

---

# INNOVATIONS EN CARDIOLOGIE QUE RETENIR DE 2016 ?

---

Cette année a vu l'apparition en Belgique de 2 nouvelles molécules dans le domaine de la rythmologie, le Praxbind® et le Brivanness®, leur utilisation sera présentée. En 2016, la Société Européenne de Cardiologie a publié de nouvelles recommandations concernant la prise en charge des dyslipidémies, de la fibrillation auriculaire, de l'insuffisance cardiaque et de la prévention cardiovasculaire. Cet article revoit brièvement les points essentiels.

*Christophe Scavée, Agnès Pasquet*

**MOTS-CLÉS** ► Praxbind®, Brivanness®, dyslipidémie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, prévention cardiovasculaire

## What are the lessons learned from 2016 in cardiology?

In 2016, two new drugs were introduced on the market in the field of rhythmology, namely Praxbind® and Brivanness®, with their indication reviewed and commented in this paper. In addition, the European Society of Cardiology published new guidelines. This article sought to review the guidelines' key points regarding dyslipidemia, atrial fibrillation, heart failure, and cardiovascular prevention.

### KEY WORDS

Praxbind®, Brivanness®, dyslipidemia, atrial fibrillation, heart failure, cardiovascular prevention

## SOMMAIRE

---

**NOUVEAUTÉS PHARMACOLOGIQUES DANS LE  
DOMAINE DE LA RYTHMOLOGIE**

**LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS  
EUROPÉENNES**

## AFFILIATIONS

---

Université catholique de Louvain, IREC, Avenue Hippocrate 55 bte B1.55.02 B-1200 Bruxelles, Cliniques universitaires Saint Luc, Département de Pathologie cardiovasculaire, Cardiologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique.

## CORRESPONDANCE

---

Pr. Agnès Pasquet  
agnes.pasquet@uclouvain.be

## NOUVEAUTÉS PHARMACOLOGIQUES DANS LE DOMAINE DE LA RYTHMOLOGIE

### A. LE PRAXBIND®

C'est le nom commercial donné à l'idarucizumab. Il s'agit de fragments d'anticorps monoclonaux humanisés et administrés chez le patient pour contrecarrer les effets du Pradaxa® (dabigatran), et ce sans augmentation en retour du risque thrombotique. Les deux molécules sont issues des travaux de recherche de Boehringer Ingelheim. Pour rappel, le Pradaxa® est un anticoagulant oral, inhibiteur direct de la thrombine et donné en prévention des complications thromboemboliques de la FA, dans la thrombose veineuse profonde (prévention et traitement) et dans l'embolie pulmonaire. Le Praxbind® se présente dans des flacons de 50ml, qui contiennent 2.5g d'anticorps.

Les deux principales indications de l'antidote sont :

- *le contrôle urgent de saignements menaçant le pronostic vital de la victime ;*
- *le contrôle de la coagulation en vue d'une procédure invasive urgente (chirurgicale ou autre) qui peut s'accompagner d'un saignement.*

La dose à administrer en intraveineux est de 5g. Une deuxième dose est à envisager en cas de persistance du saignement ou en cas de deuxième intervention chirurgicale. L'agent neutralisant du Pradaxa® est remboursé en Belgique depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2016.

### B. LE BRINAVESS®

Il s'agit du Vernakalant. Cette molécule a des propriétés antiarythmiques ciblant les oreillettes (allongement de la période réfractaire des cellules atriales). Elle n'est toutefois qu'utile dans la conversion RAPIDE de fibrillations auriculaires (FA) (pas le flutter atrial !) soutenues et récentes datant de moins de 7 jours. Le médicament se présente dans des flacons à diluer de 10ml (200mg), et 25ml (500mg). Il s'administre en intraveineux, sous monitoring continu dans une structure médicale adaptée. La dose recommandée lors de la première perfusion de 15 minutes à la pompe est de 3mg/kg. La dose maximale si le patient pèse plus de 113 kilos est de 339mg. Si au terme de cette première perfusion le patient reste en FA, une deuxième perfusion de max 2mg/Kg peut être administrée (en 10 minutes). La dose maximale si le patient pèse plus de 113 kilos est de 226mg. À noter qu'aucune adaptation de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Ses principales contre-indications sont :

- *<18 ans.*
- *La sténose aortique serrée.*
- *QT/QTc long.*
- *Une hypotension artérielle (<100mmHg).*
- *Une insuffisance cardiaque (NYHA classe III-IV).*
- *Une bradycardie, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.*
- *L'administration d'autres antiarythmiques dans les 4 heures qui précèdent*

## LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES

Nous résumons ci-dessous les messages essentiels des quatre recommandations publiées cette année par la société européenne de cardiologie.

### A. PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES (1)

Le risque cardiovasculaire (CVD) d'un patient est fonction de l'ensemble de ses facteurs de risques. Les patients avec une maladie cardiovasculaire avérée, présentant un diabète, une insuffisance rénale chronique et d'autres facteurs de risque individuels sont considérés comme ayant un risque cardiovasculaire élevé (c'est-à-dire un risque estimé à 10 ans de décès cardiovasculaire > 10%) Pour toutes les autres personnes, l'utilisation du système SCORE est proposée pour l'évaluation du risque cardiovasculaire.

#### 1. Dosage de lipides

Le calcul du risque cardiovasculaire à l'aide des tables

SCORE se base principalement sur le dosage du cholestérol total, néanmoins le dosage du LDL-cholestérol est l'analyse de choix pour le dépistage, de diagnostic et le suivi des patients avec une dyslipidémie. Les triglycérides (TG) ajoutent des informations sur le risque et sont utiles pour le diagnostic et le choix du traitement. Le taux de Cholestérol non-HDL est un facteur de risque indépendant et doit être considéré comme un marqueur de risque, en particulier chez les patients avec un taux de TG élevé.

#### 2. Traitement des dyslipidémies en fonction du risque cardiovasculaire

La première étape dans la prise en charge des dyslipidémies passe par des modifications du style de vie (alimentation, activité physique, arrêt du tabagisme). L'initiation du traitement médicamenteux dépend à la fois du taux de LDL cholestérol et des facteurs de risque cardiovasculaire du patient : chez un patient avec un score de risque <1, le

traitement sera proposé si le taux de LDL cholestérol est > 190 mg/dl par contre, il sera proposé dès 100 mg/dl si le score de risque est <5.

En outre, le taux cible de LDL cholestérol dépend du risque cardiovasculaire global :

- chez les patients présentant un risque CV très élevé, l'objectif est de viser un taux de LDL cholestérol <70mg/dl ou une réduction d'au moins 50% si le LDL cholestérol initial est compris entre 70 et 135mg ;
- chez les patients présentant un risque CV élevé, un objectif sera d'obtenir un taux de LDL cholestérol < 100mg/dl ou une réduction d'au moins 50% si le LDL cholestérol initial est compris entre 100 et 200 mg/dl ;
- chez les sujets à risque faible ou modéré, un objectif sera d'obtenir LDL-C <115mg/dl.

### 3. Traitement pharmacologique

Les statines restent le traitement de référence mais, vu la variabilité de la réponse, une titration sera souvent utile. Si la dose de statine la plus élevée tolérée n'atteint pas l'objectif, une association médicamenteuse avec l'ézétimibe ou un inhibiteur de l'absorption du cholestérol doit être envisagée. Chez les patients à risque très élevé, avec des taux de LDL cholestérol restant élevés en dépit d'un traitement avec la dose maximale tolérée (ou avec l'intolérance aux statines) et en combinaison avec l'ézétimibe, un inhibiteur de PCSK9 peut être considéré.

Chez les patients à haut risque avec triglycérides > 200 mg/dl, malgré le traitement par statine, le fénofibrate peut être ajouté en association avec des statines.

Les statines ne sont pas recommandées chez les patients en insuffisance rénale chronique ou dialysés sans atteinte cardiovasculaire ou chez les patients avec une sténose aortique ou avec une insuffisance cardiaque non ischémique en l'absence d'indication spécifique pour leur utilisation.

Les lipides et les enzymes hépatiques / musculaires doivent être surveillés 8 (± 4) semaines après le début du traitement avec ajustement du traitement jusqu'à atteindre la plage cible. En cas d'élévation importante des enzymes hépatiques ( $\geq 3x$  limite supérieure de la normale) ou des enzymes musculaires (CK) ( $\geq 4x$  limite supérieure de la normale), le traitement doit être arrêté. Un essai prudent de réintroduction à plus faible dose peut être proposée après normalisation des enzymes et sous contrôle biologique.

### 4. L'hypercholestérolémie familiale (FH)

FH est suspecté chez les patients présentant une maladie coronaire avant l'âge de 55 ans pour les hommes et de 60 ans pour les femmes, chez les sujets ayant des parents atteints de maladie cardiovasculaire prématurée, chez les sujets ayant des parents porteurs de xanthomes tendineux et chez les sujets avec un taux de LDL cholestérol > 190mg/dl pour un adulte et > 140mg/dl pour un enfant.

Leur traitement nécessite l'association de statine à forte doses d'ézétimibe et souvent d'un inhibiteur de PCSK9 si le LDL Cholestérol cible n'est pas atteint avec la dose maximale tolérée de statine et d'ézétimibe

## B. PRISE EN CHARGE DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE

Les points suivants sont mis en évidence par les nouvelles recommandations (2) concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire (FA).

1. Une FA paroxystique « silencieuse » est diagnostiquée chez un nombre croissant de personnes présentant un accident vasculaire cérébral (AVC). Un dépistage occasionnel de la FA par la prise du pouls ou un enregistrement ECG est recommandé chez les patients de plus de 65 ans (classe I, niveau d'évidence B). Un dépistage systématique de l'ECG peut être envisagé pour détecter la FA chez les patients de plus de 75 ans ou ceux à haut risque d'AVC (classe IIB, niveau d'évidence B). Des épisodes de fibrillation auriculaires doivent être recherchés lors de l'interrogation des pace maker et des défibrillateurs implantés. Il est nécessaire de documenter un épisode de FA d'au moins 30 secondes pour initier un traitement.
2. Chez les patients obèses présentant de la FA, la perte de poids associée à la prise en charge d'autres facteurs de risque devraient être envisagés (Classe IIa, niveau d'évidence B). Une perte de poids de 10-15kg avec prise en charge des autres facteurs de risque, entraîne une réduction des épisodes de FA et des symptômes liés à la FA. Un syndrome d'apnée du sommeil doit être recherché chez ces patients (classe IIa, niveau d'évidence B). Le traitement du syndrome des apnées du sommeil permet de réduire les récurrences de FA et d'améliorer l'efficacité du traitement de FA (classe IIa, niveau d'évidence B).
3. Une anticoagulation orale doit être envisagée chez les tous patients dont le score CHA2DS2-VASc est de 1 pour les hommes et de 2 pour les femmes (classe IIa, niveau d'évidence B). Chez un patient, en FA, en l'absence de contre-indications, l'utilisation des NOACs (apixaban, dabigatran, edoxaban ou rivaroxaban) est recommandées plutôt que celle des antagonistes de la vitamine K (classe I, niveau d'évidence A). Les NOACs ne doivent pas être utilisés chez les patients porteurs d'une valve mécanique (classe III, niveau d'évidence B) ou sténose mitrale modérée à sévère (classe III, niveau d'évidence C). Les patients avec un flutter doivent être anticoagulés comme les patients en FA.
4. L'anticoagulation pour la prévention de l'AVC doit être poursuivie après une ablation même réussie (chirurgicale ou par cathétérisme) chez les patients présentant un risque élevé d'AVC (classe IIa, niveau d'évidence C). Après l'occlusion chirurgicale ou l'exclusion de l'auricule gauche, il est recommandé de poursuivre l'anticoagulation chez les patients à risque

de FA pour la prévention de l'AVC (classe I, niveau d'évidence B).

5. Une anticoagulation avec de l'héparine ou de l'héparine de bas poids moléculaire immédiatement après un AVC ischémique n'est pas recommandée chez les patients en FA (classe III). Chez les patients présentant un AVC ischémique modéré à important alors qu'ils sont anticoagulés, l'anticoagulation doit être interrompue entre 3 et 12 jours en fonction d'une évaluation multidisciplinaire des risques liés à l'AVC et de saignement (classe IIa, niveau d'évidence C).
6. Chez les patients en FA à risque d'AVC, lors de l'implantation d'une endoprothèse coronaire (stent) dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu, une triple anticoagulation (aspirine, clopidogrel et anticoagulant oral) doit être instaurée pour une durée de 1 à 6 mois en prévention des récurrences d'accidents ischémiques coronariens et cérébraux. (Classe IIa, niveau d'évidence C). La durée de la thérapie de la triple thérapie sera adaptée en fonction des risques de saignement et de récurrence. (Classe IIa, niveau d'évidence B).
7. La dronédarone, la flecainide, la propafénone ou le sotalol sont recommandés pour la prévention des récurrences de FA symptomatique chez les patients présentant une fonction ventriculaire gauche normale et sans hypertrophie ventriculaire gauche (classe I, niveau d'évidence A). L'amiodarone est recommandée pour la prévention des récurrences de FA symptomatique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe I, niveau d'évidence B).
8. L'ablation par cathétérisme de la FA est recommandée chez les patients qui présentent des récurrences de FA symptomatique sous traitement anti arythmique (Classe I, niveau d'évidence A). L'ablation de la FA par cathétérisme doit être considérée en première intention pour prévenir la récurrence de la FA chez certains patients présentant une FA paroxystique symptomatique comme alternative à la thérapie médicamenteuse antiarythmique. (Classe IIa, niveau d'évidence B). Une ablation par cathétérisme ou par chirurgie peut être proposée chez les patients symptomatiques présentant une FA permanente ne répondant pas ou mal au traitement antiarythmique afin d'améliorer les symptômes en tenant compte des préférences du patient, des avantages et risques potentiels liés à la procédure (Classe IIa, niveau d'évidence C).

### C. PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

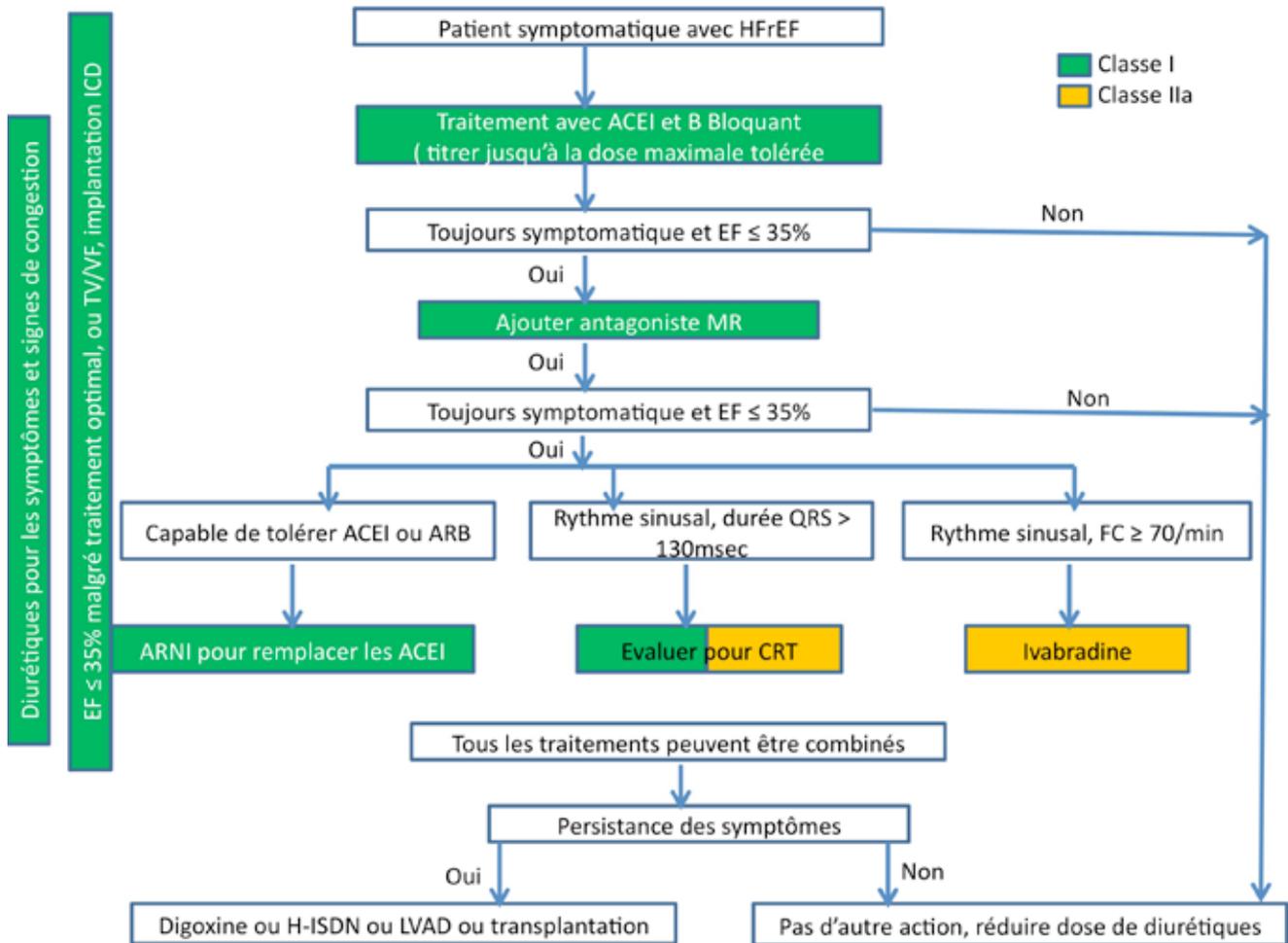
Les points suivants sont mis en évidence dans les nouvelles recommandations (3) sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

1. Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque repose sur cinq éléments clés : l'anamnèse, l'examen clinique, histoire du patient, le taux sérique de BNP ou NT-ProBNP et échocardiographie. Un taux sérique de BNP < 35 pg/mL ou de NT-proBNP < 125 pg/mL permet d'éliminer le diagnostic d'insuffisance cardiaque. À noter toutefois que ces deux biomarqueurs ont une valeur prédictive négative élevée, mais que leur valeur prédictive positive est faible. Aucun remboursement de ces deux tests n'existe en Belgique.
2. Nouvelle catégorie dans la classification de l'insuffisance cardiaque. Cette classification se base sur la fraction d'éjection mesurée par échocardiographie :
  - Fraction éjection du ventricule gauche <40% : HFrEF, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite
  - Fraction éjection du ventricule gauche entre 40 et 49% : HFmrEF, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément réduite.
  - Fraction éjection du ventricule gauche ≥50% : HFpEF, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

Actuellement, cette nouvelle catégorie est surtout théorique et n'a pas d'implication thérapeutique.

3. Importance des comorbidités. Les comorbidités peuvent compliquer le diagnostic de l'insuffisance cardiaque (par exemple la dyspnée chez les patients BPCO), aggraver les symptômes (cachexie), ou leur traitement peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque (par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)). Les comorbidités suivantes doivent rester à l'esprit du médecin : maladie coronaire, diabète, cachexie, néoplasie, atteinte système nerveux central (AVC, dépression, atteinte autonome), dysfonction érectile, gouttes arthrite, hyper ou hypokaliémie, dyslipidémie, hypertension artérielle, carence en fer et anémie, atteinte pulmonaire (asthme, BPCO), obésité, trouble du sommeil (apnées...), atteinte valvulaire. Le cas échéant, elles seront traitées de façon agressive.
4. Traitement chronique : proposition d'un algorithme pratique pour la prise en charge des patients (Figure 1). Apparition dans le traitement chronique de l'inhibiteur de l'angiotensine / inhibiteur de la néprilysine (ARNI) sacubitril / valsartan et ivabradine comme nouveaux composants importants dans le traitement des patients avec HFrEF. L'ivabradine est recommandée chez les patients qui restent symptomatiques en dépit d'une thérapie adaptée, y compris le titrage à un dosage bêta-bloquant maximum et avec une fréquence cardiaque persistante d'au moins 70 battements / min. La resynchronisation ventriculaire par pacing peut être envisagée chez certains patients avec un QRS > 130 msec.

Figure 1



Légende figure 1 : Algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. HFrEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ; EF : fraction éjection du ventricule gauche ; ACEI : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; MR : antagoniste minéralocorticoïde ex spironolactone ; ARB : antagoniste récepteur angiotensine (Sartan) ; QRS : largeur du complexe QRS sur ECG ; FC : fréquence cardiaque ; ARNI : bloquant du récepteur angiotensine II et inhibiteur Neprilysine ; CRT : pace maker pour resynchronisation ventriculaire ; TV : tachycardie ventriculaire ; VF : fibrillation ventriculaire ; ICD : défibrillateur cardiaque implantable.

#### D. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

Ces nouvelles recommandations (4) proposent une action au niveau individuel pour réduire le risque cardiovasculaire mais insistent également sur des mesures de santé publique : arrêt du tabac (et de son exposition), pratique régulière du sport et ceci dès l'enfance, diminution de la consommation des boissons alcoolisées... Les restrictions sur les cigarettes électroniques sont mentionnées en raison de l'incertitude quant son innocuité. Elles insistent sur le rôle important des professionnels de la santé non

seulement en tant que promoteurs de cette approche mais aussi en tant qu'exemple.

Outre les facteurs de risques classiques utilisés pour le calcul du risque cardiovasculaire (table SCORE), d'autres facteurs de risques pourraient également jouer un rôle dans l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire : le statut socio-économique, l'isolement social ou le manque de soutien social; les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire prématurée; l'indice de masse corporelle et l'obésité centrale; le score calcique coronaire en tomodensitométrie; la présence de plaques

athéromateuse au niveau des carotides, l'indice de tension artérielle bras cheville...

Les patients qui ont reçu un traitement anticancéreux par chimiothérapie ou radiothérapie ont un risque accru de maladie cardiovasculaire. Dans cette population, l'incidence accrue des maladies cardiovasculaires est corrélée avec les traitements donnés et la dose administrée (et leur combinaison). Par conséquent, les patients recevant une chimiothérapie de type I (induisant potentiellement des effets cardiotoxiques irréversibles), doivent être considérés comme à haut risque cardiovasculaire pour la prévention de la dysfonction ventriculaire gauche (Classe IIa, niveau d'évidence B). La polyarthrite rhumatoïde augmente le risque cardiovasculaire (X1.5) indépendamment des facteurs de risques traditionnels surtout si la maladie est très active (Classe IIa, niveau d'évidence B).

Enfin, ces recommandations mettent l'accent sur le risque cardiovasculaire dans certains groupes de populations comme les personnes jeunes ou les personnes âgées, les femmes et les minorités ethniques :

- Certaines personnes jeunes doivent être traitées pour un facteur de risque unique si la tension artérielle dépasse 180/110 mmHg ou ont un taux de cholestérol > 8mmol/l. Une hypercholestérolémie familiale doit être recherchée chez toute personne qui a une histoire familiale de maladie cardiovasculaire à un âge jeune.
- Chez les personnes âgées, la gestion des risques cardiovasculaires reste controversée. Les recommandations sur le contrôle des facteurs de risque sont à mettre en balance avec le confort de vie et les effets indésirables.
- Des complications obstétricales comme la pré-éclampsie et l'hypertension de grossesse sont associées avec un risque accru de complications cardiovasculaires au long terme dans la vie de la femme.
- Le risque de maladie cardiovasculaire varie considérablement entre les ethnies : les Sud-Asiatiques et les Africains sub-sahariens ont un risque plus élevé alors que les Chinois et les Sud-Américains ont un risque plus faible.

Les recommandations insistent également sur le contrôle des facteurs de risque dans différentes pathologies cardiovasculaires :

- Fibrillation auriculaire : l'hypertension artérielle chez les patients atteints de fibrillation auriculaire double le risque de complications cardiovasculaire et doit être traitée.
- Insuffisance cardiaque chronique : la prévention doit débuter le plus tôt possible et nécessite d'intégrer les différents aspects.
- Maladie coronarienne : les mesures de prévention cardiovasculaire sont cruciales pour les résultats à court et à long terme.

- La maladie cérébrovasculaire: la gestion du risque cardiovasculaire chez les patients avec un accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral ischémique est généralement comparable à celle chez les patients coronariens.
- L'atteinte des artères périphériques (PAD): celle-ci est souvent asymptomatique. Le traitement préventif est identique à celui de la maladie coronaire.

## RÉFÉRENCES

1. Alberico L, Catapano, Ian Graham *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999-3058.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893-2962.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur Heart J* (2016) 37 (27): 2129-2200 MF Piepoli, AW Hoes, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-2381.

# BIPRESSIL®

Bisoprolol fumarate | Perindopril arginine

**NOUVEAU**

**La seule association fixe  
d'un  $\beta$ -bloquant et d'un IEC<sup>1</sup>**



**Bisoprolol  
+  
Perindopril**

## **3 indications**

- Hypertension artérielle
- Maladie coronaire stable
- Insuffisance cardiaque chronique stable (5mg/5mg et 10mg/5mg)



**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** **Bipressil 5 mg/5 mg comprimés pelliculés, Bipressil 5 mg/10 mg comprimés pelliculés, Bipressil 10 mg/5 mg comprimés pelliculés, Bipressil 10 mg/10 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** **Bipressil 5 mg/5 mg:** Un comprimé pelliculé contient 5 mg de fumarate de bisoprolol (correspondant à 4,24 mg bisoprolol) et 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,395 mg perindopril). **Bipressil 5 mg/10 mg:** Un comprimé pelliculé contient 5 mg de bisoprolol fumarate (correspondant à 4,24 mg bisoprolol) et 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,790 mg perindopril). **Bipressil 10 mg/5 mg:** Un comprimé pelliculé contient 10 mg de bisoprolol fumarate (correspondant à 8,49 mg bisoprolol) et 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,395 mg perindopril). **Bipressil 10 mg/10 mg:** Un comprimé pelliculé contient 10 mg de bisoprolol fumarate (correspondant à 8,49 mg bisoprolol) et 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,790 mg perindopril). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE:** **Bipressil 5 mg/5 mg:** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicouche, sécable, beige rosé, de forme oblongue, de 8,3 mm de long et 4,5 mm de large, gravé «S» sur une face et «5/5» sur l'autre face. Le comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg est sécable et peut être divisé en parts égales. **Bipressil 5 mg/10 mg:** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicouche, sécable, beige rosé, de forme oblongue, de 9,8 mm de long et 5,4 mm de large, gravé «S» sur une face et «5/10» sur l'autre face. Le comprimé de Bipressil 5 mg/10 mg est sécable et peut être divisé en parts égales. **Bipressil 10 mg/5 mg:** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicouche, beige rosé, de forme ronde, de 7,0 mm de diamètre et 12,7 mm de rayon de courbure, gravé «S» sur une face et «10/5» sur l'autre face. **Bipressil 10 mg/10 mg:** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicouche, beige rosé, de forme oblongue, de 10 mm de long et 5,7 mm de large, gravé «S» sur une face et «10/10» sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:**

**Bipressil 5 mg/5 mg:** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **Bipressil 5 mg/10 mg:** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de revascularisation) chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **Bipressil 10 mg/5 mg:** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **Bipressil 10 mg/10 mg:** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation) chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** **Posologie:** La posologie usuelle est de un comprimé une fois par jour. Les patients doivent être contrôlés avec bisoprolol et perindopril pris simultanément pendant au moins 4 semaines. L'association fixe n'est pas adaptée pour le traitement initial. Pour les patients contrôlés par bisoprolol 2,5 mg et perindopril 2,5 mg : la posologie est de ½ comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg une fois par jour. Pour les patients contrôlés par bisoprolol 2,5 mg et perindopril 5 mg : la posologie est de ½ comprimé de Bipressil 5mg/10 mg une fois par jour. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation posologique doit être effectuée avec chaque mono-composant pris séparément. **Populations particulières:** **Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 et 5.2 du RCP):** **Bipressil 5 mg/5 mg** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 5 mg/5 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué: CICR ≥ 60, 1 comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg; 30 < CICR < 60, 1/2 comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg; CICR < 30, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 5 mg/10 mg** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 5 mg/10 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué: CICR ≥ 60, 1/2 comprimé de Bipressil 5 mg/10 mg; CICR < 60, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 10 mg/5 mg:** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 10 mg/5 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué: CICR ≥ 60, 1 comprimé de Bipressil 10 mg/5 mg; CICR < 60, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 10 mg/10 mg** Bipressil 10 mg/10 mg n'est pas indiqué chez les patients avec insuffisance rénale. Chez ces patients, une titration individuelle avec les monocomposants est recommandée. **Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 et 5.2 du RCP):** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Sujets âgés:** Bipressil doit être administré selon la fonction rénale. **Population pédiatrique:** La sécurité d'emploi et l'efficacité du Bipressil n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée. **Mode d'administration:** Il est recommandé de prendre Bipressil en une prise quotidienne le matin avant le repas. **CONTRE-INDICATIONS:** - Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients listés en rubrique 6.1 du RCP ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) - Insuffisance cardiaque aiguë ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotropique par voie intraveineuse - Choc cardiogénique - Bloc auriculo-ventriculaire des 2ème et 3ème degrés (sans pacemaker) - Maladie du sinus - Bloc sino-auriculaire - Bradycardie symptomatique - Hypotension symptomatique - Asthme sévère, ou broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère - Troubles artériels périphériques occlusifs ou syndrome de Raynaud dans leurs formes sévères - Phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4 du RCP) - Acidose métabolique - Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC - Angio-œdème héréditaire ou idiopathique - 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6 du RCP) - L'association de Bipressil à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI:**

**Hypotension:** L'initiation du traitement devrait être réalisée sous stricte surveillance médicale chez les patients ayant une déplétion volumique, une hypertension sévère rénine-dépendante, une insuffisance cardiaque symptomatique, avec ou sans insuffisance rénale associée, une ischémie cardiaque ou une maladie cérébrovasculaire. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. **Hypersensibilité Angio-œdème/ Angio-œdème intestinal:** Bipressil doit être arrêté immédiatement. Une surveillance appropriée doit être instaurée et poursuivie jusqu'à disparition complète des symptômes. Le traitement par bêta-bloquant doit être poursuivi. L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. **Insuffisance hépatique:** Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécroasante fulminante et (parfois) à la mort: le traitement devrait être interrompu si les patients développent une jaunisse ou présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques. **Particularités ethniques:** Le perindopril peut être moins efficace et provoquer un plus grand taux d'angio-œdème chez les patients noirs. **Toux non productive. Hyperkaliémie:** Un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué en cas d'insuffisance rénale, de dégradation de la fonction rénale, âge (> 70 ans), de diabète sucré, de déshydratation, de décompensation cardiaque aigüe, d'acidose métabolique et d'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie **Combinaison avec lithium, médicaments épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sels contenant du potassium, antagonistes calciques, anti-arythmiques de classe I et antiarythmenseurs d'action centrale:** Non recommandé. **Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA):** L'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA n'est pas recommandé. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. **Arrêt du traitement:** Un arrêt brutal du traitement doit être évité. La posologie doit être diminuée progressivement, à l'aide de chaque monocomposant, idéalement sur une période de deux semaines.

**Bradycardie:** Si la fréquence cardiaque au repos chute en dessous de 50-55 battements par minute et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, une diminution de la posologie doit être effectuée en utilisant les monocomposants tout en s'assurant qu'une dose optimale de bisoprolol est maintenue. **Patients avec un bloc auriculoventriculaire du premier degré, sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique, diabète, jeûne strict:** A utiliser avec précaution. **Angor de Prinzmetal:** Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises. **Insuffisance rénale:** La posologie journalière doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients. Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère sur rein unique. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente. **Transplantation rénale récente, Traitement de l'insuffisance cardiaque pour 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:** Aucune donnée n'est actuellement disponible. **Réactions anaphylactoides:** Des réactions anaphylactoides ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité; pendant une aphasée des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran, des réactions anaphylactoides menaçant la vie du patient ont été rarement rapportées et ont pu être évitées en interrompant transitoirement le traitement par IEC avant chaque aphasée; durant un traitement de désensibilisation ces réactions ont pu être évitées en interrompant transitoirement l'IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement. **Neutropénie/ Agranulocytose/ Thrombocytopénie/ Anémie:** Une extrême précaution est de rigueur chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide. Un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. **Bronchospasme (asthme, maladies obstructives des voies aériennes):** Un traitement broncho-dilatateur peut être administré de manière concomitante.

**Anesthésie:** Si l'arrêt du traitement par bêta-bloquant paraît nécessaire avant l'intervention, il devra être progressif et terminé environ 48 heures avant l'anesthésie. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. **Psoriasis:** Evaluation minutieuse des bénéfices et des risques. **Phéochromocytome:** Le bisoprolol doit toujours être administré en association avec un médicament alpha-bloquant. **Thyrotoxicose:** Les symptômes peuvent être masqués. **Grossesse:** Le traitement doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. **INTERACTIONS:** **Associations contre-indiquées:** L'aliskirène est contre-indiqué chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. **Associations déconseillées:** Antiarythmenseurs d'action centrale comme la clonidine et d'autres médicaments (par exemple methyldopa, moxidoline, rilmenidine), Anti-arythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flecaïne, propafenone), Antagonistes calciques de type vérapamil ou dans une moindre mesure, de type diltiazem, Aliskirène, Traitement associant un IEC avec un ARA II, Estramustine, Diurétiques épargneurs de potassium (ex: triamterène, amiloride, ...), Potassium (sels), Lithium. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Antidiabétiques (insuline et hypoglycémiantes oraux), Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (y compris l'aspirine ≥ 3 g/jour), Antiarythmenseurs et vasodilatateurs, Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques, Sympathomimétiques, Antagonistes calciques de type dihydropyridine, comme la féléodipine et l'amlopidine, Anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone), Médicaments parasympathomimétiques, Bêta-bloquants d'usage local (par exemple, collyre pour le traitement des glaucomes), Digitaux, Diurétiques non-épargneurs de potassium, Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone). **Associations à prendre en compte:** Méfloquine, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les MAO-B), Glipitines (inagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), Or. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Déconseillé durant le 1er trimestre de la grossesse et durant l'allaitement et contre-indiqué durant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** Des réactions en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée. **EFFETS INDESIRABLES: Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquents du bisoprolol sont: céphalées, étourdissements, aggravation de l'insuffisance cardiaque, hypotension, sensation de froid dans les extrémités, nausées, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, asthénie et fatigue. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le perindopril sont: céphalées, vertiges, étourdissement, parosésie, troubles visuels, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dysgueusie, dyspepsie, rash, prurit, crampes musculaires et asthénie. **Liste des effets indésirables:** Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du bisoprolol et du perindopril pris séparément et sont classés selon la classification MedDRA par système-organe et en fonction de leur fréquence: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à <1/100); peu fréquent (≥ 1/1.000 à <1/100); rare (≥ 1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles). **Infections et infestations:** Rhinite: Bisoprolol Rare-Perindopril Très rare **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique:** Éosinophilie: Perindopril Peu fréquent\* Agranulocytose (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare Pancytopenie; Perindopril Très rare Leucopénie; Perindopril Très rare Neutropénie (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6PDH; Perindopril Très rare **Affections du métabolisme et de la nutrition:** Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP); Perindopril Peu fréquent\* Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement: Perindopril Peu fréquent\* Hyponatrémie: Perindopril Peu fréquent\* **Affections psychiatriques:** Troubles de l'humeur: Perindopril Peu fréquent Troubles du sommeil: Bisoprolol Peu fréquent-Perindopril Peu fréquent Dépression: Bisoprolol Peu fréquent Cauchemars, hallucinations: Bisoprolol Rare Confusion: Perindopril Très rare **Affections du système nerveux:** Céphalées\*: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Etourdissements\*: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Vertiges: Perindopril Fréquent Dysgueusie: Perindopril Fréquent Parosésie: Perindopril Fréquent Somnolence: Perindopril Peu fréquent\* Syncopes: Bisoprolol Rare-Perindopril Peu fréquent\* **Affections oculaires:** Déficience visuelle: Perindopril Fréquent Sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles); Bisoprolol Rare Conjonctivite: Bisoprolol Très rare **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Acouphènes: Perindopril Fréquent Troubles de l'audition: Bisoprolol Rare **Affections cardiaques:** Palpitations: Perindopril Peu fréquent\* Tachycardie: Perindopril Peu fréquent\* Bradycardie: Bisoprolol Très fréquent Aggravation de l'insuffisance cardiaque: Bisoprolol Fréquent Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire: Bisoprolol Peu fréquent Arythmie: Perindopril Très rare Angine de poitrine: Perindopril Très rare Infarctus du myocarde, possiblement secondaire à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare **Affections vasculaires:** Hypotension et effets liés à une hypotension: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités: Bisoprolol Fréquent Hypotension orthostatique: Bisoprolol Peu fréquent Vasculature: Perindopril Peu fréquent\* Accident vasculaire cérébral, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Toux: Perindopril Fréquent Dyspnée: Perindopril Fréquent Bronchospasme: Bisoprolol Peu fréquent-Perindopril Peu fréquent Pneumonie à éosinophiles: Perindopril Très rare **Affections gastro-intestinales:** Douleurs abdominales: Bisoprolol Fréquent Perindopril Fréquent Constipation: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Diarrhée: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Nausée: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Vomissement: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Dyspepsie: Perindopril Fréquent Sécheresse buccale: Perindopril Peu fréquent Pancréatite: Perindopril Très rare **Affections hépatobiliaires:** Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4 du RCP); Bisoprolol Rare-Perindopril Très rare **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Rash: Perindopril Fréquent Prurit: Perindopril Fréquent Angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Peu fréquent Urticaire: Perindopril Peu fréquent Réactions de photosensibilisation: Perindopril Peu fréquent\* Pemphigoïde: Perindopril Peu fréquent\* Hyperhidrose: Perindopril Fréquent Réactions d'hypersensibilité (démangeaisons, flush, rash): Bisoprolol Rare Erythème multiforme: Perindopril Très rare Alopecie: Bisoprolol Très rare Les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme: Bisoprolol Très rare **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Crampes musculaires: Bisoprolol Peu fréquent-Perindopril Fréquent Faiblesse musculaire: Bisoprolol Peu fréquent Arthralgie: Perindopril Peu fréquent\* Myalgie: Perindopril Peu fréquent\* **Affections du rein et des voies urinaires:** Insuffisance rénale: Perindopril Peu fréquent Insuffisance rénale aiguë: Perindopril Très rare **Affections des organes de reproduction et du sein:** Troubles de l'érection: Perindopril Peu fréquent Impuissance Bisoprolol Rare **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Asthénie: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Fatigue: Perindopril Fréquent Douleur thoracique: Perindopril Peu fréquent\* Malaise: Perindopril Peu fréquent\* Œdème périphérique: Perindopril Peu fréquent\* Fièvre: Perindopril Peu fréquent\* **Investigations:** Augmentation de l'urée sanguine: Perindopril Peu fréquent\* Augmentation de la créatinine sanguine: Perindopril Peu fréquent\* Élévation des enzymes hépatiques: Bisoprolol Rare-Perindopril Rare Élévation de la bilirubinémie: Perindopril Rare Élévation des triglycérides: Bisoprolol Rare Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare **Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention:** Chute: Perindopril Peu fréquent\* \*Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). \*\* Ces symptômes apparaissent plus particulièrement en début de traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent souvent en 1 à 2 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: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUR0STATION II - Place Victor Hort a 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - e-mail: [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be) Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: [www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html](http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html)

**SURDOSAGE. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES:** Le bisoprolol est un bêta-bloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs β-1 adrénergiques, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). **PRESENTATION:** Piliuliers en polypropylène (PP) de 30 comprimés pelliculés ou piliuliers en polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 comprimés pelliculés de Bipressil 5 mg/5 mg, Bipressil 5 mg/10 mg, Bipressil 10 mg/5 mg, Bipressil 10 mg/10 mg. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Servier Benelux S.A., Boulevard International 57, B-1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Bipressil 5 mg/5 mg (piliulier en PP): BE488551, Bipressil 5 mg/5 mg (piliulier en PEHD): BE488560; Bipressil 5 mg/10 mg (piliulier en PP): BE488577, Bipressil 5 mg/10 mg (piliulier en PEHD): BE488586; Bipressil 10 mg/5 mg (piliulier en PP): BE488595, Bipressil 10 mg/5 mg (piliulier en PEHD): BE488604; Bipressil 10 mg/10 mg (piliulier en PP): BE488613, Bipressil 10 mg/10 mg (piliulier en PEHD): BE488622. **CONDITION DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 06/2016.

\* Pour une information complète, se référer au RCP. BF CY NA 06 16 - Date d'approbation du RCP abrégé: 29/09/2016.

## Prix applicables depuis le 1/12/2016

	Conditionnement	Prix public	Ticket modérateur	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
BIPRESSIL 5mg/5mg	30 cp	14,97 €	3,64 €	2,18 €
BIPRESSIL 5mg/5mg	90 cp	28,80 €	7,84 €	4,66 €
BIPRESSIL 5mg/10mg	30 cp	22,63 €	6,33 €	3,80 €
BIPRESSIL 5mg/10mg	90 cp	45,37 €	11,78 €	7,00 €
BIPRESSIL 10mg/5mg	30 cp	16,92 €	4,31 €	2,59 €
BIPRESSIL 10mg/5mg	90 cp	32,93 €	8,82 €	5,25 €
BIPRESSIL 10mg/10mg	30 cp	24,36 €	6,78 €	4,03 €
BIPRESSIL 10mg/10mg	90 cp	49,50 €	12,77 €	7,58 €

l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation) dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** **Posologie:** La posologie usuelle est de un comprimé une fois par jour. Les patients doivent être contrôlés avec bisoprolol et perindopril pris simultanément pendant au moins 4 semaines. L'association fixe n'est pas adaptée pour le traitement initial. Pour les patients contrôlés par bisoprolol 2,5 mg et perindopril 2,5 mg : la posologie est de ½ comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg une fois par jour. Pour les patients contrôlés par bisoprolol 2,5 mg et perindopril 5 mg : la posologie est de ½ comprimé de Bipressil 5mg/10 mg une fois par jour. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation posologique doit être effectuée avec chaque mono-composant pris séparément. **Populations particulières:** **Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 et 5.2 du RCP):** **Bipressil 5 mg/5 mg** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 5 mg/5 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué: CICR ≥ 60, 1 comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg; 30 < CICR < 60, 1/2 comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg; CICR < 30, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 5 mg/10 mg** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 5 mg/10 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué: CICR ≥ 60, 1/2 comprimé de Bipressil 5 mg/10 mg; CICR < 60, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 10 mg/5 mg:** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 10 mg/5 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué: CICR ≥ 60, 1 comprimé de Bipressil 10 mg/5 mg; CICR < 60, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 10 mg/10 mg** Bipressil 10 mg/10 mg n'est pas indiqué chez les patients avec insuffisance rénale. Chez ces patients, une titration individuelle avec les monocomposants est recommandée. **Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 et 5.2 du RCP):** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Sujets âgés:** Bipressil doit être administré selon la fonction rénale. **Population pédiatrique:** La sécurité d'emploi et l'efficacité du Bipressil n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée. **Mode d'administration:** Il est recommandé de prendre Bipressil en une prise quotidienne le matin avant le repas. **CONTRE-INDICATIONS:** - Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients listés en rubrique 6.1 du RCP ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) - Insuffisance cardiaque aiguë ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotropique par voie intraveineuse - Choc cardiogénique - Bloc auriculo-ventriculaire des 2ème et 3ème degrés (sans pacemaker) - Maladie du sinus - Bloc sino-auriculaire - Bradycardie symptomatique - Hypotension symptomatique - Asthme sévère, ou broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère - Troubles artériels périphériques occlusifs ou syndrome de Raynaud dans leurs formes sévères - Phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4 du RCP) - Acidose métabolique - Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC - Angio-œdème héréditaire ou idiopathique - 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6 du RCP) - L'association de Bipressil à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI:**

