

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bisoprolol EG 1,25 mg comprimés pelliculés  
Bisoprolol EG 2,5 mg comprimés pelliculés  
Bisoprolol EG 3,75 mg comprimés pelliculés  
Bisoprolol EG 5 mg comprimés pelliculés  
Bisoprolol EG 7,5 mg comprimés pelliculés  
Bisoprolol EG 10 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### Bisoprolol EG 1,25 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 1,25 mg de fumarate de bisoprolol.

#### Bisoprolol EG 2,5 mg

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

#### Bisoprolol EG 3,75 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 3,75 mg de fumarate de bisoprolol.

#### Bisoprolol EG 5 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de fumarate de bisoprolol.

#### Bisoprolol EG 7,5 mg

Chaque comprimé pelliculé contient 7,5 mg de fumarate de bisoprolol.

#### Bisoprolol EG 10 mg

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.

#### Bisoprolol EG 1,25 mg

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond (5 mm de diamètre), biconvexe, portant l'inscription « C » sur une face et « 42 » sur l'autre face.

#### Bisoprolol EG 2,5 mg

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, rond (7 mm de diamètre), biconvexe, portant l'inscription « C » et une barre de cassure sur une face et « 41 » sur l'autre face.  
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

#### Bisoprolol EG 3,75 mg

Comprimé pelliculé blanc cassé, rond (8 mm de diamètre), biconvexe, portant l'inscription « C » et une barre de cassure sur une face et « 40 » sur l'autre face.  
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

#### Bisoprolol EG 5 mg

Comprimé pelliculé blanc jaunâtre, rond (8 mm de diamètre), biconvexe, portant l'inscription « C » et une barre de cassure sur une face et « 39 » sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

#### Bisoprolol EG 7,5 mg

Comprimé pelliculé jaune pâle, rond (8 mm de diamètre), biconvexe, portant l'inscription « C » et une barre de cassure sur une face et « 38 » sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

#### Bisoprolol EG 10 mg

Comprimé pelliculé orange pâle, rond (8 mm de diamètre), biconvexe, portant l'inscription « C » et une barre de cassure sur une face et « 37 » sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Bisoprolol EG 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg et 7,5 mg comprimés pelliculés

- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable s'accompagnant d'une diminution de la fonction ventriculaire systolique gauche, en complément des IECA et des diurétiques, et éventuellement des glycosides cardiaques (pour de plus amples informations, voir rubrique 5.1).

#### Bisoprolol EG 5 mg et 10 mg comprimés pelliculés

- Traitement de l'hypertension.
- Traitement de l'angor chronique stable.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable s'accompagnant d'une diminution de la fonction ventriculaire systolique gauche, en complément des IECA 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**

#### Bisoprolol EG 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg comprimés pelliculés

##### *Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable*

Le traitement standard de l'insuffisance cardiaque chronique consiste en l'administration d'un IECA (ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine en cas d'intolérance aux IECA), d'un bêta-bloquant, de diurétiques et lorsque cela s'avère adéquat, de glycosides cardiaques. Les patients doivent présenter un état stable (sans insuffisance aiguë) lorsqu'on instaure le traitement par bisoprolol.

Il est recommandé que le médecin traitant soit expérimenté dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

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

##### *Phase de titration*

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

Il faut instaurer le traitement par bisoprolol en augmentant progressivement la dose, selon 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 semaine supplémentaire ; si cette dose est bien tolérée, augmenter à
- 3,75 mg une fois par jour pendant une semaine supplémentaire ; 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 pour le traitement d'entretien.

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

Pendant la phase de titration, il est recommandé de surveiller étroitement les signes vitaux (rythme cardiaque, tension artérielle) et la survenue éventuelle de symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Les symptômes peuvent déjà survenir durant le premier jour suivant l'instauration de la thérapie.

#### *Modification du traitement*

Si la dose maximale recommandée est mal tolérée, on peut envisager une réduction progressive de la dose.

En cas d'aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, d'hypotension ou de bradycardie, il est recommandé de revoir la posologie de la médication concomitante. Il peut également s'avérer nécessaire de réduire temporairement la dose de bisoprolol ou d'envisager une interruption du traitement.

Il faut toujours envisager la réintroduction et/ou l'augmentation de la dose de bisoprolol lorsque le patient présente à nouveau un état stable.

Si l'on envisage d'arrêter le traitement, on recommande de le faire en réduisant progressivement la dose, car un arrêt brutal du traitement peut donner lieu à une détérioration aiguë de l'état du patient.

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

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique*

Il n'existe aucune information concernant la pharmacocinétique du bisoprolol chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique et ayant une altération de la fonction hépatique ou rénale. Dans ces populations, l'augmentation progressive de la dose doit donc s'effectuer avec une prudence particulière.

#### *Personnes âgées*

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe aucune expérience pédiatrique avec le bisoprolol ; dès lors, son utilisation est déconseillée chez les patients pédiatriques.

### Bisoprolol EG 5 mg et 10 mg comprimés pelliculés

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

##### *Adultes*

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

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée, il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ou d'insuffisance hépatique sévère, la dose ne doit pas dépasser 10 mg de bisoprolol une fois par jour.

Les données concernant l'utilisation du bisoprolol chez les patients sous dialyse rénale sont limitées ; toutefois, rien n'indique que le schéma posologique doive être modifié.

#### *Personnes âgées*

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

#### *Arrêt du traitement*

Le traitement ne doit pas être interrompu brusquement (voir rubrique 4.4). Il est particulièrement important, chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, de ne pas arrêter le traitement de façon abrupte ; une réduction progressive de la posologie sur 1 à 2 semaines est recommandée.

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du bisoprolol chez les enfants ; par conséquent, son utilisation ne peut pas être recommandée chez les patients pédiatriques.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés de bisoprolol doivent se prendre le matin et peuvent se prendre avec des aliments. Ils doivent être avalés avec une boisson et ils ne peuvent pas être mâchés, afin d'éviter d'endommager le pelliculage et ainsi de prévenir l'exposition directe à la substance active, le bisoprolol, qui a un goût désagréable.

Bisoprolol EG 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg comprimés pelliculés peuvent être divisés en doses égales.

### **4.3 Contre-indications**

Bisoprolol est contre-indiqué chez les patients concernés par les situations suivantes :

- 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 d'insuffisance cardiaque nécessitant une thérapie inotrope par voie IV
- choc cardiogénique
- bloc AV du second ou troisième degré
- syndrome de dysfonctionnement sinusal
- bloc sino-auriculaire
- bradycardie symptomatique
- hypotension symptomatique
- asthme bronchique sévère
- formes sévères d'artériopathies périphériques oblitérantes ou formes sévères du syndrome de Raynaud
- phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4)
- acidose métabolique

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Toutes les indications

Principalement chez les patients ayant une maladie cardiaque ischémique, le traitement par bisoprolol ne peut être interrompu de manière abrupte, à moins que cela ne soit clairement indiqué, car ceci peut mener à l'aggravation passagère de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.2).

Le bisoprolol doit s'utiliser avec prudence chez les patients présentant de l'hypertension ou de l'angor, associés à une insuffisance cardiaque.

Le bisoprolol doit s'utiliser avec prudence en cas de :

- bronchospasme (asthme bronchique, maladies obstructives des voies respiratoires)
- diabète sucré présentant des fluctuations importantes de la glycémie ; les symptômes d'hypoglycémie (p. ex. tachycardie, palpitations ou sueurs) peuvent être masqués
- jeûne strict
- traitement de désensibilisation en cours. Comme c'est le cas avec les autres bêta-bloquants, le bisoprolol peut augmenter tant la sensibilité aux allergènes que la sévérité des réactions anaphylactiques. Le traitement par adrénaline ne permet pas toujours d'obtenir l'effet thérapeutique attendu.
- bloc AV du premier degré
- angor de Prinzmetal : des cas de vasospasme coronarien ont été observés. Malgré sa forte sélectivité pour les récepteurs bêta-1, des crises d'angor ne peuvent pas être complètement exclues lorsque le bisoprolol est administré à des patients souffrant d'angor de Prinzmetal.
- artériopathie périphérique oblitérante (une aggravation des symptômes peut survenir, particulièrement au début de la thérapie)
- anesthésie générale. Chez les patients sous anesthésie générale, les bêta-bloquants réduisent l'incidence des arythmies et de l'ischémie myocardique pendant l'induction et l'intubation, et pendant la période postopératoire. On recommande actuellement de maintenir le traitement bêta-bloquant pendant la phase périopératoire. Il faut prévenir l'anesthésiste de l'utilisation d'un traitement bêta-bloquant en raison de la possibilité d'interactions avec d'autres médicaments, donnant lieu à la survenue de bradyarythmies, à une atténuation de la tachycardie réflexe et à une réduction de la capacité réflexe de compensation lors d'une perte sanguine. Si l'on estime que l'arrêt du traitement bêta-bloquant est nécessaire avant la chirurgie, il doit se faire de manière progressive et se terminer environ 48 heures avant l'anesthésie.

L'association du bisoprolol avec des antagonistes calciques de type vérapamil ou diltiazem, avec des antiarythmiques de classe I et avec des antihypertenseurs à action centrale est généralement déconseillée (pour plus de détails, voir rubrique 4.5).

Même si les bêtabloquants cardioselectifs (bêta-1) peuvent avoir moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants non sélectifs, comme c'est le cas avec tous les bêtabloquants, leur utilisation doit être évitée chez les patients atteints de bronchopathie obstructive, sauf en cas de raisons médicales impérieuses. Dans ce cas, le bisoprolol peut être utilisé avec la prudence nécessaire. Chez les patients ayant des bronchopathies obstructives, le traitement par bisoprolol doit être instauré à la dose la plus faible possible et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter tout nouveau symptôme (p. ex. dyspnée, intolérance à l'effort, toux). En cas d'asthme bronchique ou d'autres pneumopathies chroniques obstructives pouvant induire des symptômes, il faut administrer une thérapie concomitante par bronchodilatateur. Occasionnellement, une augmentation de la résistance des voies respiratoires peut survenir chez les patients asthmatiques, et il peut donc s'avérer nécessaire d'augmenter la dose des bêta-2-mimétiques.

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

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

Le traitement par bisoprolol peut masquer les symptômes de thyrotoxicose.

#### Mises en garde supplémentaires applicables uniquement à l'insuffisance cardiaque chronique stable

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

L'initiation et l'arrêt du traitement par le bisoprolol nécessitent une surveillance régulière.

Il n'existe aucune expérience thérapeutique du bisoprolol dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant les maladies et les affections suivantes :

- diabète sucré insulino-dépendant (type I)
- altération sévère de la fonction rénale
- altération sévère de la fonction hépatique
- cardiomyopathie restrictive
- cardiopathie congénitale
- valvulopathie organique hémodynamiquement significative
- infarctus du myocarde au cours des 3 mois qui précèdent

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

##### **Associations déconseillées**

###### Insuffisance cardiaque chronique uniquement

Antiarythmiques de classe I (p. ex. quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone) : l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotrope négatif peut être accru.

###### Toutes les indications

Antagonistes calciques de type vérapamil et, dans une moindre mesure, de type diltiazem : effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. Chez les patients sous traitement bêta-bloquant, l'administration intraveineuse de vérapamil peut donner lieu à une hypotension marquée et à un bloc auriculo-ventriculaire.

Médicaments antihypertenseurs à action centrale tels que la clonidine et d'autres (p. ex. méthylodopa, moxonodine, rilménidine) : l'utilisation concomitante de médicaments antihypertenseurs à action centrale peut aggraver l'insuffisance cardiaque en réduisant le tonus sympathique central (réduction de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, vasodilatation). L'arrêt brutal peut augmenter le risque d'« hypertension de rebond », en particulier s'il se produit avant l'arrêt du traitement par bêta-bloquant.

##### **Associations à utiliser avec prudence**

###### Hypertension et angor chronique stable uniquement

Antiarythmiques de classe I (p. ex. quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone) : l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotrope négatif peut être accru.

###### Toutes les indications

Antagonistes calciques de type dihydropyridine, tels que la félodipine et l'amlodipine : l'utilisation concomitante peut augmenter le risque d'hypotension, et il est impossible d'exclure un risque accru de détérioration supplémentaire de la fonction de pompe ventriculaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

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

Les effets des bêta-bloquants topiques (p. ex. gouttes ophtalmiques utilisées pour traiter le glaucome) peuvent s'ajouter aux effets systémiques du bisoprolol.

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

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

Agents anesthésiques : atténuation de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension (pour plus d'information sur l'anesthésie générale, voir rubrique 4.4.).

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

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

Agents bêta-sympathomimétiques (p. ex. isoprénaline, dobutamine) : l'association au bisoprolol peut réduire l'effet de ces deux agents.

Sympathomimétiques activant tant les récepteurs bêta- que les récepteurs alpha-adrénergiques (p. ex. noradrénaline, adrénaline) : l'association au bisoprolol peut révéler les effets vasoconstricteurs de ces agents, régulés par les récepteurs alpha-adrénergiques, donnant ainsi lieu à une augmentation de la tension artérielle et à une exacerbation d'une claudication intermittente. On considère que ces interactions sont plus probables avec les bêta-bloquants non sélectifs.

L'utilisation concomitante d'autres agents antihypertenseurs ou d'autres médicaments susceptibles d'abaisser la tension artérielle (p. ex. antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines) peut augmenter le risque d'hypotension.

*Associations dont il faut tenir compte*

Méfloquine : risque accru de bradycardie.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (excepté les IMAO-B) : augmentation de l'effet hypotenseur des bêta-bloquants, mais également risque de crises hypertensives.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Le bisoprolol exerce des effets pharmacologiques pouvant avoir des effets délétères sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. En général, les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques réduisent la perfusion placentaire, ce qui a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou des accouchements prématurés. Des effets indésirables (p. ex. hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement par bêta-bloquants s'avère nécessaire, il est préférable d'utiliser des inhibiteurs sélectifs des récepteurs bêta-1-adrénergiques.

Le bisoprolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité. S'il est estimé que le traitement par bisoprolol est nécessaire, il faut surveiller la circulation sanguine utéro-placentaire et la croissance fœtale. En cas d'effets délétères sur la grossesse ou le fœtus, il faut envisager l'utilisation d'un autre traitement. Il y a lieu de surveiller étroitement le nouveau-né. On peut généralement s'attendre à la survenue de symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie au cours des 3 premiers jours.

##### Allaitement

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. L'allaitement est donc déconseillé pendant l'administration de bisoprolol.

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

Lors d'une étude réalisée chez des patients atteints de coronaropathie, le bisoprolol n'altérait pas l'aptitude à conduire des véhicules. Néanmoins, en raison des variations individuelles observées dans les réactions au médicament, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être altérée. Cette donnée doit être prise en compte, particulièrement au début du traitement, en cas de modification de la médication et en cas d'association à l'alcool.

#### **4.8 Effets indésirables**

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

Très fréquent	(≥ 1/10)
Fréquent	(≥ 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)

#### Affections psychiatriques

Peu fréquent : Troubles du sommeil, dépression.  
Rare : Cauchemars, hallucinations.

#### Affections du système nerveux

Fréquent : Sensations vertigineuses, céphalées.  
Rare : Syncope.

#### Affections oculaires

Rare : Réduction de la production de larmes (à prendre en considération si le patient porte des lentilles).  
Très rare : Conjonctivite.

#### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rare : Altération de l'audition.

#### Affections cardiaques

Très fréquent : Bradycardie (chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique).  
Fréquent : Aggravation de l'insuffisance cardiaque (chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique).  
Peu fréquent : Troubles de la conduction AV, aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante (chez les patients souffrant d'hypertension ou d'angor), bradycardie (chez les patients souffrant d'hypertension ou d'angor).

#### Affections vasculaires

Fréquent : Sensation de froid ou d'engourdissement au niveau des extrémités, hypotension.  
Peu fréquent : Hypotension orthostatique.

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Bronchospasme chez les patients ayant un asthme bronchique ou des antécédents de maladie obstructive des voies respiratoires.  
Rare : Rhinite allergique.

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent : Plaintes gastro-intestinales telles que des nausées, des vomissements, une diarrhée, une constipation.

#### Affections hépatobiliaires

Rare : Hépatite.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : Réactions d'hypersensibilité (prurit, bouffées congestives, rash et angio-œdème).  
Très rare : Alopécie. Les agents bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis, ou induire un rash de type psoriasis.

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : Faiblesse et crampes musculaires.

#### Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : Dysérection.

#### Troubles généraux

Fréquent : Asthénie (chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique), fatigue.  
Peu fréquent : Asthénie (chez les patients souffrant d'hypertension ou d'angor).

#### Investigations

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

#### 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:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

### **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

En cas de surdosage (p. ex. à la suite de la prise d'une dose quotidienne de 15 mg au lieu de 7,5 mg), on a rapporté un bloc AV du troisième degré, une bradycardie et des étourdissements. En général, les signes les plus fréquents prévisibles en cas de surdosage d'un bêta-bloquant sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme, insuffisance cardiaque aiguë et hypoglycémie. A ce jour, on a rapporté quelques cas de surdosage (maximum : 2 000 mg) avec le bisoprolol chez des patients souffrant d'hypertension et/ou de coronaropathie et présentant une bradycardie et/ou une hypotension ; tous ces patients se sont rétablis. Il existe une large variabilité interindividuelle dans la sensibilité à une dose unique élevée de bisoprolol et les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont probablement très sensibles. Chez ces patients, il est donc obligatoire d'instaurer le traitement en augmentant progressivement la dose selon le schéma fourni dans la rubrique 4.2.

#### Traitement

En cas de surdosage, il faut arrêter le traitement par bisoprolol et administrer un traitement symptomatique et de soutien. Des données limitées suggèrent que le bisoprolol s'élimine difficilement par dialyse. Sur la base des effets pharmacologiques prévisibles et des recommandations formulées pour d'autres bêta-bloquants, il convient d'envisager l'adoption des mesures générales suivantes lorsque cela s'avère cliniquement justifié.

Bradycardie : administrer de l'atropine par voie intraveineuse. Si la réponse s'avère insuffisante, on peut administrer avec prudence de l'isoprénaline ou un autre médicament doté de propriétés chronotropes positives. Dans certaines circonstances, la mise en place d'un pacemaker par voie transveineuse peut s'avérer nécessaire.

Hypotension : il faut administrer des liquides et des vasopresseurs par voie intraveineuse. L'administration intraveineuse de glucagon peut s'avérer utile.

Bloc AV (du deuxième ou troisième degré) : il faut surveiller attentivement les patients et les traiter avec une perfusion d'isoprénaline ou procéder à la mise en place d'un pacemaker par voie transveineuse.

Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque : administrer par voie IV des diurétiques, des médicaments inotropes, des agents vasodilatateurs.

Bronchospasme : administrer un traitement bronchodilatateur tel que l'isoprénaline, des médicaments bêta-2-sympathomimétiques et/ou de l'aminophylline.

Hypoglycémie : administrer du glucose par voie IV.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêta-bloquants, sélectifs, code ATC : C07AB07.

#### Mécanisme d'action

Le bisoprolol est un agent bloquant hautement sélectif des récepteurs bêta-1-adrénergiques, n'exerçant aucune activité stimulante intrinsèque ni aucune activité significative de stabilisation de membrane. Il ne présente qu'une faible affinité pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux ainsi que pour les récepteurs bêta-2 impliqués dans la régulation métabolique. De manière générale, on ne s'attend donc pas à ce que le bisoprolol influence la résistance des voies respiratoires ni les effets métaboliques régulés par les récepteurs bêta-2-adrénergiques. Sa sélectivité bêta-1 s'étend au-delà de l'intervalle des doses thérapeutiques.

#### Effets pharmacodynamiques

Comme pour les autres bêta-bloquants sélectifs des récepteurs bêta-1, le mode d'action dans l'hypertension n'est pas clairement établi, mais on sait que le bisoprolol réduit de manière significative l'activité rénine plasmatique.

Chez les patients souffrant d'angor, le blocage des récepteurs bêta-1 diminue l'activité cardiaque, réduisant ainsi le besoin en oxygène. Par conséquent, le bisoprolol est efficace pour éliminer ou atténuer les symptômes.

En cas d'administration aiguë chez des patients ayant une cardiopathie coronaire sans insuffisance cardiaque chronique, le bisoprolol réduit la fréquence cardiaque et le volume d'éjection, et donc le débit cardiaque et le besoin en oxygène. En cas d'administration chronique, l'élévation initiale de la résistance périphérique se réduit.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Un total de 2 647 patients ont été inclus dans l'étude CIBIS II : 83 % de ces patients (n = 2 202) présentaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA III et 17 % (n = 445) avaient une insuffisance de classe IV. Ils avaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (fraction d'éjection < 35 %, sur la base de l'échocardiographie). La mortalité totale a été réduite de 17,3 % à 11,8 % (réduction relative de 34 %). On a observé une réduction des décès soudains (3,6 % contre 6,3 %, réduction relative de 44 %) et une diminution du nombre d'épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12 % contre 17,6 %, réduction relative de 36 %). Enfin, on a constaté une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA. Pendant l'instauration du traitement et la titration de la dose de bisoprolol, on a observé des hospitalisations dues à une bradycardie (0,53 %), à une hypotension (0,23 %) et à une décompensation aiguë (4,97 %), mais leur fréquence n'était pas plus élevée que dans le groupe placebo (0 %, 0,3 % et 6,74 %). Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux fatals et invalidants survenus durant la totalité de l'étude était de 20 dans le groupe bisoprolol et de 15 dans le groupe placebo.

L'étude CIBIS III a évalué 1 010 patients âgés de  $\geq 65$  ans et ayant une insuffisance cardiaque chronique légère à modérée (ICC : classe NYHA II ou III) ainsi qu'une fraction d'éjection ventriculaire gauche de  $\leq 35$  %, et n'ayant reçu aucun traitement antérieur par IECA, bêta-bloquants ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Les patients ont été traités avec l'association bisoprolol/énalapril pendant 6 à 24 mois, après un traitement initial de 6 mois soit par bisoprolol, soit par énalapril.

Une tendance à une fréquence plus élevée d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique a été observée lorsqu'on utilisait le bisoprolol comme traitement initial de 6 mois. La non-infériorité du traitement initial par bisoprolol par rapport au traitement initial par énalapril n'a pas été démontrée lors de l'analyse per protocole, même si les deux stratégies d'instauration du traitement de l'ICC présentaient une fréquence similaire du critère d'évaluation principal combiné « décès et hospitalisations » à la fin de l'étude (32,4 % dans le groupe d'abord traité par bisoprolol contre 33,1 % dans le groupe d'abord

traité par énalapril, pour la population per-protocole). L'étude révèle que le bisoprolol peut également s'utiliser chez les patients âgés atteints d'insuffisance cardiaque chronique légère à modérée.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation et élimination

Le bisoprolol s'élimine de l'organisme en empruntant deux voies. 50 % sont métabolisés par le foie en métabolites inactifs qui s'éliminent ensuite par voie rénale. Les 50 % restants s'éliminent par voie rénale sous forme non métabolisée. La clairance totale est d'environ 15 l/h. La demi-vie plasmatique de 10 à 12 heures assure un effet se maintenant 24 heures après une prise quotidienne unique.

### Linéarité

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

### Populations particulières

L'élimination s'effectuant par voie rénale et hépatique en proportions égales, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique ou une insuffisance rénale. Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique stable et une altération de la fonction hépatique ou rénale, la pharmacocinétique n'a pas été étudiée. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (stade III de la NYHA), les taux plasmatiques de bisoprolol sont plus élevés et la demi-vie est plus longue que chez les volontaires sains. Le pic plasmatique à l'état d'équilibre est de  $64 \pm 21$  ng/ml pour une dose journalière de 10 mg et la demi-vie est de  $17 \pm 5$  heures.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Comme c'est le cas avec les autres bêta-bloquants, en cas d'administration de doses élevées, le bisoprolol induisait une toxicité maternelle (réduction de la prise alimentaire et diminution du poids corporel) et embryonnaire/fœtale (incidence accrue des résorptions, diminution du poids de naissance des descendants, retard du développement physique), mais il n'était pas tératogène.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Bisoprolol EG 1,25 mg

Noyau du comprimé :

- Cellulose microcristalline
- Hydrogénophosphate de calcium
- Amidon pré-gélatinisé (Amidon 1500)
- Crospovidone
- Silice colloïdale anhydre
- Stéarate de magnésium

Pelliculage :

- Hypromellose (E464)
- Dioxyde de titane (E171)
- Macrogol

Bisoprolol EG 2,5 mg

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline  
Hydrogénophosphate de calcium  
Amidon prégélatinisé (Amidon 1500)  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol

Bisoprolol EG 3,75 mg

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline  
Hydrogénophosphate de calcium  
Amidon prégélatinisé (Amidon 1500)  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Macrogol

Bisoprolol EG 5 mg

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline  
Hydrogénophosphate de calcium  
Amidon prégélatinisé (Amidon 1500)  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Macrogol

Bisoprolol EG 7,5 mg

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline  
Hydrogénophosphate de calcium  
Amidon prégélatinisé (Amidon 1500)  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)  
Macrogol  
Oxyde de fer rouge (E172)

#### Bisoprolol EG 10 mg

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline  
Hydrogénophosphate de calcium  
Amidon prégélatinisé (Amidon 1500)  
Crospovidone  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Macrogol  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **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/Alu/PVC//Alu contenant 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés, ou  
Plaquettes unidoses perforées en oPA/Alu/PVC//Alu contenant 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés.

Flacon en PEHD (polyéthylène haute densité, teinté avec un masterbatch blanc) avec fermeture en polypropylène, contenant 30, 100, 250, 500 ou 1 000 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
B-1020 Bruxelles

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Bisoprolol EG 1,25 mg comprimés pelliculés (plaquette)= BE664068

Bisoprolol EG 1,25 mg comprimés pelliculés (flacon)= BE664069

Bisoprolol EG 2,5 mg comprimés pelliculés (plaquette)= BE664070

Bisoprolol EG 2,5 mg comprimés pelliculés (flacon)= BE664071

Bisoprolol EG 3,75 mg comprimés pelliculés (plaquette)= BE664072

Bisoprolol EG 3,75 mg comprimés pelliculés (flacon)= BE664073

Bisoprolol EG 5 mg comprimés pelliculés (plaquette)= BE664074

Bisoprolol EG 5 mg comprimés pelliculés (flacon)= BE664075

Bisoprolol EG 7,5 mg comprimés pelliculés (plaquette)= BE664076

Bisoprolol EG 7,5 mg comprimés pelliculés (flacon)= BE664077

Bisoprolol EG 10 mg comprimés pelliculés (plaquette)= BE664078

Bisoprolol EG 10 mg comprimés pelliculés (flacon)= BE664079

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

Date de première autorisation : 25/03/2025

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 03/2025