

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BISOPROLOL-GH 10 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bisoprolol fumarate..... 10 mg
Pour un comprimé pelliculé.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Comprimé pelliculé sécable, boîte de 30.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle.
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension artérielle

La posologie est de 1 comprimé à 10 mg par jour, de préférence le matin.

Cependant, dans quelques cas sévères, une posologie de 20 mg pourra être nécessaire.

En outre, un effet additif peut être obtenu par l'association avec les diurétiques.

- En cas d'insuffisance rénale:
 - En cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min.), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.
 - En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min.), le temps de demi-vie d'élimination n'est que modérément allongé. Dans ces conditions, il est recommandé de ne pas dépasser la posologie quotidienne de 10 mg de bisoprolol et éventuellement de la diviser par deux.

- En cas d'insuffisance hépatique, aucune modification de la posologie n'est nécessaire.

Prophylaxie des crises d'angor d'effort

La posologie est de 1 comprimé à 10 mg par jour, en une seule prise. Elle pourra être portée à 2 comprimés par jour si nécessaire.

Mode d'administration

Voie orale.

La prise d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du bisoprolol.

4.3. Contre-indications

- Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères,
- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,

- choc cardiogénique,
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,
- angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie),
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),
- bradycardie (< 45 - 50 battements par minute),
- phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères,
- phéochromocytome non traité,
- hypotension,
- hypersensibilité au bisoprolol ou à l'un des excipients,
- antécédent de réaction anaphylactique,
- association à la floctafénine et au sultopride.

Ce médicament est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en cas d'association avec les antagonistes du calcium, l'amiodarone.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Précautions d'emploi

Arrêt du traitement

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives

Les bêta-bloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un bêta-bloquant bêta 1 cardiosélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement.

En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêta-mimétiques.

Insuffisance cardiaque

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le bisoprolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50 - 55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Angor de Prinzmetal

Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêta-bloquant bêta - 1 cardiosélectif est possible, dans les formes mineures et associées, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Troubles artériels périphériques

Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), les bêta-bloquants peuvent entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêta-bloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.

Phéochromocytome

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

Insuffisance rénale sévère

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min., il peut être nécessaire d'adapter la posologie.

Sujet diabétique

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.

Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec la floctafénine ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu:
 - Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.
 - En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
 - Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose

Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

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

De nombreux antiarythmiques sont dépresseurs de l'automatisme, de la conduction et de la contractilité cardiaques. L'association d'antiarythmiques de classes différentes peut apporter un effet thérapeutique bénéfique mais s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique étroite et un contrôle de l'ECG.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnels, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques. L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculoventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Par ailleurs, comme les bêta-bloquants, de nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas des antiarythmiques de classe Ia (quinidiques, disopyramide), des bêtabloquants, de l'amiodarone et du sotalol pour les antiarythmiques de classe III, du diltiazem et du vérapamil pour les antiarythmiques de classe IV, et enfin des digitaliques, de la méfloquine et des anticholinestérasiques indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Associations contre-indiquées

+ Floctafénine

En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ Amiodarone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

+ Antagonistes du calcium : bépridil, diltiazem et vérapamil.

Troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets).

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. (L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants).

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal.

Informez l'anesthésiste de ce traitement.

+ Clonidine et autres antihypertenseurs centraux (alphaméthildopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine)

En cas d'arrêt brutal du traitement par antihypertenseur central, augmentation importante de la pression artérielle.

Éviter l'arrêt brutal du traitement par antihypertenseur central. Surveillance clinique.

+ Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride): antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide...) et de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide...), certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que: bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine,

terfénadine, astémizole, vincamine IV, spiramycine IV, moxifloxacin, halofantrine, pentamidine...

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémisants

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.

Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.

+ Anticholinestésiques (galantamine, donépézil, rivastigmine, tacrine, néostigmine, pyridostigmine, ambéonium...)

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

Surveillance clinique régulière.

+ Propafénone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Antagonistes du calcium : (dihydropyridines)

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif *in vitro* des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'ajouter aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Dipyridamole (voie I.V.)

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Méfloquine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

+ Neuroleptiques, antidépresseurs imipraminiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

+ Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine.

Majoration de l'effet antihypertenseur. Risque de d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine

Majoration de l'effet antihypertenseur.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire une hypoglycémie mais le plus souvent cette rémanence est sans conséquence clinique. Il peut, néanmoins, survenir par

réduction des réactions cardiovasculaires de compensation une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs, en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, les bêta-bloquants, dans les conditions normales d'utilisation, peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait.

Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué. En conséquence, et par mesure de précaution, il convient d'éviter l'allaitement au cours du traitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Au plan clinique :

Les plus fréquemment rapportés :

- asthénie,
- refroidissement des extrémités,
- bradycardie, sévère le cas échéant,
- troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements),
- impuissance,
- insomnies, cauchemars.

Beaucoup plus rarement :

- ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant,
- insuffisance cardiaque,
- chute tensionnelle,
- bronchospasme,
- hypoglycémie,
- syndrome de Raynaud,
- aggravation d'une claudication intermittente existante,
- diverses manifestations cutanées y compris éruptions psoriasiformes.

Au plan biologique :

On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

4.9. Surdosage

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration :

- d'atropine, 1 à 2 mg I.V.,
- de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivie, si nécessaire d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants:

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **BETA-BLOQUANT / SELECTIF**, Code ATC: **C07AB07**.

Le bisoprolol se caractérise par deux propriétés pharmacologiques :

- une activité bêta-bloquante β -1 cardiosélective,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale varie de 1 à 4 heures. La biodisponibilité est élevée : 88 %, avec un très faible effet de premier passage hépatique, et n'est pas modifiée par la prise alimentaire. La cinétique est linéaire pour des doses comprises entre 5 et 40 mg.

Distribution

Le bisoprolol est lié à 30 % aux protéines plasmatiques et le volume de distribution est élevé : environ 3 l/kg.

Métabolisme

Le bisoprolol est métabolisé pour 40 % dans le foie. Les métabolites formés sont inactifs.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 11 heures.

Les clairances rénale et hépatique sont à peu près équivalentes et la moitié de la dose administrée est retrouvée inchangée dans les urines.

Populations à risque

Insuffisant rénal sévère : la demi-vie d'élimination n'est que modérément allongée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, lauryl sulfate de sodium, croscarmellose, hydroxypropyl méthyl cellulose, talc, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, alcool isopropylique, chlorure de méthylène.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.

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

GENERIC HEALTHCARE PVT.LTD

Shivajinagar, Pune – 411005 INDIA

Tél : +91 20 – 30281700 / 30281701

Fax. + 91 20 25533211

E-mail : arb@gwi.co.in

INDE

8. LABORATOIRE FABRICANT :

GENERIC HEALTHCARE PVT.LTD

Shivajinagar, Pune – 411005 INDIA

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

Sans objet.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Médicament soumis à la prescription médicale. **Liste I**