ANSM - Mis à jour le : 05/04/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BISOPROLOL SANDOZ 3,75 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 1,2 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé pelliculé sécable rond, de couleur jaune pâle, avec la mention « BIS 3,75 » gravée sur une face.

Le comprimé peut être divisé en trois doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Insuffisance cardiaque chronique stable

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

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

Période de titration

L'instauration du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol nécessite une période de titration.

Le traitement par le bisoprolol doit commencer à doses progressives, de la façon suivante :

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

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

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

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

Modification du traitement

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

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

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

Durée du traitement

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol est habituellement un traitement au long cours.

Le traitement par bisoprolol ne doit pas être arrêté de manière brutale car cela pourrait entraîner une dégradation de l'état du patient. En particulier chez les patients souffrant de maladie cardiaque ischémique, le traitement ne doit pas être arrêté de manière soudaine. Une réduction progressive de la dose journalière est recommandée.

Atteinte rénale ou hépatique

On ne dispose d'aucune information concernant la pharmacocinétique du bisoprolol chez les patients souffrant simultanément d'insuffisance cardiaque chronique et d'insuffisance hépatique ou rénale. L'augmentation de la posologie doit donc être effectuée avec encore plus de prudence chez ces patients.

Patients âgés

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

Population pédiatrique

En raison de l'absence d'expérience sur le bisoprolol chez les enfants et les adolescents, son utilisation n'est donc pas recommandée chez les enfants.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés de bisoprolol doivent être pris le matin, avant, pendant ou après le petit déjeuner, doivent être avalés entiers avec un peu de liquide, et ne doivent pas être mâchés.

4.3. Contre-indications

Le bisoprolol est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- insuffisance cardiaque aiguë ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux,
- choc cardiogénique,
- blocs auriculo-ventriculaires des 2ème et 3ème degrés,
- maladie du sinus,
- bloc sino-auriculaire,
- bradycardie symptomatique,
- hypotension symptomatique,
- asthme sévère ou broncho-pneumopathies chroniques obstructives dans leur forme sévère,
- formes sévères des artériopathies occlusives périphériques ou du syndrome de Raynaud,
- phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4),
- acidose métabolique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Le traitement par bisoprolol ne doit pas être interrompu brutalement sauf indication formelle, en particulier chez les patients souffrant de maladie cardiaque ischémique, car cela pourrait conduire à une aggravation transitoire de la pathologie cardiaque (voir rubrique 4.2).

La mise en route et l’interruption du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol nécessite un suivi régulier. Pour la posologie et le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2.

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

- bronchospasme (asthme, maladie pulmonaire chronique obstructive). Même si les bêta-bloquants cardiosélectifs (bêta-1) peuvent agir moins sur la fonction pulmonaire que les bêta-bloquants non sélectifs, comme avec tous les bêta-bloquants, ils devraient être évités chez les patients présentant une maladie obstructive des voies aériennes, excepté si un motif clinique justifie leur utilisation. Quand de telles raisons existent, ce médicament peut être utilisé avec précaution. Chez les patients atteints d'une maladie obstructive des voies aériennes, le traitement par bisoprolol doit être instauré à la plus faible dose possible et les patients doivent être surveillés étroitement pour déceler l'apparition de nouveaux symptômes (ex. : dyspnée, intolérance à l'effort, toux). Dans l'asthme ou les autres broncho-pneumopathies chroniques obstructives, qui pourraient devenir symptomatiques, un traitement broncho-dilatateur peut être administré de manière concomitante. Chez les patients asthmatiques, une augmentation de la résistance des voies aériennes peut se produire nécessitant une augmentation de la dose de bêta-2 stimulants,

- diabète avec fluctuations importantes de la glycémie, les symptômes d'hypoglycémie (par exemple tachycardie, palpitations ou transpiration) pouvant être masqués,

- jeûne strict,

- traitement de désensibilisation en cours. Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques. Un traitement par l'épinephrine ne produit pas toujours l'effet thérapeutique attendu,

- bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré,

- angor de Prinzmetal. Des cas de vasospasmes coronaires ont été observés. Bien que le bisoprolol soit hautement bêta-1 sélectif, des crises d'angor ne peuvent pas être complètement exclues en cas d'administration à des patients souffrant d'angor de Prinzmetal,

- troubles artériels périphériques occlusifs. Une aggravation des symptômes peut survenir surtout lors du démarrage du traitement,

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

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

Chez les patients présentant un phéochromocytome, le bisoprolol ne doit pas être administré avant le traitement alpha-bloquant.

Les symptômes de thyrotoxicose peuvent être masqués lors du traitement par bisoprolol.

L’association du bisoprolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec les anti-arythmiques de classe I et avec les anti-hypertenseurs d’action centrale n’est en général pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Aucune donnée n'est actuellement disponible sur le traitement de l'insuffisance cardiaque par le bisoprolol chez les patients présentant les pathologies et états suivants :

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

BISOPROLOL SANDOZ contient du lactose et du sodium.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Associations déconseillées

+ Antagonistes calciques de type vérapamil ou, dans une moindre mesure, de type diltiazem

Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous bêta-bloquants peut induire une hypotension profonde et un bloc auriculo-ventriculaire.

+ Anti-arythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone)

L'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotrope négatif augmenté.

+ Anti-hypertenseurs d'action centrale comme la clonidine ou d'autres médicaments (par exemple méthyldopa, moxonodine, rilménidine)

Aggravation de l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (diminution de la fréquence et du débit cardiaque, vasodilatation). L'arrêt brutal du traitement, en particulier s'il a lieu avant l'arrêt du bêta-bloquant, peut augmenter le risque «d'hypertension rebond».

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Antagonistes calciques de type dihydropyridine, comme la félodipine et l'amlodipine

Une majoration du risque d'hypotension et du risque de détérioration de la fonction ventriculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ne peut être exclue.

+ Anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone)

L'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être majoré.

+ Bêta-bloquants d'usage local (par exemple collyres pour le traitement des glaucomes)

Leurs effets peuvent s'ajouter aux effets systémiques du bisoprolol.

+ Médicaments parasympathomimétiques

Leur utilisation concomitante peut majorer 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'hypoglycémie.

+ Anesthésiques

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

+ Digitaliques

Diminution de la fréquence cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS peuvent réduire l'action hypotensive du bisoprolol.

+ Médicaments ß-sympathomimétiques (par exemple isoprénaline, dobutamine)

L'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments.

+ Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs ß- et ?-adrénergiques (par exemple noradrénaline, adrénaline)

L'association avec le bisoprolol peut démasquer l'effet vasoconstricteur ?-adrénergique de ces médicaments, conduisant à une hypertension et une aggravation d'une claudication intermittente. Ces interactions sont considérées comme plus probables avec les bêta-bloquants non sélectifs.

L'utilisation concomitante d'anti-hypertenseurs, ainsi que d'autres médicaments pouvant induire une hypotension (par exemple antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines) peut majorer le risque d'hypotension.

Associations à prendre en compte

+ Méfloquine

Risque accru de bradycardie

+ Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les IMAO-B)

Majoration de l'effet hypotenseur des bêta-bloquants, mais aussi risque de crise hypertensive.

+ Rifampicine

Une légère réduction de la demi-vie du bisoprolol est possible suite à l'induction des enzymes hépatiques intervenant dans son métabolisme. Aucun ajustement de la posologie n'est habituellement nécessaire.

+ Dérivés de l'ergotamine

Exacerbation des troubles circulatoires périphériques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le bisoprolol possède des propriétés pharmacologiques susceptibles d'entraîner des effets nocifs sur la grossesse et/ou le fœtus/nouveau-né. D'une manière générale, les bêta-bloquants diminuent la perfusion placentaire ; cet effet a été associé à des retards de croissance, des morts intra-utérines, des avortements ou un travail précoce. Des effets indésirables (par exemple hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement par bêta-bloquants est nécessaire, il faut préférer les agents ß1-sélectifs.

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

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l’allaitement n'est pas recommandé pendant l'administration de bisoprolol.

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

Dans une étude réalisée chez des patients atteints de coronaropathies, le bisoprolol n'a pas altéré les capacités de conduite. En fonction de la réponse individuelle du patient, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée. Cet effet doit être pris en compte notamment au début du traitement, en cas de modification du traitement, ou 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 (? 1/1 000, 1/100),
- Rare (? 1/10 000, 1/1 000),
- Très rare (1/10 000),
- Fréquence inconnue (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 : vertiges, céphalées.
Rare : syncope.

Affections oculaires :

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

Très rare : conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Rare : troubles de l'audition.

Affections cardiaques :

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

Fréquent : aggravation d'une insuffisance cardiaque pré-existante chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique.

Peu fréquent : troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Affections vasculaires :

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

Peu fréquent : hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

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

Rare : rhinite allergique.

Affections gastro-intestinales :

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

Affections hépatobiliaires :

Rare : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : réactions d'hypersensibilité (prurit, flush, rash et angio-oedème).

Très rare : les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme, une alopécie.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquent : faiblesse musculaire et crampes musculaires.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Rare : troubles de l'érection.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : fatigue, asthénie.

Investigations :

Rare : hypertriglycéridémie, élévation des 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Suite à un surdosage (par exemple un dosage quotidien de 15 mg au lieu de 7,5 mg) un bloc auriculo-ventriculaire du 3ème degré, une bradycardie et des vertiges ont été signalés. En général, les signes les plus couramment rencontrés en cas de surdosage d'un bêta-bloquant sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme, l'insuffisance cardiaque aiguë et l'hypoglycémie.

A ce jour, quelques cas de surdosage (maximum 2000 mg) avec le bisoprolol ont été rapportés chez les patients souffrant d'hypertension et/ou de coronaropathie et se sont traduits par une bradycardie et/ou une hypotension ; tous les patients se sont rétablis. Il existe une importante variabilité inter-individuelle en ce qui concerne la sensibilité à une seule dose élevée de bisoprolol et les patients insuffisants cardiaques sont probablement très sensibles. Il est donc obligatoire, chez ces patients, de débuter le traitement en augmentant progressivement la dose, selon le schéma posologique indiqué dans la rubrique 4.2.

Prise en charge

En général, en cas de surdosage, le traitement par bisoprolol doit être arrêté et un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré. Des données limitées suggèrent que le bisoprolol est peu dialysable. Compte-tenu des actions pharmacologiques prévues et des recommandations émises pour les autres bêta-bloquants, les mesures générales suivantes doivent être envisagées lorsqu'elles elles sont justifiées au plan clinique.

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

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

Bloc auriculo-ventriculaire (du 2ème ou 3ème degré) : les patients doivent être surveillés attentivement et traités par perfusion d'isoprénaline ou pose d'un pacemaker, s'il y a lieu.

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

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

Hypoglycémie : administration IV de glucose.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquant sélectif. Code ATC : C07AB07

Mécanisme d’action

Le bisoprolol est un bêta-bloquant hautement sélectif des récepteurs bêta-1-adrénergiques, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane significatif. Il ne présente qu'une faible affinité pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta-2 intervenant dans la régulation métabolique. Il ne faut donc pas s'attendre à ce que le bisoprolol modifie la résistance des voies aériennes et exerce des effets métaboliques à médiation bêta-2-adrénergique. La sélectivité bêta-1 du bisoprolol s'étend au-delà des doses thérapeutiques.

Le bisoprolol est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angor et de l'insuffisance cardiaque.

Comme pour les autres inhibiteurs des récepteurs bêta-1-adrénergiques, le mode d'action du médicament dans l'hypertension n'est pas clair mais on sait que le bisoprolol diminue l'activité rénine plasmatique de façon importante.

Mécanisme anti-angoreux : en inhibant les récepteurs bêta-adrénergiques cardiaques, le bisoprolol inhibe la réponse déclenchée par une activation sympathique, ce qui provoque une diminution de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection, et par conséquent la consommation d'oxygène du muscle cardiaque.

L'indication « insuffisance cardiaque » a été examinée dans l'étude CIBIS II qui a inclus au total 2647 patients : 83 % (n = 2202) étaient en classe III de la NYHA et 17 % (n = 445) en classe IV de la NYHA. Ils présentaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (fraction d'éjection 35 %, d'après l'échocardiographie). La mortalité totale a diminué de 17,3 % à 11,8 % (diminution relative de 34 %). On a constaté une réduction marquée de la fréquence des morts subites (3,6 % contre 6,3 %, diminution relative de 44 %), ainsi qu'une diminution du nombre des épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12 % contre 17,6 %, diminution relative de 36 %). Enfin, on a démontré une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA. Pendant l'instauration et la titration des doses de bisoprolol, des hospitalisations pour bradycardie (0,53 %), hypotension (0,23 %) ou décompensation aiguë (4,97 %) ont été observées, mais elles n'étaient pas plus fréquentes que dans le groupe placebo (0 %, 0,3 % et 6,74 %, respectivement). Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou invalidants pendant la durée totale de l'étude a été de 20 dans le groupe bisoprolol et de 15 dans le groupe placebo.

L'étude CIBIS III a inclus 1010 patients âgés de ?65 ans, atteints d'insuffisance cardiaque chronique légère à modérée (ICC de classe II ou III de la NYHA) et présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche ? 35 %, n'ayant reçu antérieurement aucun IEC, bêta-bloquants ou antagonistes de l'angiotensine. Les patients ont été traités par l'association de bisoprolol et d'énalapril pendant 6 à 24 mois après une période initiale de 6 mois sous monothérapie (bisoprolol ou énalapril).

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du bisoprolol est de 90 % environ après administration orale.

Distribution

La fixation du bisoprolol aux protéines plasmatiques est de 30 % environ. Le volume de distribution est de 3,5 l/kg.

Biotransformation et élimination

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

Le bisoprolol est éliminé par deux voies : 50 % sont transformés en métabolites inactifs dans le foie, puis excrétés par les reins. Les 50 % restants sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale.

Linéarité/non linéarité

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

Populations spéciales

Du fait de cette élimination équilibrée entre la voie rénale et la voie hépatique, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les insuffisants hépatiques ou rénaux. La pharmacocinétique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable et des troubles de la fonction rénale ou hépatique n'a pas été étudiée. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (classe III de la NYHA), les taux plasmatiques de bisoprolol sont plus élevés, et la demi-vie est prolongée par rapport aux volontaires sains. La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre est de 64 ± 21 ng/ml pour une dose quotidienne de 10 mg et la demi-vie est de 17 ± 5 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les êtres humains, sur la base des études classiques de pharmacologie, toxicité à doses répétées, génotoxicité ou carcinogénicité.

Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol a provoqué une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et perte de poids) et embryofœtale (fréquence accrue des avortements spontanés, poids de naissance réduit, retard de développement intra-utérin) à des doses élevées, mais il n'a pas entraîné d'effets tératogènes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E172).

Pelliculage :

OPADRY blanc (lactose monohydraté, hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E171)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes : 5 ans.

Flacons PEHD : 3 ans. Après 1ère ouverture : 6 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes : pas de précautions particulières de conservation.

Flacons PEHD : pas de précautions particulières de conservation. Après 1ère ouverture : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ou 10x30 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).

10, 20, 30, 50, 60, 100, 250 et 500 comprimés pelliculés sécables en flacons polyéthylène (PEHD).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour fractionner le comprimé pelliculé, il suffit de le placer sur une surface solide, en dirigeant la barre de cassure vers le haut, et d'exercer une légère pression avec le pouce.

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

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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 391 005 6 2 : 7 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).
- 34009 391 006 2 3 : 10 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).
- 34009 391 007 9 1 : 20 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).
- 34009 391 008 5 2 : 28 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).
- 34009 391 009 1 3 : 30 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).
- 34009 391 011 6 3 : 50 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).
- 34009 218 420 5 0 : 56 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).

- 34009 391 012 2 4 : 60 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).
- 34009 415 333 8 9 : 90 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).
- 34009 218 421 1 1 : 98 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).
- 34009 391 013 9 2 : 100 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).
- 34009 574 290 1 0 : 10x30 comprimés pelliculés sécables sous plaquette (OPA-Alu-PVC/Alu).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et en médecine interne.