

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DETENSIEL 10 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fumarate de bisoprolol10 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés sécables.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes : Dans les deux indications, la posologie habituelle est de un comprimé de DETENSIEL 10 mg une fois par jour. Dans certains cas sévères, la dose peut être augmentée à 20 mg une fois par jour.

La posologie maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Dans tous les cas, la posologie doit être adaptée individuellement, en fonction notamment de la fréquence cardiaque et de la réponse au traitement.

Durée du traitement

Le traitement par DETENSIEL est généralement un traitement au long cours.

Le traitement par DETENSIEL ne doit pas être arrêté brusquement car cela pourrait entraîner une aggravation transitoire de la pathologie. Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique en particulier, le traitement ne doit pas être arrêté brusquement. Il est recommandé de réduire progressivement la posologie.

Populations spéciales

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Aucune adaptation posologique n'est généralement nécessaire chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou rénale de sévérité légère à modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) et chez les patients présentant des troubles sévères de la fonction hépatique, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 10 mg de fumarate de bisoprolol par jour.

L'expérience du bisoprolol chez les patients sous dialyse rénale est limitée ; il n'y a toutefois pas d'éléments indiquant qu'il est nécessaire de modifier la posologie.

Sujets âgés

Le traitement doit être initié avec des faibles doses (5mg) et sous surveillance étroite.

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 DETENSIEL 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

DETENSIEL est contre-indiqué dans les cas suivants :

- insuffisance cardiaque aigüe ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope par intraveineuse,
- choc cardiogénique,
- blocs auriculo-ventriculaires des second ou troisième degrés non appareillés,
- maladie du sinus,
- bloc sino-auriculaire,
- bradycardie symptomatique (< 45-50 battements par minute),
- hypotension symptomatique (pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg),
- asthme sévère,
- troubles artériels périphériques occlusifs et syndrome de Raynaud dans leurs formes sévères,
- phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4),
- acidose métabolique.

DETENSIEL est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au bisoprolol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Plus particulièrement chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, le traitement par DETENSIEL ne doit pas être arrêté brusquement sauf en cas de nécessité absolue, car cela pourrait entraîner une aggravation transitoire de l'affection cardiaque (voir rubrique 4.2).

DETENSIEL doit être utilisé avec prudence dans les cas suivants :

- hypertension ou angor accompagnés d'une insuffisance cardiaque,
- diabète avec fluctuations importantes de la glycémie, car les symptômes d'hypoglycémie (par exemple tachycardie, palpitations ou hypersudation) peuvent 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. Le traitement par l'épinéphrine ne produit pas toujours l'effet thérapeutique attendu,
- bloc auriculo-ventriculaire de premier 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 se produire, notamment en début de traitement.

Chez les patients présentant un psoriasis ou ayant des antécédents de psoriasis, les bêtabloquants (bisoprolol par exemple) ne doivent être administrés qu'après avoir évalué soigneusement les bénéfices et les risques.

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

Chez les patients présentant un phéochromocytome, DETENSIEL ne doit être administré qu'après le traitement par un alpha-bloquant.

Chez les patients sous anesthésie générale, le bêtabloquant diminue 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 poursuivre le traitement bêtabloquant pendant la période péri-opératoire.

L'anesthésiste doit être informé du traitement bêtabloquant du fait du 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 de sang. Si l'arrêt du traitement bêta-bloquant est jugé nécessaire avant l'intervention, il devra se faire progressivement et être terminé 48 heures environ avant l'anesthésie.

Bien que les bêtabloquants cardiosélectifs (bêta 1) puissent avoir moins d'effet sur la fonction pulmonaire que les bêtabloquants non-sélectifs, il faudrait, comme avec tout bêtabloquant, éviter leur utilisation chez les patients ayant une maladie obstructive des voies respiratoires sauf si des raisons médicales impératives le justifient. Si tel est le cas, DETENSIEL doit être utilisé avec prudence. Dans l'asthme ou les autres broncho-pneumopathies chroniques obstructives qui peuvent être symptomatiques, l'administration concomitante d'un traitement bronchodilatateur est recommandée. Une augmentation de la résistance des voies aériennes peut parfois se produire chez les patients asthmatiques et nécessiter par conséquent une augmentation de la dose de bêta-2 stimulants.

L'association du bisoprolol avec les antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, et avec les antihypertenseurs d'action centrale n'est en général pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

Médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine, des anticholinestérasiques... etc.

Antiarythmiques

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 donnant des torsades de pointes (amiodarone, disopyramide, quinidines, sotalol...) est contre-indiquée.

L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, 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 auriculo-ventriculaire est délicate et nécessite une surveillance clinique et un contrôle de l'ECG.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Inhibiteurs calciques de type verapamil et, dans une moindre mesure, de type diltiazem

Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de verapamil chez les patients traités par bêtabloquants peut induire une hypotension sévère et un bloc auriculo-ventriculaire.

+ Antihypertenseurs d'action centrale (par exemple clonidine, méthyl dopa, monoxidine, rilménidine)

L'administration concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale peut entraîner une diminution de la fréquence et du débit cardiaques et une vasodilatation. L'arrêt brutal du traitement peut augmenter le risque « d'hypertension rebond ».

+ Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêta-bloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergique. Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antiarythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone)

Risque de potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire et d'augmentation de l'effet inotrope négatif.

+ Inhibiteurs calciques de type dihydropyridine (par exemple nifédipine)

Le risque d'hypotension peut être majoré en cas d'administration concomitante et un risque accru de détérioration plus sévère de la fonction ventriculaire chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ne peut pas être exclu.

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

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

+ Médicaments parasymphomimétiques

Le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie peuvent être majorés en cas d'administration concomitante.

+ Les bêta-bloquants topiques (par exemple les collyres pour le traitement d'un glaucome)

Peuvent potentialiser les effets systémiques du bisoprolol.

+ Insuline et antidiabétiques oraux

Majoration de l'effet hypoglycémiant. L'inhibition 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 rubrique 4.4).

+ Digitaliques

Augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire et par conséquent diminution de la fréquence cardiaque

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS peuvent diminuer l'effet hypotenseur du bisoprolol.

+ Bêta-symphomimétiques (par exemple isoprénaline, dobutamine)

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

+ Sympathomimétiques qui activent à la fois les récepteurs bêta et alpha-adrénergiques

L'association avec le bisoprolol peut entraîner une hypertension. Ces interactions sont considérées comme plus susceptibles de se produire avec les bêtabloquants non sélectifs.

Le risque d'hypotension peut être majoré en cas d'administration concomitante avec des anti-hypertenseurs ou avec d'autres médicaments susceptibles de faire baisser la pression artérielle (par exemple antidépresseurs tricycliques, barbituriques phénothiazines).

Associations à prendre en compte

+ Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (à l'exception des IMAO-B)

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

+ Méfloquine

Majoration du risque de bradycardie.

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 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

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du bisoprolol dans le lait maternel humain ou sur l'innocuité de l'exposition au bisoprolol chez le nourrisson. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant l'administration du bisoprolol.

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

Dans une étude menée chez des patients coronariens, le bisoprolol n'a pas eu d'effets sur l'aptitude à conduire. Cependant, en raison de la variabilité interindividuelle des réactions au médicament, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée. Cet effet doit être pris en compte, notamment en début de traitement, en cas de modification du traitement ainsi qu'en cas d'association avec l'alcool.

4.8. Effets indésirables

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

Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$), peu fréquents ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$), rares ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$), très rares ($\leq 0,01\%$).

Affections cardiaques

Peu fréquents : troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante, bradycardie.

Investigations

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

Affections du système nerveux

Fréquent : étourdissements*, 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 du médiastin

Peu fréquents : bronchospasme chez les patients avec antécédents d'asthme ou de troubles obstructifs des voies aériennes.

Rare : rhinite allergique.

Affections gastro-intestinales

Fréquents : troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, constipation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rares : réactions d'hypersensibilité telles que prurit, bouffées vasomotrices, 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 systémiques

Peu fréquent : faiblesse musculaire, crampes.

Affections vasculaires

Fréquents : sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités, hypotension en particulier chez les patients avec insuffisance cardiaque.

Troubles généraux

Fréquents : fatigue*

Peu fréquent : asthénie.

Affections hépatobiliaires

Rare : hépatite.

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : troubles de l'érection.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : dépression, trouble du sommeil.

Rare : cauchemars, hallucinations.

* Ces symptômes apparaissent notamment en début de traitement. Ils sont généralement bénins et disparaissent habituellement en une à deux semaines.

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.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les signes les plus fréquents prévisibles en cas de surdosage par un bêta-bloquant sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme, insuffisance cardiaque aiguë et hypoglycémie.

Il y a peu d'expérience du surdosage avec le bisoprolol, seuls quelques cas ont été rapportés. Bradycardie et/ou une hypotension ont été notés. Tous les patients se sont rétablis. Il existe une grande variabilité interindividuelle de la sensibilité à une seule dose élevée de bisoprolol et les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont probablement très sensibles.

Prise en charge

En général, si un surdosage survient, l'arrêt du traitement par le bisoprolol et un traitement symptomatique sont recommandés.

Sur la base des actions pharmacologiques attendues et des recommandations pour les autres bêtabloquants, les mesures générales suivantes peuvent être prises en considération lorsque cliniquement justifiées.

Bradycardie : administration d'atropine, par voie intraveineuse. 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 de remplissage et des vasopresseurs doivent être administrés. Le glucagon par voie intraveineuse peut être utile.

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

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

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

Hypoglycémie : administration intraveineuse de glucose.

Des données limitées suggèrent que bisoprolol n'est pas dialysable.

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 (voir « Grossesse »).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Le bisoprolol est un inhibiteur sélectif des récepteurs bêta-1-adrénergiques, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane significatif.

Il n'a qu'une affinité faible pour les récepteurs bêta-2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux ainsi que pour les récepteurs bêta-2 impliqués dans la régulation métabolique. Par conséquent, le bisoprolol n'est généralement pas susceptible de modifier la résistance des voies aériennes et les effets métaboliques induits par les récepteurs bêta-2. Sa sélectivité pour les récepteurs bêta-1 s'étend au-delà de l'intervalle des doses thérapeutiques.

L'effet maximal du bisoprolol est observé 3 à 4 heures après une administration orale. La demi-vie d'élimination plasmatique de 10 à 12 heures permet un effet thérapeutique pendant 24 heures après une seule prise quotidienne.

L'effet antihypertenseur maximal du bisoprolol est généralement atteint après deux semaines.

Lors d'une administration aiguë chez des patients présentant 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 traitement chronique, les résistances périphériques initialement élevées diminuent. La diminution de l'activité rénine plasmatique est proposée notamment comme mécanisme d'action sous-tendant l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants.

Le bisoprolol diminue la réponse sympatho-adrénergique à l'exercice par inhibition des récepteurs bêta cardiaques. Cela entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et de la contractilité et donc une réduction de la consommation d'oxygène myocardique, ce qui est l'effet souhaité dans l'angor accompagné d'une cardiopathie ischémique sous-jacente.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le bisoprolol est presque complètement (à plus de 90 %) absorbé au niveau des voies gastro-intestinales et du fait de son faible métabolisme de premier passage d'environ 10 %, sa biodisponibilité absolue est de l'ordre de 90 % après administration orale.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

Le bisoprolol est éliminé par deux voies également efficaces : 50 % sont transformés en métabolites inactifs dans le foie, qui sont excrétés par les reins. Les 50 % restant sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale. Par conséquent, il n'est généralement pas nécessaire d'adapter la posologie de DETENSIEL chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou rénale de sévérité légère à modérée.

La clairance totale est d'environ 15l/h. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 à 12 heures.

Linéarité

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie ou de toxicologie en administration unique et répétée, génotoxicité/mutagenicité ou cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Reproduction

Dans les études de toxicologie de la reproduction, le bisoprolol n'a pas eu d'effets sur la fertilité ou sur les fonctions reproductrices en général.

Comme les autres bêta-bloquants, le bisoprolol a induit une toxicité maternelle (diminution de la prise alimentaire et diminution de la prise de poids) et embryo-foetale (incidence accrue d'avortements spontanés, diminution du poids de naissance, retard de développement physique) à des doses élevées, mais il n'a pas eu d'effets tératogènes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Amidon de maïs, hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, crospovidone, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage :

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, diméticone, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer brun.

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.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30 ou 50 ou 90 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/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 SAS

37, RUE SAINT-ROMAIN
69008 LYON

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

