivement et sera terminé 48 heures environ avant l'anesthésie.

L'association de bisoprolol avec des antagonistes calciques de type vérapamil ou diltiazem, avec des antiarythmiques de classe I et avec des antihypertenseurs d'action centrale n'est généralement pas recommandée. Pour davantage d'informations, voir rubrique 4.5.

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 bronchopneumopathie obstructive, sauf si des raisons médicales impérieuses justifient leur utilisation. Dans ces situations, le bisoprolol peut être utilisé avec la prudence qui s'impose. Chez les patients présentant des maladies respiratoires obstructives, le traitement doit être commencé par la dose la plus faible possible et les patients doivent être étroitement suivis pour de nouveaux symptômes (p. ex. dyspnée, intolérance à l'effort, toux). En cas d'asthme bronchique ou d'autres maladies pulmonaires obstructives chroniques, qui peuvent provoquer des symptômes, un

traitement bronchodilatateur concomitant est recommandé. Chez les patients asthmatiques, une augmentation de la résistance des voies aériennes peut occasionnellement se produire. Une augmentation de la dose de bêta₂-stimulants pourrait alors être nécessaire.

Les symptômes d'une thyrotoxicose peuvent être masqués sous traitement par bisoprolol.

Chez les patients atteints d'un phéochromocytome, le bisoprolol ne doit être administré qu'après un traitement alpha-bloquant.

Les patients atteints de psoriasis ou avec antécédents de psoriasis ne doivent se voir administrer des bêta-bloquants (par ex. du bisoprolol) qu'après une évaluation soigneuse du rapport risque-bénéfice.

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

En particulier chez les patients présentant une maladie cardiaque ischémique, l'arrêt du traitement par bisoprolol ne peut se faire subitement, à moins que cela ne soit clairement indiqué, parce que cela peut entraîner une aggravation transitoire de l'état cardiaque (voir rubrique 4.2).

Excipient(s)

Sodium

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

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

Combinaisons non recommandées:

Uniquement applicable en cas d'ICC :

- 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.

Applicable pour toutes les indications :

- 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 traitement bêta-bloquant peut induire une hypotension profonde et un bloc auriculo-ventriculaire.
- Antihypertenseurs à action centrale (par ex. clonidine, 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 retrait brutal, particulièrement s'il précède l'interruption du bêta-bloquant, peut accroître le risque de « hypertension rebond ».

Combinaisons à utiliser avec prudence:

Uniquement applicable en cas d'hypertension ou d'angor :

- Médicaments antiarythmiques de classe I : L'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotrope positif peut être augmenté.

Applicable pour toutes les indications :

- Inhibiteurs calciques tels que les dérivés dihydropyridiniques dotés d'un effet inotrope négatif (par ex. amlodipine, félodipine et nifédipine). La nifédipine diminue la contractilité myocardique en affectant la quantité de calcium. Son utilisation concomitante chez des patients sous traitement bêta-bloquant peut augmenter le risque d'hypotension et de réduction de la fonction de pompe ventriculaire, avec développement possible d'une insuffisance cardiaque chez les patients avec insuffisance cardiaque latente. L'inotropisme négatif de la nifédipine peut précipiter une insuffisance cardiaque ou l'exacerber.
- Antiarythmiques de classe III (par ex. amiodarone): l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé.
- Sympathicomimétiques qui activent à la fois les récepteurs adrénergiques bêta et alpha (par ex. noradrénaline, adrénaline): leur combinaison au bisoprolol peut démasquer les effets vasoconstricteurs de ces agents, médiés par des récepteurs alpha, 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 bêta-bloquants non sélectifs.
- Les bêta-bloquants topiques (tels que des gouttes ophtalmiques pour le traitement du glaucome) peuvent contribuer aux effets systémiques du bisoprolol.
- Glycosides digitaliques: augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire, réduction de la fréquence cardiaque.
- Parasympathicomimétiques: 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).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): les AINS peuvent réduire l'effet hypotenseur du bisoprolol.
- Bêta-sympathicomimétiques (par ex. isoprénaline, dobutamine): la combinaison au bisoprolol peut réduire l'effet des deux substances.
- 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.
- Moxisylate : peut provoquer une hypertension orthostatique sévère.

Combinaisons à prendre en considération:

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase (sauf les IMAO-B): augmentation de l'effet hypotenseur des bêta-bloquants mais aussi risque de crise hypertensive.
- Méfloquine: risque accru de bradycardie.
- Dérivés de l'ergotamine: exacerbation de troubles circulatoires périphériques.
- Rifampicine: une légère réduction de la demi-vie du bisoprolol est possible en raison de l'induction d'enzymes hépatiques métabolisant les médicaments. Aucun ajustement de la posologie n'est normalement nécessaire.

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 bêta-bloquants entraînent une réduction de la perfusion placentaire, qui a été associée au retard de croissance, au décès intra-utérin, à l'avortement et au travail précoce. Des effets indésirables (par ex. hypoglycémie et bradycardie) peuvent affecter le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement par bêta-bloquants est nécessaire, il est préférable d'opter pour des bêta-bloquants bêta₁-sélectifs.

Le bisoprolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Si le traitement par bisoprolol est jugé nécessaire, il y a lieu de surveiller le flux sanguin utéroplacentaire et la croissance fœtale. En cas d'effets délétères sur la grossesse ou sur le fœtus, un traitement alternatif doit être considéré. 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

Il n'existe pas de données concernant l'excrétion du bisoprolol dans le lait maternel humain ou la sécurité d'une exposition au bisoprolol chez les nourrissons. 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. Cependant, en raison de variations individuelles des réactions au médicament, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être altérée. Cet élément doit être pris en compte, notamment en début de traitement, en cas de changement du médicament ou lorsque l'on consomme simultanément de l'alcool.

4.8 Effets indésirables

La classification des effets indésirables par ordre de fréquence est la suivante:

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- très rare ($\geq 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections psychiatriques

Peu fréquent: Dépression, troubles du sommeil
Rare: Cauchemars, hallucinations

Affections du système nerveux

Fréquent: Etourdissements*, céphalées*
Rare: Syncope

Affections oculaires

Rare: Diminution de la production lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles de contact).
Très rare: Conjonctivite

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rare: Troubles de l'ouïe

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'angine de poitrine), bradycardie (chez les patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine)

Affections vasculaires

Fréquent: Sensation de froid ou engourdissement dans les extrémités, hypotension (en particulier chez les patients présentant une 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.

Affections hépatobiliaires

Rare: Hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare: Réactions d'hypersensibilité telles que prurit, rougeur ou éruption cutanée et angio-œdème
Très rare: Alopécie, les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire une éruption psoriasiforme

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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 Asthénie (chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique), fatigue*

Peu fréquent Asthénie (chez les patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine)

Investigations

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

S'applique à l'hypertension et à l'angine de poitrine:

*Ces symptômes se produisent en particulier en début de traitement. Ils sont en général légers et disparaissent habituellement en 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

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 bêta-bloquants sont, le plus fréquemment, une bradycardie, une hypotension, un bronchospasme, une insuffisance cardiaque aiguë et une hypoglycémie. A 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

En cas de surdosage, il faut arrêter le traitement par bisoprolol et prodiguer un traitement de soutien et symptomatique.

Si l'on s'en réfère à l'activité pharmacologique et aux recommandations données pour d'autres bêta-bloquants, les mesures générales suivantes peuvent 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 (deuxième ou troisième degré): les patients doivent être soigneusement surveillés et traités par une perfusion d'isoprénaline ou un pacing cardiaque temporaire (méthode transcutanée ou 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.

Des données limitées suggèrent que le bisoprolol n'est que faiblement dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Bêta-bloquants, sélectifs

Code ATC: C07AB07.

Mécanisme d'action

Le bisoprolol est un bêta-bloquant hautement bêta₁-sélectif sans propriétés agonistes partielles (activité sympathicomimétique intrinsèque, ISA) ni effet stabilisant de membrane. Il présente une très faible affinité pour les récepteurs bêta₂ de l'arbre bronchique ou du muscle lisse des vaisseaux sanguins, et n'a qu'une faible affinité pour les récepteurs bêta₂ qui participent à la régulation du métabolisme. Dès lors, lorsqu'il est administré aux doses thérapeutiques, il ne faut habituellement pas s'attendre à ce que le bisoprolol influence la résistance des voies respiratoires au flux et les effets métaboliques à médiation bêta₂. La sélectivité bêta₁ est réduite si la dose augmente au-delà de 20 mg, et un blocage des récepteurs bêta₂ peut aussi se produire. En bloquant les récepteurs bêta₁ cardiaques, le bisoprolol réduit l'activité sympathico-adrénergique. Cela induit un ralentissement de la fréquence cardiaque et une diminution du volume d'éjection, réduisant ainsi le débit cardiaque. La consommation myocardique d'oxygène est donc réduite, ce qui constitue un effet souhaitable dans le traitement de la douleur thoracique ischémique liée à l'activité.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans le cœur, le cycle fonctionnel du nœud sinusal et sa période réfractaire sont allongés de manière similaire à la période réfractaire fonctionnelle du nœud AV et du temps de conduction AV. L'effet inotrope négatif est faible. La fonction systolique est préservée et la fonction diastolique est améliorée chez les patients présentant une hypertension et une hypertrophie ventriculaire gauche, parce qu'en traitement prolongé, la masse et l'épaisseur des parois ventriculaires sont réduites. Le bisoprolol réduit le taux plasmatique de rénine, même si on utilise des diurétiques ou des IEC concomitamment. La résistance périphérique est progressivement réduite.

On a établi dans les études cliniques qu'une dose journalière de 10 mg de bisoprolol est comparable à une dose journalière de 100 mg d'aténolol ou de métoprolol, ou à une dose de 160 mg de propranolol. Lorsqu'on utilise des bêta-bloquants, l'effet antihypertenseur maximal est habituellement obtenu dans les deux semaines.

L'étude CIBIS II a inclus 2.647 patients, dont 83% se trouvaient en classe III de la NYHA et 17% en classe IV. Les patients présentaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (avec une fraction d'éjection $\leq 35\%$, déterminée par l'échocardiographie). La mortalité totale a diminué de 17,3% à 11,8%; la réduction relative a été de 34%. On a aussi observé une diminution du nombre de morts subites (3,6% contre 6,3%; réduction relative: 44%), et une diminution des accès d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12% contre 17,6%; réduction relative: 36%). En outre, on a prouvé une amélioration significative du statut fonctionnel des patients selon la classification de la NYHA. Au début du traitement par bisoprolol et pendant la phase de titration du traitement, on a observé quelques cas de bradycardie (0,53%), d'hypotension (0,23%) et de décompensation cardiaque aiguë (4,97%), mais le nombre de ces cas n'était pas plus élevé que dans le groupe placebo (0%, 0,3% et 6,74%). Pendant les études, le nombre d'accès induisant le décès du patient ou une défaillance de la performance fonctionnelle a été de 20 dans le groupe bisoprolol et de 15 dans le groupe placebo.

L'essai CIBIS III a étudié 1010 patients âgés de 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 de 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 souffrant d'insuffisance cardiaque chronique faible à modérée.

Le bisoprolol est déjà utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'angine de poitrine. Comme c'est le cas avec les autres agents bêta₁-bloquants, le mode d'action dans l'hypertension n'est pas clair, mais on sait que le bisoprolol déprime fortement les taux plasmatiques de rénine.

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. Donc, le bisoprolol est efficace pour éliminer ou atténuer les symptômes.

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. Etant donné que l'élimination par la voie rénale et la voie hépatique se fait dans une même proportion, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique stable et d'une altération de la fonction hépatique ou rénale, la pharmacocinétique du bisoprolol n'a pas été étudiée.

Linéarité/non-linéarité

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

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 précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Comme tout autre bêta-bloquant, 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) sans toutefois être tératogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en OPA, scellées par des feuilles d'aluminium de 20 micromètre.
Les emballages contiennent 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 90 et 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de 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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bisoprolol Teva 1,25 mg comprimé: BE381254
Bisoprolol Teva 2,5 mg comprimé: BE381263
Bisoprolol Teva 3,75 mg comprimé: BE381272

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

Date de première autorisation : 25/11/2010

Date de renouvellement de l'autorisation : 22/08/2013.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP : 05/2024.

Date d'approbation du RCP : 05/2024.