

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT****BIBLOC® 10 mg comprimé pelliculé boîte de 30****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 10 mg de bisoprolol hémifumarate.

Noms des ingrédients	Unité Formule 10 mg
Ingrédient actif Bisoprolol fumarate*	10,00 mg
Autres ingrédients (noyau du comprimé) Phosphate de calcium hydrogène (anhydre) Cellulose microcristalline Amidon de maïs (prégélatinisé) Croscarmellose sodique Silice colloïdale anhydre, Stéarate de magnésium	 103,60 mg 40,00 mg 10,00 mg 3,40 mg 1,50 mg 1,50 mg
Poids total du noyau du comprimé	170,00 mg
Pelliculage avec « Opa Dry White » Lactose monohydraté Hypromellose Dioxyde de titane, E 171 Macrogol 4000 Oxyde ferreux jaune (E 172) Oxyde ferreux rouge (E172) (Eau, purifiée)*	 6,88 mg 2,48 mg 1,92 mg 1,80 mg 0,68 mg 0,12 mg 0,002 mg 63 µl
Poids total du pelliculage	7,002 mg
Poids total d'un comprimé pelliculé	177,002 mg

* N'est plus présent dans le produit fini

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de couleur abricot clair, rond et quadri sécable, gravé « BIS 10 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension

Traitement de l'angor (angine de poitrine)

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec fonction ventriculaire gauche systolique réduite en plus des IEC, et des diurétiques, et éventuellement des glycosides cardiaques (pour plus d'informations, voir rubrique 5.1).

Traitement du syndrome cardiaque hyperkinétique

Traitement des extrasystoles ventriculaires

4.2. Posologie et Méthode d'administration

Les consignes de sécurité présentées dans ce document se réfèrent aux indications qui suivent :

Traitement de l'hypertension et de l'angor

Adultes

La posologie initiale recommandée est de 5 mg par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 10 mg une fois par jour avec une dose maximale de 20 mg par jour.

Patients âgés

Il est recommandé de débiter avec la dose la plus faible possible.

La dose maximale recommandée est de 20 mg par jour.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable

Adultes

Le traitement standard de l'ICC consiste en un inhibiteur de l'ECA (ou un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'ECA), un bêtabloquant, des diurétiques et, le cas échéant, des glucosides cardiotoniques. Le patient doit être stable (sans insuffisance aiguë) lors de l'instauration du traitement par bisoprolol.

Il est préférable que le médecin traitant soit expérimenté dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

Phase de titration

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

Le traitement par bisoprolol doit être débuté par une augmentation progressive de la dose. On respectera 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 autre semaine, si cette dose est bien tolérée, augmenter à

- 3,75 mg une fois par jour pendant une autre semaine, 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 en traitement d'entretien
- Si une augmentation de dose n'est pas bien tolérée, le traitement peut être maintenu à une dose plus faible.

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

Durée du traitement

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

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. Chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique en particulier, le traitement ne doit pas être interrompu brutalement. Une réduction progressive de la dose quotidienne est recommandée.

Populations spéciales

Atteinte rénale ou hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est normalement requise chez les patients présentant des troubles légers à modérés de la fonction rénale ou hépatique. Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) la dose ne doit pas dépasser 10 mg une fois par jour.

L'expérience de l'utilisation de bisoprolol chez les patients dialysés est limitée; cependant, rien n'indique qu'il faille modifier la posologie.

Applicable que pour l'insuffisance cardiaque chronique

Il n'existe pas d'informations à propos de la pharmacocinétique du bisoprolol chez des patients

présentant une insuffisance cardiaque associée à des troubles de la fonction rénale ou hépatique. L'augmentation de la dose doit par conséquent être effectuée avec une extrême prudence dans cette population

Sujets âgés

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

Enfants

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

Administration :

Bibloc doit être pris le matin et peut être pris avec de la nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, sans être mastiqués.

4.3. Contre-indications

Le bisoprolol est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique présentant par ailleurs les problèmes suivants :

- insuffisance cardiaque aiguë, ou durant des épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope par voie intraveineuse
- choc cardiogénique
- bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré (non appareillés)
- maladie du sinus
- bloc sino-atrial
- bradycardie symptomatique
- hypotension artérielle symptomatique
- asthme sévère, ou broncho-pneumopathies chroniques obstructives dans leurs formes sévères
- troubles artériels périphériques occlusifs et phénomène de Raynaud dans leurs formes sévères
- phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4)
- acidose métabolique.

Le bisoprolol est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au bisoprolol ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Concernant uniquement l'insuffisance cardiaque chronique :

L'instauration du traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable par le bisoprolol requiert une phase de titration spéciale.

Concernant toutes les indications :

Chez les patients souffrant en particulier de cardiopathie ischémique, l'arrêt du traitement par le bisoprolol ne doit pas être effectué de façon soudaine sauf indication contraire, car cela pourrait conduire à une aggravation passagère de la cardiopathie.

Précautions d'emploi

Concernant uniquement l'insuffisance cardiaque chronique :

L'instauration du traitement par le bisoprolol doit être accompagnée d'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.

Concernant toutes les indications :

Bibloc doit être utilisé avec prudence en cas de :

- 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 c'est le cas avec d'autres bêtabloquants, le bisoprolol peut augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques. Un traitement par épinéphrine peut ne pas toujours donner le résultat thérapeutique escompté.
- bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} 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 majoration des symptômes peut être observée, notamment en début de traitement.
- les patients souffrant de psoriasis ou ayant des antécédents de psoriasis ne doivent prendre des bêta-bloquant qu'après une évaluation soigneuse des bénéfices et des risques d'un tel traitement.
- le traitement par le bisoprolol peut masquer les symptômes d'une thyrotoxicose.
- chez les patients souffrant d'un phéochromocytome, le bisoprolol ne doit pas être administré avant le traitement alpha-bloquant.

- Anesthésie générale : Chez les patients sous anesthésie générale, un bêtabloquant réduit l'incidence des arythmies et des ischémies myocardiques pendant l'induction de l'anesthésie, l'intubation et la période postopératoire. Il est actuellement recommandé de maintenir le traitement bêtabloquant pendant la phase péri-opératoire. L'anesthésiste doit être prévenu de l'utilisation d'un bêtabloquant en raison des interactions potentielles avec d'autres médicaments entraînant des bradyarythmies, une diminution de la tachycardie réflexe et de la capacité réflexe à compenser une perte de sang. Si l'arrêt du traitement par bêtabloquant est jugé nécessaire avant l'opération chirurgicale, celui-ci se fera progressivement et sera terminé 48 heures environ avant l'anesthésie.
- bronchospasme (asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD)). Même si les bêtabloquants cardiosélectifs (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 très impérieuses. Dans ces situations, ce médicament peut être utilisé avec la prudence nécessaire. Chez les patients ayant des bronchopneumopathies 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 obstructives chroniques susceptibles d'induire des symptômes, un traitement bronchodilatateur concomitant doit être administré. Dans des cas isolés, une augmentation de la résistance des voies respiratoires peut se produire chez les patients asthmatiques, ce qui explique pourquoi la dose des b2-stimulants devra éventuellement être augmentée.

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 contre-indiquées

Concernant uniquement l'insuffisance cardiaque chronique :

+ Médicaments antiarythmiques de classe I

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

Concernant toutes les indications :

+ Antagonistes calciques du type vérapamil et dans une moindre mesure du type diltiazem

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

+ Médicaments antihypertenseurs à action centrale

Utilisation simultanée des agents antihypertenseurs à action centrale peut entraîner une diminution de la fréquence et du débit cardiaque, et une 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

Concernant uniquement l'hypertension ou l'angor :

+ Médicaments antiarythmiques de classe I (ex. quinidine, disopyramide, lidocaine, phénytoïne, flecainide, propafenone)

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

Concernant toutes les indications :

+ Antagonistes calciques du type dihydropyridine (tel que felodipine et 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.

Agents antiarythmiques de Classe-III (ex. amiodarone)

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

+ Médicaments parasympathomimétiques

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

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

Les effets généraux du bisoprolol peuvent être potentialisés.

+ Insuline et hypoglycémiantes oraux

Majoration 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.

+ 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

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

+ Médicaments sympathomimétiques qui activent les récepteurs α - et β -adrénergiques

Sympathicomimétiques qui activent à la fois les récepteurs adrénergiques β et α (par ex. noradrénaline, adrénaline): leur combinaison au bisoprolol peut démasquer les effets vasoconstricteurs de ces agents médiés par des récepteurs α -adrénergiques, induisant une augmentation de la pression artérielle et exacerbant une claudication intermittente. Ce type d'interaction est généralement plus susceptible de se produire avec des β -bloquants non sélectifs.

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs et d'autres médicaments susceptibles d'abaisser la tension artérielle (tels que des antidépresseurs tricycliques, des barbituriques, des phénothiazines) peut accroître le risque d'hypotension

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. 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 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. Dès lors, l'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par bisoprolol.

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

Dans une étude chez des patients atteints de coronopathie, le bisoprolol n'a pas altéré la capacité à conduire des véhicules. Il se peut toutefois que, en raison des variations individuelles des réactions au médicament, la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines puisse être entravée. Cet élément doit être pris en compte, notamment en début de traitement, en cas de changement du médicament ou lorsque l'on consomme simultanément de l'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence suivant :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ jusqu'à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ jusqu'à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Troubles psychiatriques

Peu fréquent : dépression, troubles du sommeil

Rare: cauchemars, hallucinations.

Troubles du système nerveux

Fréquent: vertiges*, céphalées*.

Rare: syncope.

Troubles oculaires

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

Très rare: conjonctivite.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Rare: troubles de l'audition

Troubles cardiaques

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

Fréquent: aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique.

Peu fréquent: troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, 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.

Très rare: douleurs thoraciques.

Troubles vasculaires

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

Peu fréquent: hypotension orthostatique.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

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

Rare: rhinite allergique.

Troubles gastro-intestinaux

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

Troubles hépatobiliaires

Rare: hépatite

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Rare: réactions d'hypersensibilité (prurit, flush, rash).

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

Troubles musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent: faiblesse musculaire et crampes.

Troubles des organes de reproduction et du sein:

Rare: impuissance.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: fatigue*, asthénie (chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique)

Peu fréquent: asthénie (chez les patients souffrant d'hypertension ou d'angor).

Investigations

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

*Ces symptômes surviennent particulièrement en début de traitement chez les patients souffrant d'hypertension ou d'angor. Ils sont généralement d'intensité légère et disparaissent habituellement au bout de 1-2 semaines.

4.9. Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage (par exemple dose journalière de 15 mg au lieu de 7,5 mg) BAV de troisième degré, bradycardie, et 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.

Management

En cas de surdosage, le traitement par 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 qu'isoprénaline, médicaments bêta-2 sympathomimétiques et/ou aminophylline.

Hypoglycémie : administration I.V. de glucose.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, sélectifs

Code ATC : C07 AB07

Mécanisme d'action

Le bisoprolol est un bêta-bloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs β -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.

Le bisoprolol est utilisé pour le traitement de l'hypertension et de l'angor. Comme pour les autres bêta1-bloquants, le mode d'action du médicament dans l'hypertension n'est pas actuellement élucidé. On sait cependant que le bisoprolol réduit considérablement l'activité de la rénine plasmatique.

Mécanisme d'action anti angineux : en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques cardiaques, le bisoprolol inhibe la réponse à l'activation sympathique. Ceci entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et de la contractilité, ce qui réduit la demande en oxygène du muscle cardiaque.

L'indication « insuffisance cardiaque » a été examinée dans l'étude CIBIS II. 2 647 patients au total ont été inclus. 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 %, 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 1010 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 $\leq 35\%$, n'ayant reçu antérieurement aucun IEC, de bêtabloquants 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.

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 et distribution

La biodisponibilité du bisoprolol est de 90 % environ après administration orale. La fixation du bisoprolol aux protéines plasmatiques est de 30 % environ. Le volume de distribution est de 3,5 l/kg. 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.

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. 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.

Linéarité/ Non-linéarité

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

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

Phosphate de calcium hydrogène
Cellulose microcristalline
Sodium de croscarmellose
Hypromellose
Monohydrate de lactose
Macrogol 4000
Stéarate de magnésium (Ph. Eur.)
Amidon de maïs
Dioxyde de silicium hautement dispersé
Colorants :
Hydroxyde et oxyde de fer (III) (E 172)
Dioxyde de titane (E 171)

Note pour les diabétiques

1 comprimé pelliculé contient moins de 0,01 BE.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 30 comprimés pelliculés (Al/Al)

6.6 Conditions de prescription et de délivrance

Médicament soumis à la prescription médicale

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

SANDOZ GmbH,
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Autriche

8. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

SALUTAS PHARMA GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Allemagne
Ou

LEK S.A
16, Podlipie Str.
95-010 Stryków
Pologne

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mai 2020, selon le CDS version 04 du 26 Mai 2020.

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Uniquement sur ordonnance