

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bisoprolol Teva 5 mg comprimés pelliculés
Bisoprolol Teva 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de fumarate de bisoprolol.
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de fumarate de bisoprolol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés pelliculés à 5 mg sont convexes, ronds, et de couleur blanche avec inscription 'BISOPROLOL 5' d'un côté.

Les comprimés pelliculés à 10 mg sont convexes, ronds, et de couleur blanche avec inscription 'BISOPROLOL 10' d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension

Traitement de l'angor chronique stable

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose sera adaptée individuellement. Il est recommandé de commencer le traitement à la dose la plus faible possible. Chez certains patients, 5 mg/jour peuvent suffire. La dose habituelle est de 10 mg une fois par jour, avec un maximum recommandé de 20 mg/jour.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 20 ml/min), la dose ne devrait pas dépasser 10 mg 1 fois/jour. Cette dose peut éventuellement être répartie en deux prises.

Insuffisance hépatique sévère

Chez les patients ayant des troubles sévères de la fonction hépatique, il est recommandé de ne pas dépasser la dose quotidienne de 10 mg de fumarate de bisoprolol.

Personnes âgées

Aucune adaptation des doses n'est normalement requise. On recommande de commencer le traitement à la dose la plus faible possible.

Population pédiatrique

Enfants de moins de 12 ans et adolescents de moins de 18 ans

On ne dispose d'aucune expérience pédiatrique à propos de ce médicament; son utilisation ne peut dès lors être recommandée chez les enfants.

Mode d'administration

Les comprimés de Bisoprolol Teva sont à prendre par voie orale.

Arrêt du traitement

On évitera d'interrompre brusquement le traitement (voir rubrique 4.4.). La posologie sera progressivement diminuée via une réduction hebdomadaire des doses de l'ordre de 50%.

4.3 Contre-indications

- hypersensibilité au bisoprolol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- l'insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation cardiaque requérant un traitement inotrope intraveineux.
- le choc cardiogénique.
- le bloc AV du second ou du troisième degré (sans pacemaker).
- le sick sinus syndrome.
- le bloc sino-auriculaire.
- la bradycardie symptomatique à moins de 60 pulsations/minute avant traitement.
- l'hypotension symptomatique (tension systolique < 100 mm Hg).
- l'asthme bronchique sévère ou les bronchopneumopathies chroniques obstructives sévères.
- les stades avancés de la maladie artérielle périphérique occlusive et le syndrome de Raynaud.
- l'acidose métabolique.
- le phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4).
- les associations contenant de la floctafénine et du sultopride (voir également rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le bisoprolol doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une hypertension ou un angor s'accompagnant d'une insuffisance cardiaque.

D'autres médicaments contenant du bisoprolol sont utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. L'utilisation de β -bloquants dans cette indication requiert une approche très prudente; une phase de titrage très strict est indispensable au début du traitement. Pendant cette phase, des augmentations progressives des doses sont nécessaires, qui ne sont pas toutes possibles avec ce médicament. Il ne devrait dès lors pas être utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

L'association avec de l'amiodarone se fera avec la prudence nécessaire vu le risque d'automatisme de la contractilité et de troubles de la conduction (suppression des réactions sympathiques compensatoires).

L'association du bisoprolol avec des antagonistes calciques de type vérapamil ou diltiazem et avec des antihypertenseurs à action centrale n'est généralement pas conseillée (voir également rubrique 4.5).

Le bisoprolol doit être utilisé avec prudence dans les circonstances suivantes:

- bronchospasme (asthme bronchique, maladie respiratoire obstructive) : dans l'asthme bronchique et autres bronchopneumopathies chroniques obstructives, susceptibles de provoquer des symptômes, un traitement bronchodilatateur sera administré simultanément. Il peut parfois y avoir augmentation de la résistance des voies aériennes chez les patients asthmatiques; la dose de β_2 -agonistes pourrait dès lors devoir être augmentée. Il est conseillé de réaliser des épreuves fonctionnelles respiratoires avant de commencer le traitement.
- traitement concomitant avec des inhibiteurs du cholinestérase (dont la tacrine) : le temps de conduction auriculo-ventriculaire et/ou la bradycardie peuvent être augmentés (voir également rubrique 4.5).
- administration concomitante d'anesthésiques à inhaler : atténuation de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension (voir également rubrique 4.5) : la poursuite du β -blocage réduit le risque d'arythmies pendant l'induction et l'intubation. L'anesthésiste doit être averti que le patient est traité par bisoprolol. Si l'on estime nécessaire d'interrompre le traitement par bêtabloquants avant la chirurgie, cet arrêt de la thérapie doit s'effectuer progressivement et être terminé environ 48 heures avant l'anesthésie.
- produits de contraste contenant de l'iode : les β -bloquants peuvent inhiber les réactions cardiovasculaires compensatoires associées à l'hypotension ou au choc causé(e) par les produits de contraste contenant de l'iode.
- diabète sucré avec variations importantes de la glycémie; les symptômes d'hypoglycémie peuvent être masqués. On surveillera la glycémie pendant le traitement par bisoprolol.
- thyrotoxicose : les symptômes adrénergiques peuvent être masqués.
- jeûne strict.
- traitement de désensibilisation concomitant. Comme d'autres β -bloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques. L'administration d'adrénaline ne donne pas toujours l'effet thérapeutique escompté. Des doses plus élevées d'adrénaline peuvent être nécessaires.
- bloc AV du premier degré.
- angor de Prinzmetal : les β -bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises angineuses chez les patients souffrant d'angor de Prinzmetal. L'utilisation de β -bloquants β -1 sélectifs est possible dans les formes légères mais uniquement en association avec un vasodilatateur.
- troubles circulatoires périphériques comme le phénomène de Raynaud et la claudication intermittente : il peut y avoir intensification des plaintes, particulièrement en début de traitement.
- chez les patients présentant un phéochromocytome (voir rubrique 4.3), le bisoprolol ne sera administré qu'après blocage des récepteurs □.
- antécédents de psoriasis ou psoriasis existant : le bisoprolol ne sera administré qu'après avoir soigneusement pondéré les risques et les bénéfices.

En début de traitement par bisoprolol, une surveillance régulière est requise, particulièrement chez les patients âgés. L'arrêt du traitement ne se fera pas de manière abrupte sauf indication claire. Il existe un risque d'infarctus myocardique et de mort subite si le traitement est interrompu de manière soudaine chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque ischémique (voir rubrique 4.2).

Excipients

Sodium

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 déconseillées

Antagonistes calciques (vérapamil, diltiazem, bépridil) : influence négative sur la contractilité, la conduction auriculo-ventriculaire et la tension artérielle (voir également rubrique 4.4). Chez des patients traités par bêtabloquants, l'administration intraveineuse de vérapamil peut donner lieu à une hypotension marquée et à un bloc auriculo-ventriculaire.

Clonidine et autres antihypertenseurs à action centrale, notamment méthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine : l'utilisation concomitante de médicaments antihypertenseurs à action centrale peut donner lieu à une réduction de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, ainsi qu'à une vasodilatation. L'arrêt brutal du traitement peut augmenter le risque d' "hypertension de rebond".

Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants qui peuvent avoir des conséquences fatales. Les patients utilisant des bêtabloquants sont en particulier à risque car ils empêchent les mécanismes de compensation adrénargique. Surveillance clinique et ECG continu est requise pendant 24 heures après l'administration de la première dose de fingolimod.

Associations requérant une certaine prudence

Antiarythmiques de la classe I (disopyramide, quinidine, par exemple) : leur effet sur le temps de conduction auriculaire peut être potentialisé et leur effet inotrope négatif peut être augmenté (une surveillance clinique et ECG stricte est indispensable).

Antiarythmiques de la classe III (amiodarone, par exemple) : leur effet sur le temps de conduction auriculaire peut être potentialisé (voir rubrique 4.4).

Médicaments parasymphomimétiques : l'utilisation concomitante peut augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie.

Antagonistes calciques (dérivés des dihydropyridines) : risque accru d'hypotension. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente, l'utilisation concomitante de β -bloquants peut entraîner une décompensation cardiaque.

Inhibiteurs du cholinestérase (dont la tacrine) : le temps de conduction auriculo-ventriculaire et/ou la bradycardie peuvent être augmentés (voir également rubrique 4.4).

Les autres agents bêtabloquants, y compris les bêtabloquants topiques (gouttes ophtalmiques utilisées pour le traitement du glaucome) : peuvent renforcer les effets systémiques du bisoprolol.

Insuline et antidiabétiques oraux : potentialisation de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des récepteurs β -adrénargiques peut masquer les symptômes de l'hypoglycémie.

Digitaliques : réduction de la fréquence cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Anesthésiques : atténuation de la tachycardie réflexe et majoration du risque d'hypotension (pour plus d'informations sur l'anesthésie, voir également rubrique 4.4).

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

B-sympathomimétiques (par ex. isoprénaline, dobutamine) : leur association avec le bisoprolol peut réduire les effets des deux produits.

Sympathomimétiques activant tant les récepteurs bêta-adrénergiques que les récepteurs alpha-adrénergiques (p. ex. norépinéphrine, épinéphrine) : l'association avec le bisoprolol peut faire apparaître les effets vasoconstricteurs de ces agents, régulés par les récepteurs alpha-adrénergiques, et donner ainsi lieu à une augmentation de la tension artérielle et à une aggravation de la claudication intermittente. Ces interactions sont considérées comme étant plus probables avec les bêtabloquants non sélectifs.

Antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines et autres agents antihypertenseurs : augmentation de l'effet hypotenseur.

Baclofène : augmentation de l'effet antihypertenseur.

Amifostine : augmentation de l'effet hypotenseur.

AINS : diminution de l'effet antihypertenseur du bisoprolol (inhibition de la prostaglandine vasodilatatrice par les AINS et rétention hydrosodée sous pyrazolone, un AINS).

L'utilisation concomitante avec d'autres agents antihypertenseurs ou d'autres médicaments potentiellement hypotenseurs peut augmenter le risque d'hypotension.

Associations méritant réflexion

Méfloquine : risque accru de bradycardie.

Corticostéroïdes : diminution de l'effet antihypertenseur suite à une rétention hydrosodée.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (sauf IMAO-B) : renforcement de l'effet hypotenseur des bêtabloquants mais également risque de crise hypertensive.

Rifampicine : possibilité d'une légère diminution de la demi-vie du bisoprolol, en raison de l'induction des enzymes hépatiques métabolisant les médicaments. Il n'est normalement pas nécessaire d'ajuster la posologie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bisoprolol a des effets pharmacologiques qui peuvent être nocifs pour la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. En général, les β -bloquants diminuent la perfusion placentaire, un phénomène qui a été associé à des retards de croissance, la mort in utero, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (hypoglycémie, bradycardie, par exemple) sont possibles chez le fœtus et le nouveau-né. Si un traitement β -bloquant est nécessaire, les β_1 -bloquants sont préférables.

L'utilisation de bisoprolol est déconseillée pendant la grossesse sauf s'il est absolument nécessaire. Dans ce cas, on surveillera la perfusion utéroplacentaire et la croissance fœtale. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou le fœtus, il est recommandé d'utiliser un autre traitement. Le nouveau-né sera étroitement surveillé. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent habituellement dans les 3 premiers jours.

Allaitement

On ne sait pas si le bisoprolol est excrété dans le lait humain. L'allaitement maternel est dès lors déconseillé pendant l'administration de bisoprolol.

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

Dans une étude portant sur des patients coronariens, le bisoprolol ne réduisait pas l'aptitude à conduire un véhicule. Toutefois, en raison des variations individuelles des réactions au médicament, la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines peut être modifiée. On y sera particulièrement attentif en début de traitement ou lors de toute modification du traitement médicamenteux ainsi qu'en cas de consommation d'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les effets secondaires décrits sont généralement attribuables aux propriétés pharmacologiques des β -bloquants.

Les effets secondaires suivants ont été observés sous traitement par bisoprolol aux fréquences suivantes :

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 ($< 1/10.000$),

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

Maladies du système immunitaire

Rare : apparition d'anticorps antinucléaires avec symptômes cliniques exceptionnels tels qu'un syndrome lupique, disparaissant à l'arrêt du traitement.

Troubles nutritionnels et métaboliques

Rare : hypoglycémie.

Troubles psychiques

Peu fréquent : troubles du sommeil, dépression.

Rare : cauchemars, hallucinations.

Maladies du système nerveux

Fréquent : vertiges, céphalées (surtout au début du traitement, elles sont en général légères et disparaissent en 1-2 semaines).

Rare : syncope.

Maladies des yeux

Rare : diminution du flux lacrymal (à prendre en considération si le patient porte des lentilles).

Très rare : conjonctivite.

Maladies de l'organe de l'équilibre et de l'oreille

Rare : troubles de l'audition.

Maladies cardiaques

Peu fréquent : bradycardie, troubles de l'excitation AV (ralentissement de la conduction AV ou augmentation d'un bloc AV existant), aggravation de l'insuffisance cardiaque préexistante.

Maladies vasculaires

Fréquent : sensation de froid ou d'engourdissement au niveau des extrémités, maladie de Raynaud, aggravation de la claudication intermittente existante, hypotension.

Peu fréquent : hypotension orthostatique.

Maladies du système respiratoire, de la cage thoracique et du médiastin

Peu fréquent : bronchospasmes chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou ayant des antécédents de maladies pulmonaires obstructives.

Rare : rhinite allergique.

Maladies du système gastro-intestinal

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

Maladies hépatiques et biliaires

Rare : hépatite.

Maladies cutanées et sous-cutanées

Rare : réactions d'hypersensibilité (prurit, rougeur, rash et l'angio-œdème).

Très rare : les β -bloquants peuvent déclencher ou aggraver un psoriasis ou donner lieu à un rash psoriasique, alopécie.

Maladies du système musculo-squelettique ou du tissu conjonctif

Peu fréquent : faiblesse musculaire et crampes musculaires, arthropathie.

Maladies du système reproducteur et du sein

Rare : dysfonctionnement érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue (surtout au début du traitement, généralement léger et disparaît généralement endéans les 1 à 2 semaines).

Peu fréquent : asthénie.

Investigations

Rare : augmentation des taux de triglycérides, augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).

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 - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes de surdosage les plus courants sont une bradycardie, une hypotension, un bronchospasme, une insuffisance cardiaque aiguë et une hypoglycémie. Il existe une variabilité interindividuelle importante concernant la sensibilité à une dose unique élevée de bisoprolol et les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont probablement très sensibles.

Prise en charge

En cas de surdosage, on arrêtera l'administration de bisoprolol et on instaurera un traitement de soutien et un traitement symptomatique. Pour éviter l'absorption du bisoprolol au niveau du tractus gastro-intestinal, on pourra avoir recours au lavage gastrique ou à l'administration d'adsorbants (charbon activé, par exemple) ou de laxatifs (sulfate de sodium par exemple).

On surveillera la fonction respiratoire; si nécessaire, on placera le patient sous respiration artificielle. Le bronchospasme pourra être levé par un traitement bronchodilatateur (isoprénaline ou β_2 -sympathomimétiques, par exemple). Les complications cardiovasculaires feront l'objet d'un traitement symptomatique : le bloc AV (2^{ème} ou 3^{ème} degré) sera attentivement surveillé et traité par perfusion d'isoprénaline ou mise en place d'un pacemaker cardiaque par voie intraveineuse. La bradycardie sera traitée par atropine (ou N-méthyl-atropine) i.v. L'hypotension ou le choc seront traités par substituts du plasma et vasopresseurs. L'hypoglycémie sera corrigée à l'aide de glucose i.v. Des données limitées suggèrent que le bisoprolol s'élimine difficilement par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêtabloquant, sélectif, code ATC : C07AB07.

Mécanisme d'action

Le bisoprolol est un puissant β_1 -bloquant hautement sélectif des récepteurs β_1 et dépourvu d'activité sympathicomimétique intrinsèque et sans activité stabilisatrice de membrane pertinente. Comme pour les autres β_1 -bloquants, son mode d'action dans l'hypertension est mal connu. On sait cependant qu'il inhibe sensiblement l'activité de la rénine plasmatique.

Chez les patients angoreux, le blocage des récepteurs β réduit l'effort cardiaque et donc les besoins en oxygène. Le bisoprolol est donc efficace pour éliminer ou réduire les symptômes.

Le bisoprolol possède des propriétés anesthésiques locales similaires à celles du propanolol.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bisoprolol est absorbé pratiquement entièrement à partir du tractus gastro-intestinal. Avec un effet de premier passage hépatique très limité, cela lui confère une biodisponibilité élevée (environ 90%).

Distribution

La liaison du bisoprolol aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 30%. Son volume de distribution est de 3,5 l/kg.

Biotransformation et élimination

La clairance totale est d'environ 15 l/heure. La demi-vie d'élimination plasmatique (10-12 heures) lui assure une efficacité de 24 heures en cas de prise quotidienne unique.

Le bisoprolol est excrété par deux voies : 50% de la dose sont métabolisés par le foie en métabolites inactifs qui sont ensuite excrétés par les reins. Les 50% restants sont excrétés par le rein sous forme non-métabolisée. L'élimination ayant lieu dans les mêmes proportions via le rein et le foie, il n'est pas nécessaire d'adapter les doses chez les patients présentant un trouble de la fonction hépatique et chez les insuffisants rénaux.

Linéarité/non-linéarité

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

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA III), les taux plasmatiques de bisoprolol sont plus élevés et la demi-vie plus longue que chez les volontaires sains. Les concentrations plasmatiques maximales au steady-state sont de 64 ± 21 ng/ml pour une dose quotidienne de 10 mg; la demi-vie est de 17 ± 5 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier pour l'être humain sur base des études classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de carcinogénicité. Comme d'autres β -bloquants, le bisoprolol a induit des effets toxiques chez la mère (diminution de l'ingestion de nourriture et perte de poids) et chez l'embryon/le fœtus (incidence accrue de résorptions, bas poids de naissance chez les descendants, retard de développement physique). Même à doses élevées, il n'était pas tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline (E460)

Mannitol (E421)

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium (E572)

Enrobage :

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 6000.

6.2 Incompatibilités

Pas d'application.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

5 mg comprimés pelliculés :

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10 mg comprimés pelliculés :

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Flacon : conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et/ou de l'humidité.

Plaquette : conserver la plaquette dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et/ou de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacons blancs en polyéthylène avec bouchon en polyéthylène et anneau de sécurité.

Plaquettes transparentes en PVC/PVdC-aluminium (film de PVC de 250 µm d'épaisseur, pelliculage en PVdC de 23 µm et film d'aluminium de 20 µm d'épaisseur).

Plaquettes blanches opaques en PVC/PVdC-aluminium (film de PVC de 250 µm d'épaisseur, pelliculage en PVdC de 40 g/m² et film d'aluminium de 20 µm d'épaisseur).

20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 et 105 comprimés dans un flacon ou une plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

5 mg :

Plaquette : BE221033

Flacon : BE340821

10 mg:

Plaquette : BE221042

Flacon : BE340837

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

- A. Date de première autorisation : 12/02/2001
- B. Date de dernier renouvellement : 11/06/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

- A. Date de dernière mise à jour du RCP : 12/2022.
- B. Date de l'approbation du RCP : 12/2022.