



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

bisoprolol hémifumarate

DETENSIEL 10 mg, comprimé pelliculé sécable

Boite de 30 comprimés (CIP : 3400935881755)

Boite de 60 comprimés (CIP : 3400937224550)

Laboratoire MERCK SANTE SAS

Code ATC	C07AB07 (Bêtabloquant sélectif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Hypertension artérielle. Prophylaxie des crises d'angor d'effort. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale d'AMM (procédure nationale) : 12/05/1986 Rectificatif d'AMM du 08 avril 2013 (cf. paragraphe 04.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C07 Médicaments en cardiologie C07A Béta-bloquants C07AB Béta-bloquants sélectifs C07AB07 bisoprolol

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 8 août 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 9 mars 2011, la Commission a considéré que le SMR de DETENSIEL 10 mg était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

«Hypertension artérielle et prophylaxie des crises d'angor d'effort. »

03.2 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

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 d'hémifumarate 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 (5 mg) 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. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 01/10/2010 au 30/09/2015).

Pour la période du 01 octobre 2010 au 30 septembre 2015, l'exposition totale estimée au bisoprolol fumarate a été de 40 508 409 patients-années. Au cours de cette période, 5 783 événements indésirables médicalement confirmés ont été notifiés dont 2 740 ont été considérées comme graves.

L'analyse cumulée de ces données n'a pas montré de changement dans le profil de tolérance du bisoprolol fumarate.

DETENSIEL 10 mg fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). Dans ce cadre, les risques importants identifiés sont :

- Bradycardie ;
- Troubles de la conduction auriculo ventriculaire ;
- Aggravation de l'insuffisance cardiaque préexistante ;
- Bronchospasmes (dans le cas d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive).

Et, les risques importants potentiels identifiés sont:

- Insuffisance rénale ;
- Réactions toxidermiques ;
- Hépatotoxicité ;
- Fibroses (dont maladie de La Peyronie, fibrose pulmonaire et fibrose rétropéritonéale) et pneumopathie interstitielle.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées le 08 avril 2013, elles concernent (voir Annexe 1.) :

- Section 4.2 Posologies et mode d'administration,
- Section 4.3 Contre-indications : ajout de « acidose métabolique »,
- Section 4.4 Mise en garde et précautions particulières d'emploi,
- Section 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions,
- Section 4.6 Grossesse et allaitement,
- Section 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines,
- Section 4.8 Effets indésirables,
- Section 4.9 Surdosage,
- Section 5.1 Propriétés pharmacodynamiques,
- Section 5.2 Propriétés pharmacocinétiques,
- Section 5.3 Données de sécurité préclinique.

▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation et de prescription

Selon les données de prescription issues IMS EPPM (cumul printemps 2015), 521 189 prescriptions de DETENSIEL ont été recensées.

Selon les données de ventes GERS ville, 258 137 boîtes de DETENSIEL ont été vendues en 2015.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{1,2} et l'angor^{3,4} ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 mars 2011, la place de DETENSIEL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. "Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document". *Journal of Hypertension* 2009 ;27:2121-58.

² Joint ESC Guidelines. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. *Eur Heart J*, doi:10.1093/eurheartj/ehs092.

³ Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct 2;34(38):2949–3003.

⁴ National Clinical Guidelines Centre. *Stable Angina : FULL guideline draft (May 2011)*. NICE Guidance.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 mars 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Hypertension artérielle

- ▶ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▶ La spécialité DETENSIEL 10 mg entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Selon les recommandations de la SFHTA 2013⁵, « les bêtabloquants apparaissent moins efficaces que les autres classes pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux » ; ainsi, ils devront être proposés en deuxième intention chez les patients hypertendus en prévention primaire. Chez les patients en prévention secondaire, les bêtabloquants restent des médicaments de première intention, notamment chez les patients coronariens, dans l'attente de nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'hypertension artérielle.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les bêtabloquants.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DETENSIEL reste important dans cette indication.

5.1.2 Prophylaxie des crises d'angor d'effort

- ▶ L'angor chronique stable est l'expression d'une cardiopathie ischémique. Il s'agit d'une affection fréquente et grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▶ La spécialité DETENSIEL 10 mg constitue un traitement à visée symptomatique ayant comme objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences des crises angineuses.
- ▶ Son rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▶ Cette spécialité constitue un traitement médicamenteux de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DETENSIEL reste important dans cette indication.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, les posologies et les durées de traitement.

⁵ Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations de la Société Française d'HTA, janvier 2013.
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 5/21
Avis 1

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.2 Posologies et mode d'administration</p>	<p><u>Posologie</u></p> <p><i><u>Hypertension artérielle</u></i></p> <p>La posologie usuelle est de 1 comprimé à 10 mg par jour, de préférence le matin.</p> <p>Cependant, dans quelques cas sévères, une posologie de 20 mg pourra être nécessaire.</p> <p>En outre, un effet additif peut être obtenu par l'association avec les diurétiques.</p> <p>En cas d'insuffisance rénale :</p> <p>En cas d'insuffisance rénale <u>légère ou modérée</u> (clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min.), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.</p> <p>En cas d'insuffisance rénale <u>sévère</u> (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.</p> <p>En cas d'insuffisance hépatique, aucune modification de la posologie n'est nécessaire.</p> <p><i><u>Prophylaxie des crises d'angor d'effort</u></i></p> <p>La posologie usuelle est de 1 comprimé à 10 mg par jour, en une seule prise. Elle pourra être portée à 2 comprimés par jour si nécessaire.</p>	<p><u>Adultes</u> : 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.</p> <p>La posologie maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour.</p> <p>Dans tous les cas, la posologie doit être adaptée individuellement, en fonction notamment de la fréquence cardiaque et de la réponse au traitement.</p> <p><u>Durée du traitement</u></p> <p>Le traitement par DETENSIEL est généralement un traitement au long cours.</p> <p>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.</p> <p><u>Populations spéciales</u></p> <p><i><u>Insuffisance rénale ou hépatique</u></i></p> <p>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 d'hémifumarate de bisoprolol par jour.</p> <p>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.</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.2 Posologies et mode d'administration</p>	<p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Voie orale.</p> <p>La prise d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du bisoprolol.</p>	<p><u>Sujets âgés</u></p> <p>Le traitement doit être initié avec des faibles doses (5mg) et sous surveillance étroite.</p> <p><u>Enfants</u></p> <p>Aucune donnée n'étant disponible avec le bisoprolol en pédiatrie, son utilisation ne peut donc être recommandée chez les enfants.</p> <p><u>Mode d'Administration</u></p> <p>Voie orale.</p> <p>La prise d'aliments n'affecte pas la biodisponibilité du bisoprolol.</p> <p>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.</p>
<p>4.3 Contre-indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> • asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères, • insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement, <ul style="list-style-type: none"> • 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), <ul style="list-style-type: none"> • bradycardie (< 45-50 battements par minute), • phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, dans leurs formes sévères, <ul style="list-style-type: none"> • phéochromocytome non traité, • hypotension, • hypersensibilité au bisoprolol ou à l'un des excipients, <ul style="list-style-type: none"> • antécédent de réaction anaphylactique, • association à la floctafénine et au sultopride (<u>voir rubrique 4.5</u>) 	<p>DETENSIEL est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance cardiaque aigüe ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope par intraveineuse, <ul style="list-style-type: none"> • choc cardiogénique, • blocs auriculo-ventriculaires des second ou troisième degrés non appareillés, • angor de Prinzmetal (dans les formes pures et en monothérapie), <ul style="list-style-type: none"> • maladie du sinus (y compris), • bloc sino-auriculaire, • bradycardie (< 45-50 battements par minute), • hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg), • asthme sévère ou broncho-pneumopathies chroniques obstructives, dans leurs formes sévères, <ul style="list-style-type: none"> • phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques occlusifs et syndrome de Raynaud dans leurs formes sévères,

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.3 Contre-indications</p>	<p>Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en cas d'association avec les antagonistes du calcium, l'amiodarone (voir rubrique 4.5).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4), <ul style="list-style-type: none"> • acidose métabolique. • antécédent de réaction anaphylactique, • association à la floctafénine et au sultopride (voir rubrique 4.5) <p>Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en cas d'association avec les antagonistes du calcium, l'amiodarone (voir rubrique 4.5).</p> <p>DETENSIEL est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au bisoprolol ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).</p>
<p>4.4 Mise en garde et précautions particulières d'emploi</p>	<p>Mises en garde</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>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.</p> </div> <p>Précautions d'emploi</p> <p><i>Arrêt du traitement</i></p> <p>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.</p> <p><i>Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives</i></p> <p>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.</p> <p>En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des</p>	<p>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)</p> <p>DETENSIEL doit être utilisé avec prudence dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, <ul style="list-style-type: none"> • 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, <ul style="list-style-type: none"> • bloc auriculo-ventriculaire de premier degré, • angor de Prinzmetal, • troubles artériels périphériques occlusifs. Une aggravation des symptômes peut se produire, notamment en début de traitement.

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.4 Mise en garde et précautions particulières d'emploi</p>	<p>bronchodilatateurs bêta-mimétiques.</p> <p><u>Insuffisance cardiaque</u></p> <p>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.</p> <p><u>Bradycardie</u></p> <p>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.</p> <p><u>Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré</u></p> <p>Etant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.</p> <p><u>Angor de Prinzmetal</u></p> <p>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.</p> <p><u>Troubles artériels périphériques</u></p> <p>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.</p> <p><u>Phéochromocytome</u></p> <p>L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.</p>	<p>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.</p> <p>Les symptômes de thyrotoxicose peuvent être masqués lors du traitement par DETENSIEL.</p> <p>Chez les patients présentant un phéochromocytome, DETENSIEL ne doit être administré qu'après le traitement par un alpha-bloquant.</p> <p>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 décompensation 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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p><u>Sportifs</u></p> <p>L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.4 Mise en garde et précautions particulières d'emploi</p>	<p><u>Sujet âgé</u></p> <p>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.</p> <p><u>Insuffisance rénale sévère</u></p> <p>Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min., il peut être nécessaire d'adapter la posologie (voir rubrique 4.2)</p> <p><u>Sujet diabétique</u></p> <p>Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.</p> <p>Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.</p> <p><u>Psoriasis</u></p> <p>Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.</p> <p><u>Réactions allergiques</u></p> <p>Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec la floctafénine (voir rubrique 4.5) 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.</p> <p><u>Anesthésie générale</u></p> <p>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.</p> <p>Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48</p>	<p>contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.4 Mise en garde et précautions particulières d'emploi</p>	<p>heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.</p> <p>Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Le risque anaphylactique devra être pris en compte.</p> <p><u>Thyrotoxicose</u></p> <p>Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.</p> <p><u>Sportifs</u></p> <p>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.</p>	
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>Floctafénine</p> <p>En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.</p> <p>Sultopride</p> <p>Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive), par addition des effets bradycardisants.</p>	<p><u>Médicaments bradycardisants</u></p> <p>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.</p> <p><u>Antiarythmiques</u></p> <p>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</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>Amiodarone</p> <p>Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).</p>	<p>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.</p> <p>L'association d'antiarythmiques de même classe est déconseillée, sauf cas exceptionnel, en raison du risque accru d'effets indésirables cardiaques.</p> <p>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.</p> <p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p>Inhibiteurs calciques de type verapamil et, dans une moindre mesure, de type diltiazem</p> <p>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.</p> <p>Antihypertenseurs d'action centrale (par exemple clonidine, méthildopa, monoxidine, rilménidine)</p> <p>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 ».</p> <p>Fingolimod</p> <p>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.</p> <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>+ Antiarythmiques de classe I (par exemple quinidine,</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u></p> <p>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. Informer l'anesthésiste de ce traitement.</p> <p>Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil) Troubles de l'automatisme (bradycardie, arrêt sinusal) et troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets).</p> <p>Antiarythmiques (propafénone et classe Ia : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance attentive clinique et électrocardiographique.</p> <p>Baclofène Majoration de l'effet antihypertenseur Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.</p> <p>Insuline, sulfamides hypoglycémiant Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.</p> <p>Lidocaïne <i>Décrit pour le propranolol, le métoprolol, le nadolol.</i> Augmentation des taux plasmatiques de lidocaïne avec majoration possible des effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution du métabolisme hépatique de la</p>	<p>disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flécaïnide, propafénone)</p> <p>Risque de potentialisation de l'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire et d'augmentation de l'effet inotrope négatif.</p> <p>+ Inhibiteurs calciques de type dihydropyridine (par exemple nifédipine)</p> <p>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.</p> <p>+ Anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone) L'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé.</p> <p>+ Médicaments parasymphomimétiques Le temps de conduction auriculo-ventriculaire et le risque de bradycardie peuvent être majorés en cas d'administration concomitante.</p> <p>+ Les bêta-bloquants topiques (par exemple les collyres pour le traitement d'un glaucome)</p> <p>Peuvent potentialiser les effets systémiques du bisoprolol.</p> <p>+ Insuline et antidiabétiques oraux Majoration de l'effet hypoglycémiant. L'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques peut masquer les symptômes d'hypoglycémie.</p> <p>+ Anesthésiques Diminution de la tachycardie réflexe et augmentation du risque d'hypotension (pour plus d'informations sur l'anesthésie générale, voir rubrique 4.4).</p> <p>+ Digitaliques Augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire et par</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>lidocaïne).</p> <p>Adapter la posologie de la lidocaïne. Surveillance clinique, électrocardiographique et, éventuellement, des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant le traitement bêta-bloquant et après son arrêt.</p> <p>Produits de contrastes iodés</p> <p>En cas de choc ou d'hypotension dus aux produits de contraste iodés, réduction par les bêta-bloquants des réactions cardiovasculaires de compensation;</p> <p>Le traitement par le bêta-bloquant doit être arrêté chaque fois que cela est possible avant l'exploration radiologique. En cas de poursuite indispensable du traitement, le médecin doit disposer des moyens de réanimation adaptés.</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>AINS</p> <p>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).</p> <p>Antagonistes du calcium : dihydropyridines</p> <p>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'additionner 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</p>	<p>conséquent diminution de la fréquence cardiaque</p> <p>+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</p> <p>Les AINS peuvent diminuer l'effet hypotenseur du bisoprolol.</p> <p>+ Bêta-sympathomimétiques (par exemple isoprénaline, dobutamine)</p> <p>L'association avec le bisoprolol peut diminuer l'effet des deux médicaments.</p> <p>+ Sympathomimétiques qui activent à la fois les récepteurs bêta et alpha-adrénergiques</p> <p>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).</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>+ Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (à l'exception des IMAO-B)</p> <p>Majoration de l'effet hypotenseur des bêta-bloquants, mais également risque de crise hypertensive.</p> <p>+ Méfloquine</p> <p>Majoration du risque de bradycardie.</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>hémodynamique excessive.</p> <p>Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques</p> <p>Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).</p> <p>Corticoïdes, tétracosactide</p> <p>Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).</p> <p>Méfloquine</p> <p>Risque de bradycardie (addition des effets bradycardisants).</p>	
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p><u>Aspect tératogène</u></p> <p>Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, 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.</p> <p><u>Aspect néonatal</u></p> <p>Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance : si cette rémanence peut être sans conséquence clinique, il est néanmoins possible que survienne une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (cf. Surdosage), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP) ; par ailleurs bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie ont été signalées. C'est pourquoi une surveillance attentive du nouveau né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée en milieu spécialisé.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.2).</p> <p>Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué : en conséquence, et par mesure de précaution,</p>	<p><u>Grossesse</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>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</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
	l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.	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	Sans objet.	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 inter-individuelle 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	<p>Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$), peu fréquents ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$), rares ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$), très rares ($\leq 0,01\%$) et cas isolés.</p> <p><u>Affections cardiaques :</u></p> <p>Fréquents : bradycardie, parfois sévère.</p> <p>Peu fréquents : ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou majoration d'un bloc auriculo-ventriculaire préexistant, aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante.</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et du médiastin :</u></p> <p>Peu fréquents : bronchospasme chez les patients avec antécédents d'asthme ou de troubles obstructifs des voies aériennes.</p> <p>Rare : rhinite allergique.</p> <p><u>Affections gastro-intestinales :</u></p> <p>Fréquents : gastralgies, nausées, vomissements.</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</u></p> <p>Rares : diverses manifestations cutanées.</p> <p>Très rares : les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme.</p> <p><u>Affections vasculaires :</u></p> <p>Fréquents : refroidissement des extrémités.</p>	<p>Les effets indésirables attendus avec le bisoprolol dus à son mode d'action de type beta-1-sélectif sont notamment la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme chez les patients prédisposés et l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante.</p> <p>Les termes de fréquence utilisés ci-après répondent aux définitions suivantes.</p> <p>Fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$), peu fréquents ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$), rares ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$), très rares ($\leq 0,01\%$).</p> <p><u>Affections cardiaques :</u></p> <p>Peu fréquents : troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante, bradycardie.</p> <p><u>Investigations</u></p> <p>Rare : élévation des triglycérides, élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT).</p> <p><u>Affections du système nerveux :</u></p> <p>Fréquent : étourdissements*, céphalées*. Rare : syncope.</p> <p><u>Affections oculaires</u></p> <p>Rare : sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles). Très rare : conjonctivite.</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>Hypotension, syndrome de Raynaud, aggravation d'une claudication intermittente préexistante. La fréquence de ces effets indésirables ne peut être établie à ce jour.</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u></p> <p>Fréquents : asthénie.</p> <p><u>Affections hépatobiliaires :</u></p> <p>Rares : élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT), hépatite.</p> <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein :</u></p> <p>Rare : impuissance.</p> <p><u>Affections du système nerveux :</u></p> <p>Peu fréquents : insomnie.</p> <p>Rares : cauchemars.</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u></p> <p>Hypoglycémie. La fréquence de cet effet indésirable ne peut être établie à ce jour.</p> <p><u>Affections du système immunitaire :</u></p> <p>Rares : apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et disparaissant à l'arrêt du traitement.</p>	<p><u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u></p> <p>Rare : troubles de l'audition.</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et du médiastin :</u></p> <p>Peu fréquents : bronchospasme chez les patients avec antécédents d'asthme ou de troubles obstructifs des voies aériennes.</p> <p>Rare : rhinite allergique.</p> <p><u>Affections gastro-intestinales :</u></p> <p>Fréquents : troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, constipation.</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</u></p> <p>Rares : réactions d'hypersensibilité telles que prurit, bouffées vasomotrices, rash..</p> <p>Très rare : alopecie, les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme.</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques</p> <p>Peu fréquent : faiblesse musculaire, crampes.</p> <p><u>Affections vasculaires :</u></p> <p>Fréquents : sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités, hypotension en particulier chez les patients avec insuffisance cardiaque.</p> <p><u>Troubles généraux :</u></p> <p>Fréquents : fatigue*</p> <p>Peu fréquent : asthénie.</p> <p><u>Affections hépatobiliaires :</u></p> <p>Rare : hépatite.</p> <p><u>Affections des organes de reproduction et du sein :</u></p> <p>Rare : impuissance.</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.8 Effets indésirables</p>		<p><u>Affections psychiatriques :</u></p> <p>Peu fréquent : dépression, trouble du sommeil.</p> <p>Rare : cauchemars, hallucinations.</p> <p>* Ces symptômes apparaissent notamment en début de traitement. Ils sont généralement bénins et disparaissent habituellement en une à deux semaines.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>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.ansm.sante.fr</p>
<p>4.9 Surdosage</p>	<p>En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>Les signes les plus fréquents prévisibles en cas de surdosage par un bêta-bloquant sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme, insuffisance cardiaque aiguë et hypoglycémie.</p> <p>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.</p> <p>En général, si un surdosage survient, l'arrêt du traitement par le bisoprolol et un traitement symptomatique sont recommandés.</p> <p>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.</p> <p><u>Bradycardie</u> : 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</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>4.9 Surdosage</p>		<p>pacemaker peut s'avérer nécessaire.</p> <p><u>Hypotension</u> : des solutés de remplissage et des vasopresseurs doivent être administrés. Le glucagon par voie intraveineuse peut être utile.</p> <p><u>Bloc auriculoventriculaire</u> 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.</p> <p><u>Aggravation aiguë de l'insuffisance cardiaque</u> : administration, par intraveineuse de diurétiques, d'agents inotropes, de vasodilatateurs.</p> <p><u>Bronchospasme</u> : administration d'un traitement broncho-dilatateur, tel que des médicaments bêta-2 sympathomimétiques et/ou aminophylline.</p> <p><u>Hypoglycémie</u> : administration intraveineuse de glucose.</p> <p>Des données limitées suggèrent que bisoprolol n'est pas dialysable.</p> <p>En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (cf Grossesse).
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : BETA-BLOQUANT/SELECTIF, code ATC : C07AB07</p> <p>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).</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : Bêta-bloquants sélectifs, code ATC : C07AB07</p> <p>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</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>		<p>bêta-2. Sa sélectivité pour les récepteurs bêta-1 s'étend au-delà de l'intervalle des doses thérapeutiques.</p> <p>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.</p> <p>L'effet antihypertenseur maximal du bisoprolol est généralement atteint après deux semaines.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p><u>Absorption</u></p> <p>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.</p> <p><u>Distribution</u></p> <p>Le bisoprolol est lié à 30 % aux protéines plasmatiques et le volume de distribution est élevé (environ 3 l/kg).</p> <p><u>Métabolisme</u></p> <p>Le bisoprolol est métabolisé pour 40 % dans le foie. Les</p>	<p><u>Absorption</u></p> <p>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.</p> <p><u>Distribution</u></p> <p>Le volume de distribution est de 3,5 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %.</p> <p><u>Métabolisme et élimination</u></p> <p>Le bisoprolol est éliminé par deux voies également efficaces : 50</p>

Rubriques RCP	AMM en vigueur en décembre 2010	AMM en vigueur en décembre 2015
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p>métabolites formés sont inactifs.</p> <p><u>Elimination</u></p> <p>La demi-vie d'élimination plasmatique est de 11 heures.</p> <p>Les clairances rénale et hépatique sont à peu près équivalentes et la moitié de la dose administrée est retrouvée inchangée dans les urines.</p> <p><u>Populations à risque</u></p> <p>Insuffisant rénal sévère : la demi-vie d'élimination n'est que modérément allongée (<u>voir rubrique 4.2</u>).</p>	<p>% 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.</p> <p>La clairance totale est d'environ 15l/h. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 10 à 12 heures.</p> <p>La cinétique du bisoprolol est linéaire et indépendante de l'âge.</p>
<p>5.3 Données de sécurité préclinique</p>	<p>Sans objet.</p>	<p>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.</p> <p><u>Reproduction</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>