ANSM - Mis à jour le : 18/11/2020

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CARDENSIEL 1,25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fumarate de bisoprolol..... 1,25 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, blanc, rond.

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 (IEC) et des diurétiques, et éventuellement, des digitaliques (pour de plus amples informations, voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement standard de l'insuffisance cardiaque chronique est composé d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ou 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 le 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.

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.

Posologie

Période de titration

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

La posologie doit être augmentée progressivement, comme suit :

- 1,25 mg une fois par jour pendant 1 semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ;

- 2,5 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ;

- 3,75 mg une fois par jour pendant une autre semaine ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ;

- 5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ;

- 7,5 mg une fois par jour pendant les 4 semaines suivantes ; si le médicament est bien toléré, augmenter à ;

- 10 mg une fois par jour en traitement d'entretien.

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

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

Modification du traitement

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

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

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

Si l'arrêt du traitement est envisagé, une réduction progressive de la dose est recommandée car une interruption soudaine pourrait entraîner une dégradation aiguë de l'état du patient.

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

Atteinte rénale ou hépatique

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

Aucune donnée n’étant disponible avec le bisoprolol en pédiatrie, son utilisation ne peut donc être recommandée chez les patients pédiatriques.

Mode d’administration

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

4.3. Contre-indications

Le bisoprolol est contre-indiqué chez les patients souffrant d’insuffisance cardiaque chronique dans les cas suivants :

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

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 spécifique.
En particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par le bisoprolol ne doit pas être interrompu brutalement, sauf indication formelle, car cela pourrait conduire à une aggravation transitoire de la pathologie cardiaque.
L’initiation et l’arrêt du traitement par le bisoprolol nécessitent une surveillance régulière.

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.

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

- bronchospasme (asthme, maladies obstructives des voies aériennes) ;
- diabète avec fluctuations importantes de la glycémie, les symptômes d’hypoglycémie pouvant être masqués ;
- jeûne strict ;
- traitement de désensibilisation en cours. Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et l’intensité des réactions anaphylactiques. Le traitement par l’adrénaline ne produit pas toujours l’effet thérapeutique attendu.
- bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré ;
- angor de Prinzmetal. Des cas de 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, notamment en début de traitement.
- anesthésie générale : chez les patients sous anesthésie générale, le béta-bloquant diminue l’incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l’induction de l’anesthésie, l’intubation et la période post-opératoire. Il est actuellement recommandé de poursuivre le traitement bêta-bloquant pendant la période de l’intervention chirurgicale. L’anesthésiste doit être prévenu de la prise du traitement bêta-bloquant du fait de son potentiel d’interactions avec d’autres médicaments, entraînant des brady-arythmies, une diminution de la tachycardie réflexe et de la capacité réflexe de compensation en cas de perte sanguine. Si l’arrêt du traitement par bêta-bloquant paraît nécessaire avant

l'intervention, l'arrêt devra être progressif, et terminé 48 heures avant l'anesthésie.

L'association du bisoprolol avec les antagonistes calciques du type verapamil ou diltiazem, avec les anti-arythmiques de classe I, et avec les anti-hypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (pour plus d'information, se référer à la rubrique 4.5).

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, Cardensiel 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.

Les patients ayant un psoriasis ou des antécédents de psoriasis ne doivent être traités par bêta-bloquants (dont le 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 le bisoprolol.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

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 intra-veineuse de verapamil chez les patients sous bêta-bloquants peut induire une hypotension sévère 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 inotropique négatif augmenté.

+ Anti-hypertenseurs d'action centrale comme la clonidine et d'autres médicaments (par exemple méthyldopa, moxonidine, 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 la conduction auriculo-ventriculaire peut être majoré.

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

Les effets généraux du bisoprolol peuvent être potentialisés.

+ Médicaments parasympathomimétiques

Le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie peuvent être augmentés.

+ Insuline et hypoglycémiants oraux

Augmentation de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des bêta-adrénorécepteurs est susceptible de masquer les signes d'hypoglycémie.

+ Anesthésiques

Diminution de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension (pour plus d'information sur l'anesthésie générale se référer également à la rubrique 4.4).

+ Digitaliques

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

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'action hypotensive du bisoprolol peut être diminuée.

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

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

Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs ? 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.

+ Anti-hypertenseurs, ou médicaments pouvant induire une hypotension (par exemple antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines)

Le risque d'hypotension peut être majoré.

Associations à prendre en compte

+ Méfloquine

Majoration du risque de bradycardie.

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

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

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 bêta-1 sélectifs.

Le bisoprolol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité. Si le traitement par le bisoprolol s'avère nécessaire, le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus, il faut envisager de mettre en route un autre traitement.

Le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent généralement dans les 3 premiers jours de la vie.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant l'administration du 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 cardiopathie ischémique, le bisoprolol n'a pas altéré les capacités de conduite. Cependant en raison de la variabilité inter-individuelle des réactions au médicament, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être modifiée. Cet effet doit être pris en compte notamment au début du traitement, en cas de modification du traitement ainsi qu'en cas d'association à l'alcool.

4.8. Effets indésirables

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

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (? 1/100 à 1/10)

Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)

Rare (? 1/10 000 à 1/1 000)

Très rare (1/10 000)

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

Affections cardiaques :

Très fréquent : bradycardie.

Fréquent : aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Peu fréquent : troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

Investigations :

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

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 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 de la peau et du tissu sous-cutané :

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

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

Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs :

Peu fréquent : faiblesse musculaire et crampes.

Affections vasculaires :

Fréquent : sensation de froid ou d’engourdissement dans les extrémités, hypotension.

Peu fréquent : hypotension orthostatique.

Troubles généraux :

Fréquent : asthénie, fatigue.

Affections hépatobiliaires :

Rare : hépatite.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Rare : troubles de l’érection.

Affections psychiatriques :

Peu fréquent : troubles du sommeil, dépression.

Rare : cauchemars, hallucinations.

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 cardiopathie ischémique, et se sont traduits par une bradycardie et/ou une hypotension. Tous les patients se sont rétablis. On observe de larges variations inter-individuelles de la sensibilité à une seule dose élevée de bisoprolol et les patients insuffisants cardiaques sont probablement très sensibles.

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

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

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

Bloc auriculo-ventriculaire (du 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, par I.V., 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 I.V. de glucose.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BETA-BLOQUANT SELECTIF, code ATC : C07AB07.

Mécanisme d'action

Le bisoprolol est un bêta-bloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs *-1, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Il ne présente qu'une affinité

faible pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux et pour les récepteurs bêta-2 intervenant dans la régulation métabolique. En conséquence, le bisoprolol ne modifie généralement pas la résistance des voies aériennes et n'a pas d'effets métaboliques liés à l'action sur les récepteurs bêta-2. La sélectivité bêta-1 du bisoprolol s'étend au-delà des doses thérapeutiques.

Efficacité et sécurité clinique

2 647 patients au total ont été inclus dans l'étude CIBIS II. 83 % (n = 2 202) étaient en classe III de la NYHA et 17 % (n = 445) en classe IV de la NYHA. Ils présentaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (fraction d'éjection * 35 %, sur la base de l'échocardiographie). La mortalité totale a diminué de 17,3 % à 11,8 % (diminution relative de 34 %).

Une baisse de la fréquence des morts subites (3,6 % par rapport à 6,3 %, diminution relative de 44 %) et une réduction des épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12 % par rapport à 17,6 %, diminution relative de 36 %) ont été observées.

Enfin, une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA a été observée.

Pendant la mise en route et la titration des doses de bisoprolol, des hospitalisations pour bradycardie (0,53 %), hypotension (0,23 %) ou décompensation aiguë (4,97 %) ont été observées, mais elles n'étaient pas plus fréquentes que dans le groupe placebo (0 %, 0,3 % et 6,74 % respectivement). Le nombre d'accidents vasculaires cérébraux fatals ou invalidants pendant la durée totale de l'étude a été de 20 dans le groupe bisoprolol et de 15 dans le groupe placebo.

L'étude CIBIS III a porté sur 1 010 patients âgés de 65 ans ou plus, 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 inhibiteur de l'enzyme de conversion, de bêta-bloquants ou d'antagonistes de l'angiotensine. Les patients ont été traités par l'association de bisoprolol et d'énalapril pendant 6 à 24 mois après un traitement initial de 6 mois par soit du bisoprolol, soit de l'énalapril.

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.

Le bisoprolol est également utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'angor.

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

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

Biotransformation et élimination

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. 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.

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 précliniques 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 du comprimé :

Silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, crospovidone, amidon de maïs prégélatinisé, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre.

Pelliculage :

Diméticone, talc, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), hypromellose.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pour les plaquettes (PVC/Aluminium) :

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

Pour les plaquettes (Aluminium/Aluminium) :

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 28, 30 et 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium ou Aluminium/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

MERCK SANTE
37 RUE SAINT-ROMAIN
69008 LYON

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

- 34009 353 535 1 1 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 352 968 1 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)
- 34009 352 969 8 6 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC / Aluminium)

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.