

Monographie de produit

^{Pr}MYLAN-BISOPROLOL
Fumarate de bisoprolol en comprimés, Norme du fabricant
5 mg, 10 mg

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

MYLAN PHARMACEUTICALS ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation :
Le 30 avril 2012

Numéro de contrôle : 145493

Table des matières

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	5
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE	5
PRÉCAUTIONS	7
EFFETS INDÉSIRABLES	10
SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE RECOMMANDÉES	20
PRÉSENTATIONS ET FORMES POSOLOGIQUES	20
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT	20
PHARMACOLOGIE	22
TOXICOLOGIE	23
BIBLIOGRAPHIE	31

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}MYLAN-BISOPROLOL

**Fumarate de bisoprolol en comprimés, Norme du fabricant
5 mg et 10 mg**

Classe pharmacologique

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le fumarate de bisoprolol est un agent synthétique inhibiteur des récepteurs bêta₁-adrénergiques (cardiosélectif) sans activité stabilisatrice de la membrane significative ou d'activité sympathomimétique intrinsèque dans la gamme de ses doses thérapeutiques. Par contre, cet effet préférentiel n'est pas absolu et, à raison de fortes doses, le bisoprolol peut aussi inhiber les récepteurs bêta₂-adrénergiques localisés principalement dans les muscles bronchiques et vasculaires.

Pharmacodynamie

L'effet principal du bisoprolol est son effet chronotrope négatif, qui entraîne une réduction de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort. On note une baisse du débit cardiaque au repos et à l'effort, peu de changements du débit systolique, et seulement une légère hausse de la pression auriculaire droite ou de la pression capillaire pulmonaire au repos ou à l'effort.

Mode d'action

Le mécanisme d'action de ses effets antihypertensifs n'a pas encore été complètement élucidé.

Les facteurs entrant en jeu pourraient entre autres inclure :

- 1) L'antagonisme des récepteurs bêta-adrénergiques dans la réduction du débit cardiaque.
- 2) L'inhibition de la libération de rénine par les reins.
- 3) La diminution du débit sympathique tonique à partir des centres vasomoteurs cérébraux.

Chez des volontaires en bonne santé, le traitement par le bisoprolol a entraîné une réduction de la tachycardie à l'effort et de la tachycardie provoquée par l'isoprotérénol. L'effet maximal est apparu 1 à 4 heures après l'administration d'une dose. Les effets ont persisté pendant 24 heures, à des doses supérieures ou égales à 5 mg.

Des études électrophysiologiques menées chez l'humain ont démontré que le bisoprolol ralentissait significativement la fréquence cardiaque, augmentait le temps de récupération du nœud sinusal, prolongeait les périodes réfractaires du nœud AV et, après une stimulation auriculaire rapide, prolongeait la conduction du nœud AV.

Le fumarate de bisoprolol est bien absorbé suivant son administration par voie orale. La biodisponibilité absolue après la prise d'une dose de 10 mg est supérieure à 80 %. L'absorption n'est pas affectée par la présence d'aliments. Le métabolisme de premier passage du fumarate de bisoprolol est inférieur à 20 %.

Sa liaison aux protéines sériques est d'environ 30 %. Les pics des concentrations plasmatiques s'observent dans les 2 à 4 heures suivant l'administration de 5 à 20 mg, et les valeurs moyennes des pics varient de 16 ng/mL avec une dose de 5 mg à 70 ng/mL avec une dose de 20 mg. L'administration unique quotidienne de fumarate de bisoprolol entraîne une variabilité des pics plasmatiques de moins de deux fois entre les sujets. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 9 à 12 heures; elle est légèrement plus longue chez les sujets âgés, en partie à cause de la diminution de la fonction rénale chez cette population. L'état d'équilibre est atteint en cinq jours avec une administration unique quotidienne. Chez les populations jeunes et âgées, l'accumulation plasmatique est faible; le facteur d'accumulation varie de 1,1 à 1,3, et correspond à celui auquel on pourrait s'attendre d'une cinétique de premier ordre et d'une posologie unique quotidienne. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée entre 5 et 20 mg. Les caractéristiques pharmacocinétiques des deux énantiomères sont semblables.

L'élimination du fumarate de bisoprolol est divisée également entre les voies rénales et non rénales; environ 50 % de la dose apparaît sous forme inchangée dans l'urine, et le reste sous forme de métabolites inactifs. Chez l'humain, les métabolites connus sont instables ou ne sont dotés d'aucune activité pharmacologique connue. Moins de 2 % de la dose est excrétée dans les selles. Le fumarate de bisoprolol n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 IID6 (débrisoquin hydroxylase).

Chez les sujets dont la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min, la demi-vie plasmatique augmente d'environ trois fois par rapport aux sujets en bonne santé.

Chez les patients souffrant de cirrhose, la vitesse d'élimination du fumarate de bisoprolol est plus variable et significativement plus lente que chez les sujets en bonne santé, et sa demi-vie plasmatique va de 8,3 à 21,7 heures.

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de bioéquivalence équilibrée, de type croisé avec permutation, à dose unique par voie orale, à répartition aléatoire et à double insu, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée auprès d'homme adultes indiens (n=22) à jeun pour comparer les comprimés Mylan-Bisoprolol (fumarate de bisoprolol) à 10 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) aux comprimés ^{Pr}Sandoz[®] Bisoprolol (fumarate de bisoprolol) à 10 mg (Sandoz, Canada Incorporated, Canada). Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE

Fumarate de bisoprolol (1 × 10 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	543,8 556,2 (22,9)	522,3 532,6 (20,6)	104,11	100,49- 107,87
ASC _I (ng.h/mL)	560,9 574,5 (23,7)	544,6 555,9 (20,9)	102,97	100,17 - 105,86
C _{max} (ng/mL)	39,0 39,7 (18,5)	39,3 39,9 (17,8)	99,22	95,85 - 102,71
T _{max} § (h)	2,33 (1,00 - 4,50)	2,00 (1,00 - 4,00)		
T _{1/2} € (h)	9,06 (11,20)	9,12 (14,02)		

* Comprimés Mylan-Bisoprolol à 10 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

† Comprimés ^{PF}Sandoz Bisoprolol à 10 mg (Sandoz Canada Inc.) achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mylan-Bisoprolol (comprimés de fumarate de bisoprolol) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'hypertension légère à modérée. Il peut être pris seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs, notamment avec des diurétiques thiazidiques.

Mylan-Bisoprolol n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Bisoprolol (comprimés de fumarate de bisoprolol) est contre-indiqué chez les patients présentant un choc cardiogénique, une insuffisance cardiaque manifeste, un bloc AV du deuxième ou du troisième degré, une insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire ou une bradycardie sinusale.

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque

La prudence s'impose notamment lorsqu'on administre du fumarate de bisoprolol à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque grave. L'innocuité et l'efficacité du bisoprolol administré à des doses supérieures à 10 mg par jour n'ont pas été établies chez les patients

présentant une insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est une composante vitale qui soutient la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition par le bêta-blocage comporte toujours un risque possible de réduire davantage la contractilité myocardique et d'entraîner une défaillance cardiaque. En général, les bêtabloquants sont à éviter chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive manifeste.

En revanche, chez certains patients souffrant d'insuffisance cardiaque compensée, il peut se révéler nécessaire d'utiliser ces agents. Dans ce cas, il faut les utiliser avec prudence. Le fumarate de bisoprolol agit sélectivement sans inhiber les effets de la digitaline. Par contre, l'effet inotrope positif de la digitaline peut être atténué par l'effet inotrope négatif du fumarate de bisoprolol lorsque les deux médicaments sont utilisés en concomitance. Les effets des bêtabloquants et de la digitaline s'additionnent pour ralentir la conduction A-V.

Patients n'ayant pas d'antécédents d'insuffisance cardiaque

Chez les patients qui ne présentent aucun antécédent d'insuffisance cardiaque, le maintien d'un effet dépresseur sur le myocarde au moyen d'un bêtabloquant peut, dans certains cas, entraîner une insuffisance cardiaque. Dès le premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque imminente, il faut traiter les patients de façon appropriée et surveiller étroitement leur réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste, il faut cesser immédiatement le traitement par le fumarate de bisoprolol.

Arrêt subit du traitement par le bisoprolol

Chez certains patients atteints de coronaropathie, on a observé une exacerbation de l'angine de poitrine et, dans certains cas, un infarctus du myocarde ou une arythmie ventriculaire suivant l'arrêt subit d'un traitement par des bêtabloquants. On doit donc déconseiller aux patients de cesser ou d'interrompre leur traitement sans en avoir parlé à leur médecin. Même chez les patients qui ne sont pas atteints de coronaropathie manifeste, il est recommandé de diminuer graduellement les doses de fumarate de bisoprolol sur une période d'environ deux semaines, et de surveiller étroitement les patients. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Si des symptômes liés à l'arrêt du traitement apparaissent, le traitement par le fumarate de bisoprolol doit être réinstauré, du moins temporairement.

Maladies vasculaires périphériques

Les bêtabloquants peuvent précipiter ou aggraver les symptômes d'une insuffisance artérielle chez les patients qui souffrent de maladie vasculaire périphérique. La prudence est de mise chez de tels sujets.

Syndrome oculo-cutanéomuqueux

Diverses éruptions cutanées ont été signalées avec les bêtabloquants, y compris le fumarate de bisoprolol. Un syndrome grave (le syndrome oculo-cutanéomuqueux), dont les signes comprennent la conjonctivite sèche, les éruptions cutanées psoriasiformes, l'otite et la sérosite sclérosante, est survenu lors de l'emploi de l'un des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques (practolol) à long terme. Ce syndrome n'a pas été observé avec le fumarate de bisoprolol ni avec aucun autre agent de ce type. Néanmoins, les médecins doivent connaître la possibilité de telles réactions et cesser le traitement si elles se produisent.

Bradycardie sinusale

Une bradycardie sinusale grave, consécutive à l'activité vagale non opposée à la suite d'un bêtablocage, peut survenir avec le fumarate de bisoprolol. Dans de tels cas, la posologie doit être diminuée ou le traitement par le fumarate de bisoprolol doit être interrompu.

Thyréotoxicose

Chez les patients atteints de thyrotoxicose, les effets néfastes possibles de l'emploi prolongé du fumarate de bisoprolol n'ont pas été adéquatement évalués.

Le blocage des récepteurs bêta-adrénrgiques peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie comme la tachycardie ou ses complications, et occasionner une fausse impression d'amélioration de l'état du patient. L'arrêt subit du bêtablocage peut être suivi d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie ou déclencher une crise thyrotoxicque.

Par conséquent, lorsque le traitement par le fumarate de bisoprolol doit être arrêté chez ces patients, l'arrêt doit être graduel, et les patients étroitement surveillés.

PRÉCAUTIONS

Des analyses de laboratoire appropriées pour la surveillance des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique doivent être effectuées à des intervalles réguliers durant un traitement prolongé par le fumarate de bisoprolol.

Affections bronchospastiques

En règle générale, les patients souffrant de maladie pulmonaire bronchospastique ne doivent pas recevoir de bêtabloquants. Cependant, étant donné que le fumarate de bisoprolol est relativement bêta₁-sélectif, il peut être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de maladie bronchospastique qui ne répondent pas aux autres traitements antihypertenseurs ou qui ne peuvent les tolérer. Étant donné que la bêta₁-sélectivité n'est pas absolue, la dose la plus faible possible doit être utilisée, le patient doit avoir accès à un bêta₂-agoniste (bronchodilatateur), et il doit être surveillé de près. Chez les patients suivant déjà un traitement bronchodilatateur, la dose doit parfois être augmentée.

Anesthésie

Il n'est pas recommandé de cesser la prise de bêtabloquants avant une chirurgie chez la majorité des patients. Il faut toutefois faire preuve de circonspection lorsqu'on utilise le fumarate de bisoprolol avec des agents anesthésiques, notamment ceux qui peuvent exercer un effet dépresseur sur le myocarde. Le cas échéant, la dominance vagale peut être corrigée avec de l'atropine (1 à 2 mg par voie i.v.).

Certains patients recevant des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénrgiques ont été sujets à une grave hypotension prolongée durant l'anesthésie. On a également signalé des cas où il a été difficile de rétablir les battements cardiaques et de les maintenir (voir aussi **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**).

En cas de chirurgie d'urgence, étant donné que le fumarate de bisoprolol est un antagoniste compétitif des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être contrés, au besoin, par des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol ou la noradrénaline.

Réaction de type allergique

Il peut être difficile de traiter les réactions de type allergique chez les patients recevant des bêtabloquants. Chez ces patients, la réaction peut être plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes liés aux changements liquidiens. L'épinéphrine doit être administrée avec prudence puisqu'il se pourrait qu'elle n'exerce pas ses effets habituels pendant le traitement de l'anaphylaxie. D'une part, des doses plus fortes d'épinéphrine peuvent être requises pour relâcher le bronchospasme, tandis que, d'autre part, ces doses peuvent aussi être associées à une stimulation alpha-adrénergique excessive menant à une hypertension artérielle, à une bradycardie réflexe et à un bloc cardiaque, ainsi qu'à une potentialisation possible du bronchospasme. Au lieu d'utiliser de fortes doses d'épinéphrine, on peut aussi recourir à des soins d'appoint vigoureux comme l'administration de liquides, l'emploi de bêta-agonistes comme le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour relâcher le bronchospasme, ou la norépinéphrine pour vaincre l'hypotension.

Risque de réaction anaphylactique

Pendant qu'ils prennent des bêtabloquants, les patients qui ont des antécédents de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent réagir davantage à l'exposition répétée, qu'elle soit accidentelle, ou à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Ces patients risquent de ne pas répondre aux doses habituelles d'épinéphrine utilisées pour traiter des réactions allergiques.

Diabète et hypoglycémie

Les bêtabloquants peuvent masquer certaines manifestations de l'hypoglycémie, notamment la tachycardie. Les bêtabloquants non sélectifs peuvent potentialiser l'hypoglycémie provoquée par l'insuline, et retarder le rétablissement des taux de glucose sérique. Par conséquent, le fumarate de bisoprolol doit être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés à l'hypoglycémie spontanée, ou chez les patients diabétiques (notamment ceux dont le diabète est instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale.

Dysfonction rénale ou hépatique

Des analyses de laboratoire appropriées pour la surveillance des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique doivent être effectuées à des intervalles réguliers durant un traitement prolongé. La prudence s'impose lors de l'ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Personnes âgées

Le fumarate de bisoprolol a été utilisé chez des patients âgés atteints d'hypertension essentielle. Bien que les taux de réponse et que les baisses moyennes de la tension artérielle diastolique aient été similaires à ceux observés chez les patients plus jeunes, on a noté une tendance à administrer des doses plus fortes de fumarate de bisoprolol aux patients âgés. Les ralentissements de la fréquence cardiaque observés étaient légèrement plus marqués chez les patients âgés que chez les sujets jeunes, et avaient tendance à croître avec l'augmentation de la dose.

Grossesse

Le fumarate de bisoprolol ne s'est pas révélé tératogène chez le rat à des doses atteignant 150 mg/kg/jour, soit 375 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain. Le fumarate de bisoprolol s'est avéré fœtotoxique (nombre accru de résorptions tardives) avec la dose de 50 mg/kg/jour, et maternotoxique (diminution de la consommation d'aliments et du gain pondéral) avec la dose de 150 mg/kg/jour. Le fumarate de bisoprolol ne s'est pas révélé tératogène chez le lapin à des doses atteignant 12,5 mg/kg/jour, soit 31 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, mais il s'est révélé embryocide (augmentation des résorptions précoces) à des doses de 12,5 mg/kg/jour.

Aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes. Le fumarate de bisoprolol ne doit être utilisé pendant une grossesse que si l'avantage potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

De petites quantités de fumarate de bisoprolol (< 2 % de la dose) ont été décelées dans le lait de rates qui allaitent. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Si l'emploi du fumarate de bisoprolol est jugé essentiel, la mère doit cesser d'allaiter.

Pédiatrie

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de cet agent chez les enfants.

Interactions médicamenteuses

Autres bêtabloquants :

Le fumarate de bisoprolol ne doit pas être associé à d'autres bêtabloquants.

Médicaments agissant par déplétion des catécholamines :

Les patients recevant des médicaments agissant par déplétion des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, doivent être surveillés de près, car l'action bêtabloquante additionnelle du fumarate de bisoprolol peut entraîner une réduction excessive de l'activité sympathique.

Antihypertenseurs à action centrale :

Les bêtabloquants peuvent exacerber une hypertension rebond qui peut survenir après l'arrêt de la clonidine. Si les deux médicaments sont administrés ensemble, le bêtabloquant doit être arrêté plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine. Si on veut remplacer la clonidine par un bêtabloquant, l'introduction de ce dernier doit être retardée de plusieurs jours après l'arrêt de la prise de la clonidine (voir aussi les renseignements thérapeutiques concernant la clonidine).

Antiarythmiques :

Le fumarate de bisoprolol doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est pris en concomitance avec des médicaments qui exercent un effet dépresseur sur le myocarde ou des inhibiteurs de la conduction AV, notamment certains antagonistes de calcium [surtout ceux de la classe de la phénylalkylamine (vérapamil) et la benzothiazépine (diltiazem)] ou des antiarythmiques comme le disopyramide.

Inhibiteurs des canaux calciques :

L'emploi concomitant de bêtabloquants et d'inhibiteurs des canaux calciques ayant un effet inotrope négatif peut prolonger la conduction SA et AV, notamment chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire ou des anomalies de la conduction. Cette situation peut causer une hypotension grave, une bradycardie et une insuffisance cardiaque.

Interactions pharmacocinétiques :

L'emploi concomitant de rifampine augmente la clairance métabolique du fumarate de bisoprolol, ce qui raccourcit la demi-vie d'élimination de ce dernier. Par conséquent, les produits dotés d'un potentiel d'induction enzymatique doivent être administrés avec prudence chez les patients traités par le fumarate de bisoprolol. Les études pharmacocinétiques ne font état d'aucune interaction pertinente défavorable sur le plan clinique avec d'autres agents administrés en concomitance, y compris les diurétiques thiazidiques, la digoxine et la cimétidine. Le fumarate de bisoprolol n'a exercé aucun effet sur le temps de prothrombine chez les patients traités par des doses stables de warfarine.

On a rapporté des réponses hypertensives exagérées après l'emploi concomitant d'antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques et d'agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, y compris ceux présents dans les médicaments brevetés contre le rhume et les gouttes nasales vasoconstrictrices. Les patients recevant des bêtabloquants doivent être mis au courant de ce danger possible.

Renseignements à communiquer au patient

Les patients, surtout ceux atteints d'une coronaropathie, doivent être mis en garde contre l'arrêt de la prise de fumarate de bisoprolol sans supervision médicale. Il faut aussi conseiller aux patients de consulter un médecin s'ils éprouvent la moindre difficulté respiratoire ou s'ils commencent à manifester des signes et des symptômes d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une bradycardie excessive.

Les patients prédisposés à l'hypoglycémie spontanée et les patients diabétiques prenant de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux doivent être avertis que les bêtabloquants peuvent masquer certaines manifestations de l'hypoglycémie, notamment la tachycardie, et qu'il faut utiliser le fumarate de bisoprolol avec prudence.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans le cadre de deux essais cliniques multicentriques et contrôlés par placebo, regroupant 404 patients atteints d'hypertension légère à modérée, les effets indésirables signalés le plus souvent (> 2 %), associés ou non à la prise du médicament, incluaient : arthralgie (2,7 %), étourdissements (3,5 %), céphalée (10,9 %), insomnie (2,5 %), diarrhée (3,5 %), nausées (2,2 %), toux (2,5 %), pharyngite (2,2 %), rhinite (4,0 %), sinusite (2,2 %), infection des voies respiratoires supérieures (5,0 %), fatigue (8,2 %) et œdème périphérique (3 %).

En tout, 187 patients sur 404 (46,3 %) ont signalé au moins un effet indésirable. Dans l'ensemble, la gravité des effets signalés était de légère à modérée. Vingt-sept patients sur 404

(6,7 %) ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable ou d'une maladie intercurrente.

Le tableau suivant (Tableau 1) énumère les effets indésirables, qu'ils soient liés ou non à la prise du médicament, qui ont été signalés par > 1 % de tous les patients (n = 404) inscrits aux deux essais contrôlés par placebo portant sur le fumarate de bisoprolol administré à des doses uniques comprises entre 2,5 et 40 mg. Les effets indésirables du médicament qui semblent liés à la dose sont la bradycardie, la diarrhée, l'asthénie, la fatigue et la sinusite. Étant donné que l'incidence de la bradycardie est de 0,5 %, il s'agit du seul effet indésirable lié à la dose qui ne figure pas ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 - Effet indésirable (> 1 %) : Essais contrôlés par placebo (n = 404)

Système organique/effet indésirable	Tous les effets indésirables n (%)
Appareil locomoteur	
Arthralgie	11 (2,7)
Myalgie	7 (1,7)
Crampes musculaires	6 (1,5)
Système nerveux central	
Étourdissements	14 (3,5)
Céphalée	44 (10,9)
Paresthésies	5 (1,2)
Hypoesthésie	6 (1,5)
Système nerveux autonome	
Sécheresse de la bouche	5 (1,2)
Troubles auditifs et vestibulaires	
Otalgie	5 (1,2)
Santé mentale	
Impuissance	5 (1,2)
Insomnie	10 (2,5)
Somnolence	5 (1,2)
Appareil digestif	
Diarrhée	14 (3,4)
Dyspepsie	5 (1,2)
Nausées	9 (2,2)
Vomissement	6 (1,5)
Appareil respiratoire	
Toux	10 (2,5)
Dyspnée	6 (1,5)
Pharyngite	9 (2,2)
Rhinite	16 (4,0)
Sinusite	9 (2,2)
Infection des voies respiratoires supérieures	20 (5,0)

Système organique/effet indésirable	Tous les effets indésirables n (%)
Organisme entier	
Asthénie	6 (1,5)
Douleurs thoraciques	6 (1,5)
Fatigue	33 (8,2)
Œdème périphérique	12 (3,0)

Lors d'une étude de prolongation à long terme, ouverte, menée auprès de 144 patients hypertendus, les effets indésirables signalés le plus souvent (> 2 %), qu'ils soient associés ou non à la prise du médicament, étaient les suivants : arthralgie (4,2 %), myalgie (2,1 %), crampes musculaires (2,1 %), étourdissements (4,9 %), céphalée (8,3 %), otalgie (2,1 %), impuissance (2,1 %), diminution de la libido (2,1 %), douleurs abdominales (2,1 %), diarrhée (2,8 %), bronchite (2,8 %), toux (4,2 %), pharyngite (4,2 %), rhinite (8,3 %), sinusite (4,9 %), infection des voies respiratoires supérieures (6,9 %), dorsalgie (2,1 %), douleur thoracique (2,1 %), fatigue (6,9 %), fièvre (2,1 %), œdème périphérique (3,5 %), algie (2,1 %) et blessure traumatique (2,1 %).

Les effets indésirables signalés étaient en général de gravité légère à modérée. Sur 144 patients, 79 (54,9 %) ont signalé au moins un effet indésirable. Sur l'ensemble des patients inscrits, 12 (8,3 %) ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable ou d'une maladie intercurrente.

Le tableau suivant (Tableau 2) énumère les effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients (n = 144) inscrits à l'étude de prolongation à long terme, ouverte, dont les sujets ont reçu des doses de fumarate de bisoprolol allant de 5 à 20 mg par jour.

Tableau 2 : Effets indésirables (> 1 %) : Étude de prolongation à long terme, ouverte (n = 144)

Système organique/effet indésirable	Tous les effets indésirables n (%)
Appareil locomoteur	
Arthralgie	6 (4,2)
Myalgie	3 (2,1)
Crampes musculaires	3 (2,1)
Système nerveux central	
Étourdissements	7 (4,9)
Céphalée	12 (8,3)
Névralgie	2 (1,4)
Vision	
Anomalie oculaire	2 (1,4)
Anomalie de la vue	2 (1,4)

Système organique/effet indésirable	Tous les effets indésirables n (%)
Troubles auditifs et vestibulaires	
Otalgie	3 (2,1)
Acouphène	2 (1,4)
Santé mentale	
Dépression	2 (1,4)
Impuissance	3 (2,1)
Diminution de la libido	3 (2,1)
Insomnie	2 (1,4)
Paranoïa	2 (1,4)
Appareil digestif	
Douleur abdominale	3 (2,1)
Diarrhée	4 (2,8)
Dyspepsie	2 (1,4)
Appareil respiratoire	
Bronchite	4 (2,8)
Bronchospasme	2 (1,4)
Toux	6 (4,2)
Pharyngite	6 (4,2)
Rhinite	12 (8,3)
Sinusite	7 (4,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (6,9)
Organisme entier	
Allergie	2 (1,4)
Dorsalgie	3 (2,1)
Douleurs thoraciques	3 (2,1)
Fatigue	10 (6,9)
Fièvre	3 (2,1)
Bouffées de chaleur	2 (1,4)
Malaise	2 (1,4)
Œdème généralisé	2 (1,4)
Œdème périphérique	5 (3,5)
Algie	3 (2,1)
Blessure traumatique	3 (2,1)

La liste suivante énumère les effets indésirables signalés spontanément avec le fumarate de bisoprolol depuis son arrivée sur le marché américain et le marché de certains pays européens. Dans ces cas, ni l'incidence ni le lien de cause à effet n'ont pu être déterminés avec précision. Les effets indésirables sont énumérés par système ou appareil, de la manière suivante :

SNC (système nerveux central)

Étourdissements, vertiges, céphalées, paresthésie, somnolence, diminution de la concentration/mémoire, aphasie, insomnie, contractions musculaires (involontaires), parésie, troubles du sommeil, syncope, sensation de picotements, coma, encéphalopathie, trouble de la parole, hallucinations et confusion.

Système nerveux autonome

Sécheresse de la bouche.

Cardiovasculaire

Bradycardie, palpitations et autres troubles du rythme cardiaque, hypotension, dyspnée à l'effort, embolie, extrasystoles, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque gauche, infarctus du myocarde, pseudo-syndrome de Raynaud, hypertension, insuffisance cardiaque, insuffisance circulatoire, bloc AV, arrêt cardiaque, tachycardie, fibrillation ventriculaire et arythmie.

Peau

Éruption cutanée, prurit, alopecie, œdème de Quincke, dermatite exfoliative, hyperpigmentation, éruptions psoriasiformes, photosensibilité cutanée, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème multiforme, sclérodermie, décoloration de la peau et urticaire.

Organes sensoriels

Douleur/pression oculaire, larmoiement anormal, dysgueusie, agueusie, anosmie, conjonctivite et troubles visuels.

Métabolique

Hypoglycémie.

Respiratoire

Asthme/bronchospasme, dyspnée, essoufflements, œdème pulmonaire, pneumopathie inflammatoire et insuffisance respiratoire.

Hématologique

Purpura, vascularite et ischémie périphérique.

Gastro-intestinal

Vomissements et diarrhée.

Appareil locomoteur

Crampes musculaires, contraction/tremblement musculaire, arthralgie et myalgie.

Appareil génito-urinaire

Maladie de La Peyronie, galactorrhée, mastalgie et mortinaissance.

Général

Fatigue, asthénie, malaise, œdème, gain pondéral, décès, sclérodermie, effet du surdosage et asthénie.

Anomalies des constantes biologiques

Lors des essais cliniques, les changements signalés le plus fréquemment sur le plan des constantes biologiques étaient l'augmentation des taux sériques de triglycérides, mais ce résultat n'était pas constant.

Des anomalies hépatiques sporadiques ont été signalées. Dans le cadre de deux études américaines bien comparées par rapport à un placebo, portant sur le fumarate de bisoprolol administré pendant 4 à 12 semaines, l'incidence d'une augmentation concomitante de l'AST et de l'ALT de 1 ou 2 fois la normale a été de 3,9 % avec le fumarate de bisoprolol par rapport à 2,5 % avec le placebo. Aucun patient n'a présenté d'augmentations concomitantes supérieures à deux fois la normale.

Dans le cadre d'études à long terme, non contrôlées, portant sur le traitement par le fumarate de bisoprolol pendant 6 à 18 mois, l'incidence d'une augmentation concomitante ou plus de l'AST et de l'ALT de 1 ou 2 fois la normale a été de 6,2 %. L'incidence des occurrences multiples a été de 1,9 %. L'incidence des augmentations concomitantes de l'AST et de l'ALT équivalant à plus de deux fois la normale était de 1,5 %. L'incidence des occurrences multiples était de 0,3 %. Dans de nombreux cas, ces augmentations ont été attribuées à des maladies sous-jacentes, ou se sont normalisées avec la poursuite du traitement par le fumarate de bisoprolol.

Parmi les autres anomalies des constantes biologiques, notons de légères augmentations du taux d'acide urique, de créatinine, d'azote uréique du sang, du potassium sérique, de la glycémie et du phosphore, ainsi qu'une baisse du nombre de leucocytes et de plaquettes. Ces phénomènes n'étaient généralement pas importants sur le plan clinique et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par le fumarate de bisoprolol.

Comme c'est le cas des autres bêtabloquants, des conversions d'anticorps antinucléaires ont aussi été signalées avec le fumarate de bisoprolol. Environ 15 % des patients inscrits aux études à long terme ont présenté une séroconversion, mais environ le tiers de ces patients ont ensuite retrouvé un statut séronégatif malgré la poursuite du traitement.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à :
www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les signes les plus courants auxquels il faut s'attendre en cas de surdosage de bêtabloquants sont la bradycardie, l'hypotension, l'insuffisance cardiaque congestive, le bronchospasme et l'hypoglycémie. À ce jour, quelques cas de surdosage ont été signalés avec le fumarate de bisoprolol. Une bradycardie et/ou de l'hypotension ont été notées. Des agents sympathomimétiques ont été administrés dans certains cas et tous les patients se sont rétablis. En général, en cas de surdosage, le traitement par le fumarate de bisoprolol doit être arrêté, et on doit administrer un traitement d'appoint adéquat, selon les symptômes. Les patients doivent être surveillés de près. Selon les données limitées dont nous disposons, le fumarate de bisoprolol n'est pas dialysable.

D'après les actions pharmacologiques prévues et les recommandations concernant les autres bêtabloquants, les mesures générales suivantes sont à envisager lorsque la situation clinique le justifie :

Bradycardie

Administer de l'atropine par voie i.v. Si la réponse est insatisfaisante, on peut administrer avec prudence de l'isoprotérénol ou un autre agent doté de propriétés chronotropes positives. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'installer un stimulateur cardiaque transveineux. Le glucagon par voie i.v. s'est avéré utile.

Hypotension

Des liquides i.v. et des vasopresseurs comme la dopamine ou la norépinéphrine doivent être administrés. Il faut surveiller continuellement la tension artérielle. Le glucagon par voie i.v. peut s'avérer utile.

Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré)

Il faut surveiller de près les patients et les traiter par une perfusion d'isoprotérénol ou un stimulateur cardiaque transveineux, selon le cas.

Insuffisance cardiaque congestive

Instaurer le traitement standard (c.-à-d. digitaliques, diurétiques, agents inotropes, agents vasodilatateurs). On a rapporté que le glucagon était utile.

Bronchospasme

Administer un traitement bronchodilatateur comme l'isoprotérénol ou la terbutaline (bêta₂-agonistes) et/ou de l'aminophylline par voie i.v.

Hypoglycémie

Administer du glucose par voie i.v.

Selon la gravité des symptômes, le traitement peut nécessiter des soins de soutien intensifs et l'équipement nécessaire au maintien des fonctions cardiaque et respiratoire.

Il faut se rappeler que le fumarate de bisoprolol est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et, par conséquent, il faut s'attendre à employer de fortes doses d'isoprotérénol pour inverser une bonne partie des effets des doses excessives de fumarate de bisoprolol. Cependant, il ne faut pas oublier les complications liées à un excès d'isoprotérénol.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dans le traitement de l'hypertension légère à modérée, la posologie de Mylan-Bisoprolol (fumarate de bisoprolol) doit être personnalisée aux besoins de chaque patient. La posologie initiale est de 5 mg une fois par jour, en monothérapie ou associée à un diurétique. Si la réponse à la dose de 5 mg est insuffisante, la dose peut être augmentée à 10 mg puis, si nécessaire, à 20 mg par jour. L'intervalle approprié pour l'ajustement posologique est de deux semaines.

L'augmentation de la dose au-delà de 20 mg une fois par jour ne produit qu'un léger avantage additionnel.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Chez les patients présentant des lésions hépatiques (hépatite ou cirrhose) ou une dysfonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min), comme pour les autres patients, la dose quotidienne initiale doit être de 5 mg. Compte tenu du risque d'accumulation, il faut faire preuve de prudence pendant l'ajustement posologique. Étant donné que des données limitées indiquent que le fumarate de bisoprolol n'est pas dialysable, il est inutile de remplacer le médicament chez les patients sous dialyse.

Gériatrie

Chez les sujets âgés, il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie, sauf en présence d'une dysfonction rénale ou hépatite significative (voir **PRÉCAUTIONS**).

Chez l'enfant

Aucune donnée ne porte sur l'utilisation du fumarate de bisoprolol en pédiatrie, de sorte que son utilisation ne peut être recommandée chez les enfants.

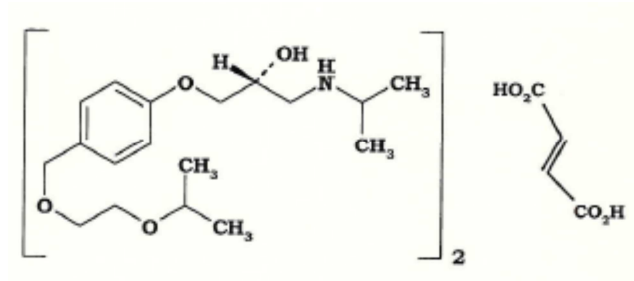
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : fumarate de bisoprolol

Dénomination chimique : (+/-)-1- [4- [[2- (1-Méthyléthoxy)éthoxy]méthyl]phénoxy]-3-[1-méthyléthylamino] -2-propanol (*E*)-2-butènedioate (2:1) (sel)

Formule développée :



Formule moléculaire : $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$

Masse moléculaire : 766,97 g/mol

Description : Poudre légèrement hygroscopique blanche ou presque blanche.

Valeurs du pH : pH d'une solution de 5 % : 6-7

Point de fusion : 100-103°C par méthode capillaire.

Pouvoir rotatoire spécifique : Le fumarate de bisoprolol est un mélange racémique d'énantiomères S(-) et R(+). Son pouvoir rotatoire spécifique se situe entre $-2,0^\circ$ et $+2,0^\circ$.

Maxima d'absorption dans l'ultraviolet : 201,9 nm et 224,0 nm.

Hygroscopicité : légèrement hygroscopique

Solubilités : Le fumarate de bisoprolol est très soluble dans l'eau et aisément soluble dans le méthanol.

STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE RECOMMANDÉES

Conservez dans un contenant hermétique résistant à la lumière à température ambiante (entre 20-25°C [68-77°F]). Excursions permises entre 15-30°C (59-86°F).

PRÉSENTATIONS ET FORMES POSOLOGIQUES

Comprimés à 5 mg : Chaque comprimé pelliculé rose, rond et biconvexe, gravé de « BL » et « 7 » de part et d'autre d'une rainure sur une face et « M » sur l'autre face, renferme 5 mg de fumarate de bisoprolol.

Disponible en flacons de PEHD de 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune, lactose anhydre, stéarate de magnésium et laurylsulfate de sodium.

Enrobage : Laque d'aluminium jaune n° 6, laque d'aluminium rouge allura et laque d'aluminium bleu n° 2, hypromellose, polydextrose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Comprimés à 10 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe, portant la gravure « BL » sur une face et « M » sur l'autre face, renferme 10 mg de fumarate de bisoprolol.

Disponible en flacons de PEHD de 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, lactose anhydre, stéarate de magnésium et laurylsulfate de sodium.

Enrobage : Hypromellose, polydextrose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

L'information suivante comporte d'importants renseignements qu'il vous serait bon de connaître au sujet de Mylan-Bisoprolol (comprimés de fumarate de bisoprolol). Mylan-Bisoprolol est pris une fois par jour. Il appartient au groupe de médicaments appelés « bêtabloquants ». Votre médecin pourrait vous avoir prescrit Mylan-Bisoprolol pour vous aider à maîtriser votre hypertension (haute pression artérielle). Mylan-Bisoprolol réduit la pression artérielle et diminue par le fait même la charge de travail pour le cœur.

Veillez lire attentivement ce qui suit. Ces renseignements ne doivent, en aucun cas, remplacer les conseils de votre médecin ou de votre pharmacien. Ces derniers peuvent vous avoir donné des instructions différentes en fonction de votre état de santé particulier. Assurez-vous de bien

suivre leurs conseils. Si vous avez des questions, discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.

Avant de prendre Mylan-Bisoprolol, vous devez informer votre médecin :

- Si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse.
- Si vous allaitez.
- Si vous souffrez présentement ou avez déjà souffert de problèmes de santé, y compris : asthme, bronchite, emphysème, ou tout autre maladie pulmonaire; toute maladie cardiaque, rénale ou hépatique; diabète ou hyperthyroïdie.
- Si vous consultez plus d'un médecin, assurez-vous que chacun d'eux soit au courant de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre (sans ordonnance), surtout les diurétiques (pilules d'eau), les médicaments pour le rhume, les décongestionnants nasaux et d'autres médicaments pour le cœur ou la tension artérielle.
- Avant de subir une chirurgie, avisez votre médecin ou votre dentiste que vous prenez Mylan-Bisoprolol.
- Si vous êtes allergique à certaines substances non médicinales comme certains aliments, agents de conservation ou colorants, qui pourraient faire partie de la composition des comprimés Mylan-Bisoprolol (voir Ingrédients - Mylan-Bisoprolol).
- Si vous avez déjà mal réagi ou si vous avez présenté une réaction inhabituelle ou allergique à tout médicament contenant du bisoprolol par le passé.

Ingrédients - Mylan-Bisoprolol :

Comprimés à 5 mg : Fumarate de bisoprolol, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune, lactose anhydre, stéarate de magnésium et laurylsulfate de sodium.

Enrobage : Laque d'aluminium jaune n° 6, laque d'aluminium rouge allura et laque d'aluminium bleu n° 2, hypromellose, polydextrose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Comprimés à 10 mg : Fumarate de bisoprolol, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, lactose anhydre, stéarate de magnésium et laurylsulfate de sodium.

Enrobage : Hypromellose, polydextrose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Mode d'emploi pour Mylan-Bisoprolol : Prenez Mylan-Bisoprolol **exactement** comme vous l'a indiqué votre médecin.

Ne sautez pas de doses et ne prenez pas de doses supplémentaires, sauf sur indication de votre médecin. Si les directives ne sont pas claires, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

- Mylan-Bisoprolol est administré à raison d'une fois par jour.
- Il est possible que Mylan-Bisoprolol vous ait été prescrit en association avec d'autres médicaments pour vous aider à contrôler votre état de santé particulier; il est important que vous preniez ces médicaments tels que prescrits.
- Il est important de prendre Mylan-Bisoprolol à environ la même heure tous les jours.

- Si vous oubliez une dose, vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment vous devriez procéder.
- Il ne faut pas mâcher ni écraser les comprimés.

Effets secondaires : Mylan-Bisoprolol, comme tout médicament, peut provoquer certains effets secondaires. Il est important d'informer votre médecin de tout effet secondaire qui pourrait se manifester, surtout si vous ressentez un des effets suivants pendant plusieurs jours. Les effets secondaires les plus fréquents, qu'ils soient ou non attribuables à Mylan-Bisoprolol, sont : mal de tête, fatigue, infection des voies urinaires, rhinite ou sinusite (inflammation des muqueuses nasales), diarrhée, étourdissements, œdème périphérique (enflure des chevilles), douleur articulaire, toux, insomnie (difficulté à dormir), nausée (avoir le goût de vomir) et mal de gorge.

Vous devez solliciter des soins médicaux d'urgence si vous présentez une réaction allergique accompagnée de symptômes comme une éruption cutanée, des démangeaisons, une enflure, des étourdissements ou des troubles respiratoires.

Les médicaments n'affectent pas tout le monde de la même façon. Ce n'est pas parce que certains patients ont présenté des effets secondaires qu'il en sera de même pour vous. Vous pourriez n'en ressentir aucun. Discutez de votre état sous Mylan-Bisoprolol avec votre médecin ou votre pharmacien. Vous ne devez ni cesser de prendre, ni entamer un traitement par Mylan-Bisoprolol de votre propre essor.

Précautions à prendre :

- Gardez Mylan-Bisoprolol hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne donnez Mylan-Bisoprolol à aucun autre patient car il pourrait ne pas lui convenir.
- Lisez attentivement l'étiquette de votre ordonnance. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions.

Conservation : Conservez dans un contenant hermétique résistant à la lumière à température ambiante (entre 20-25°C [68-77°F]). Excursions permises entre 15-30°C (59-86°F).

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE HUMAINE

La bêta₁-sélectivité du fumarate de bisoprolol a été démontrée dans le cadre d'essais menés chez des animaux et chez l'humain. Lorsqu'il est utilisé à des doses thérapeutiques, aucun effet n'a été noté sur la densité des récepteurs bêta₂. Des essais sur la fonction respiratoire ont été effectués chez des volontaires asthmatiques et des patients atteints de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) en effectuant des épreuves fonctionnelles respiratoires. Les doses de fumarate de bisoprolol utilisées allaient de 5 à 60 mg, celles d'aténolol de 50 à 200 mg, celles de métoprolol de 100 à 200 mg et celles de propranolol de 40 à 80 mg. Dans certaines études, on a observé une légère augmentation asymptotique de la résistance des voies aériennes (RVA) et une baisse du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) lorsque des doses de 20 mg ou plus de fumarate de bisoprolol étaient administrées, ce qui est similaire à la légère augmentation de la RVA observée avec les autres bêtabloquants cardiosélectifs. Les changements causés par le

bêta-blocage relatif à tous les agents ont pu être contrés par un traitement par des bronchodilatateurs.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicologie chez les animaux ont démontré que le fumarate de bisoprolol avait une large marge d'innocuité. Lors d'essais à doses multiples chez le rat et le chien, les effets observés étaient liés aux effets pharmacologiques et/ou étaient des effets de classe aussi connus des autres bêtabloquants et n'étaient donc pas spécifiques au fumarate de bisoprolol. Chez le rat, lorsque des multiples élevés des doses thérapeutiques humaines étaient utilisés, on a observé une augmentation des taux de triglycérides sériques, des foyers de nécrose myocardique, une augmentation de la taille/masse du cœur et une phospholipidose pulmonaire. Chez le chien, le seuil de tolérance au fumarate de bisoprolol a été déterminé par ses effets pharmacologiques (c.-à-d. hypotension) qui ont entraîné une mortalité. Des augmentations des taux de triglycérides sériques et des corps d'inclusion hépatocytaires ont également été observées chez le chien.

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du fumarate de bisoprolol a été étudiée chez la souris, le rat et le chien. Les tableaux 3A et 3B ci-dessous résument les résultats obtenus lors des études effectuées.

Tableau 3A : Toxicité aiguë – Bisoprolol en monothérapie

Espèce/souche	N ^{bre} /sexe/dose	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris : EMD : NMRI (SPF)	50 M 50 F	orale	730
Souris : EMD : NMRI (SPF)	35 M 35 F	i.v.	130
Rat : EMD : Wistar-AF/ (SPF)	45 M 45 F	orale	1 112
Rat : EMD : Wistar-AF/ (SPF)	35 M 35 F	i.v.	50
Chien : BMD : Beagle	24 M 24 F	orale	90
Chien : BMD : Beagle	20 M 20 F	i.v.	24

**Tableau 3B : Toxicité Aiguë – Bisoprolol/Hctz
(Combinaison 1:2,5)**

Espèce/souche	N^{bre}/sexe/dose	Voie	DL₅₀ (BIS+HCTZ) (mg/kg)
Souris : EMD : NMRI (SPF)	150 M 150 F	Orale gavage	1 050+ 2620
Rat : EMD : Wistar-AF/ (SPF)	15 M 15 F	Orale gavage	950 + 2370

Chez la souris et le rat, les signes cliniques étaient les suivants : baisse de l'activité spontanée, procubitus et dyspnée. Chez la souris, des convulsions et des tremblements ont aussi été notés. Les chiens étaient plus sensibles au fumarate de bisoprolol que les rongeurs. Chez le chien, les signes cliniques étaient les suivants : chancellement, salivation, vomissements, décubitus ventral ou latéral, dyspnée, convulsions et spasmes toniques. Chez les trois espèces, les signes cliniques ont été observés peu de temps après l'administration de la dose, et se sont dissipés rapidement chez les animaux qui ont survécu. Aucun effet à retardement n'a été observé.

Les DL₅₀ de l'énantiomère S(-) chez la souris et le rat étaient similaires ou plus élevées que les DL₅₀ du fumarate de bisoprolol (mélange racémique).

Chez les souris et les rats, les signes cliniques étaient les suivants : baisse de l'activité spontanée, secousses musculaires, procubitus, tremblements, dyspnée et horripilation. Chez les deux espèces, les signes cliniques ont été observés peu après l'administration du médicament. Les signes cliniques se sont dissipés rapidement chez les souris survivantes, mais ils ont été observés jusqu'au jour 6 chez les rats survivants. Aucune potentialisation de la toxicité aiguë du fumarate de bisoprolol n'a été notée lorsque celui-ci a été administré avec de l'hydrochlorothiazide à des souris ou à des rats.

Toxicité de doses multiples

La toxicité du fumarate de bisoprolol a été étudiée avec des doses orales quotidiennes chez des rats pendant des périodes de 6 semaines et de 3, 6 et 12 mois, ainsi que chez des chiens pendant 1, 6 et 12 mois.

Une étude de un mois utilisant des doses i.v. quotidiennes a été effectuée chez des rats et des chiens. La toxicité du fumarate de bisoprolol en association avec l'hydrochlorothiazide a été étudiée chez chaque espèce en utilisant des doses quotidiennes orales administrées pendant six mois.

Les résultats de ces études sont présentés aux tableaux 4A et 4B ci-dessous.

Nécrose du myocarde

Les tableaux 5A et 5B présentent les études réalisées sur la nécrose du myocarde. Une fibrose et/ou une nécrose focales minimes du myocarde, accompagnées d'infiltrats inflammatoires de

diverses importances ont été observées dans les coupes du myocarde des mâles (mais pas des femelles) chez les animaux traités par le médicament, ainsi que chez ceux du groupe témoin lors de l'étude de six mois utilisant du fumarate de bisoprolol avec l'hydrochlorothiazide en concomitance. En général, les changements focaux myocardiques des rats du groupe témoin étaient similaires à ceux des rats traités par le médicament pour ce qui était de la morphologie, de la gravité et de leur emplacement dans le myocarde. Les taux d'incidence semblaient être plus élevés dans les groupes qui ont reçu le traitement actif que dans les groupes témoins.

Nous savons que les médicaments cardiotoniques, en tant que classe pharmacologique, causent des changements du myocarde chez le rat (Van Vleet et Ferrans, 1986) et qu'une fibrose et/ou une nécrose focales minimes du myocarde sont souvent observées chez les rats mâles non traités (Boorman, 1981; Greaves et Faccini, 1984). Les résultats des deux études de trois mois menées chez le rat ont démontré que : (1) Des multiples élevés des doses thérapeutiques humaines de fumarate de bisoprolol, de métoprolol et d'hydrochlorothiazide, seules et en association, augmentaient l'incidence de la fibrose/nécrose focale myocardique chez les rats mâles. (2) Lorsque le fumarate de bisoprolol était administré avec de l'hydrochlorothiazide, l'incidence de la fibrose/nécrose focale myocardique du groupe paraissait légèrement plus élevée que lorsque chaque agent était administré en monothérapie. (3) Les changements décrits affectant le myocarde avaient la même morphologie et la même gravité entre les groupes témoins et les groupes sous traitement.

Tableau 4A : Toxicité subaiguë et chronique – Fumarate de bisoprolol en monothérapie

Espèce/ souche	Nbre/sexe/ dose	Voie	Doses (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Résultats
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	10	Orale Gavage	0, 20, 60, 180, 540	6	–Élévation dose-dépendante des triglycérides sériques à des doses de 60 à 540 mg/kg/jour. –Incidence plus élevée de phospholipidose pulmonaire à des doses \geq 180 mg/kg/jour. Les changements étaient réversibles suivant l'arrêt du traitement. – Nodules corticosurrénaux observés chez toutes les F.
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	10	Orale Alimentation	0, 100, 150, 225, 350, 500	13	–Masse, circonférence et volume cardiaques accrus. Volume et surface ventriculaire gauche accrus ^a . –Incidence plus élevée de phospholipidose à des doses \geq 225 mg/kg/jour. –Nodules corticosurrénaux observés chez toutes les F.
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	25	Orale Gavage	0, 15, 50, 150	26 (suivies de 4 semaines de convalescence)	–Hausse dose-dépendante des triglycérides sériques à des doses de 50 à 150 mg/kg/jour. – Masse, circonférence et volume cardiaques accrus. Volume et surface ventriculaire gauche accrus ^a . –Nodules corticosurrénaux observés chez toutes les F.
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	20	Orale Alimentation	0, 25, 75, 225	52 (suivies de 13 semaines de convalescence)	– Masse, circonférence et volume cardiaques accrus. Volume et surface ventriculaire gauche accrus ^a .
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	12	i.v.	0, 0,2, 1, 5	4 (suivies de 4 semaines de convalescence)	–Aucun décès ni observation <i>ante-mortem</i> ou à l'autopsie en lien avec le médicament.

Tableau 4A : Toxicité subaiguë et chronique – Fumarate de bisoprolol en monothérapie
(suite)

Espèce/ souche	Nbre/sexes/ dose	Voie	Doses (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Résultats
Chien : Beagle	3	Orale Gélules	0, 3, 10, 30, 100	4	– Tremblements, léthargie et bradycardie transitoire à 100 mg/kg/jour. – 1 décès à 100 mg/kg/jour ^b . – Salivation et vomissements jusqu'à 3 h post-dose à 100 mg/kg/jour.
Chien : Beagle	8 6 6 8	Orale Gélules	0 10 27 73	26 (suivies de 8 semaines de convalescence)	– 12 décès à 73 mg/kg/jour ^b . – Salivation, vomissements, tremblements, chancellement et léthargie à ≥ 27 mg/kg/jour. – Légère réduction de la TA systolique moyenne et de la FC dans tous les groupes testés. – Corps d'inclusion hépatocytaires à ≥ 27 mg/kg/jour.
Chien : Beagle	6	Orale Gélules	0, 3, 10, 30	52 (suivies de 8 semaines de convalescence)	– 1 décès à 30 mg/kg/jour ^b . – Salivation et vomissements jusqu'à 3 h post-dose à 30 mg/kg/jour. – Augmentation de la FC moyenne à toutes les doses. – Corps d'inclusion hépatocytaires dans les groupes témoins et testés.
Chien : Beagle	2	i.v.	0, 1, 3, 10	4	– Aucun décès ni toxicité.
Chien : Beagle	5 ou 8	Orale Gélules	0, 3, 10, 30	52	– 10 décès à 30 mg/kg, 1 décès à 10 mg/kg. – Salivation, vomissements, larmolement et selles molles à toutes les doses testées. – Augmentation des taux de triglycérides sériques à toutes les doses testées.
Chien : Beagle	5 ou 8	Orale Gélules	20, 30	52	– 4 décès à ≥ 20 mg/kg/jour. – Allongement de l'intervalle PR, bloc AV du premier degré et extrasystole auriculaire et ventriculaire chez tous les animaux survivants. – Salivation, vomissements, larmolement et selles molles dans les deux groupes testés. – Augmentation des taux de triglycérides sériques.

Tableau 4B : Toxicité subaiguë et chronique – Fumarate de bisoprolol et HCTZ (Rapport de 1:25)

Espèce/ souche	Nbre/ sexe/ dose	Voie	Dose Groupe BIS+HCTZ (mg/kg/ jour)	Durée (semaines)	Résultats
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	1 510	Orale Gavage	0 10,5 (3+7,5) 35 (10+25) 105 (30+75) 7,5 (HCTZ seul) 75 (HCTZ seul)	26 (suivies de 8 semaines de convales- cence)	<p>–Baisse de la FC à 10:25 mg/kg/jour.</p> <p>–Fouissement et salivation à 10:25 et 30:75 mg/kg/jour.</p> <p>–Une fibrose et/ou une nécrose^a focales minimales myocardiques accompagnées d’infiltrats inflammatoires de diverses importances chez les mâles des groupes témoins et testés.</p> <p>–Les taux d’incidence de changements focaux du myocarde semblent plus élevés dans les groupes qui ont reçu seulement du fumarate de bisoprolol, de l’HCTZ ou l’association de ces deux agents que dans les groupes témoins.</p>
Chien :Beagle	5	Orale Gélules	0 10,5 (3+7,5) 35 (10+25) 25 (HCTZ seul)	26 (suivies de 8 semaines de convales- cence)	<p>–Légère diminution de la FC et léger allongement de l’intervalle PQ à 3:7,5 et à 10:25 mg/kg/jour.</p> <p>–Changements sporadiques de la masse des organes.</p> <p>–Une augmentation de la nécrose unicellulaire des hépatocytes est observée à 10:25mg/kg/jour et dans les groupes qui ont reçu l’HCTZ.</p> <p>–Augmentation des hépatocytes binucléés dans le groupe qui a reçu 10:25mg/kg/jour.</p> <p>–La nécrose unicellulaire des hépatocytes a été le seul changement histopathologique observé après la convalescence.</p>

(a) concernant la nécrose du myocarde, veuillez vous référer aux tableaux 5A et 5B.

(b) collapsus cardiovasculaire dû à une formation d’influx et des troubles de la conduction

Tableau 5A
Nécrose du myocarde lors d'études sur le fumarate de bisoprolol et l'association bisoprolol/hydrochlorothiazide (1:2,5) chez des rats mâles

Étude	Sommaire de l'incidence de la nécrose du myocarde			
	0	15	50	150
Dose (mg/kg) :	0	15	50	150
3 mois sous bisoprolol	1/5	1/5	2/5	2/5
6 mois sous bisoprolol	6/10	3/10	5/10	7/10
6 mois sous bisoprolol suivis de 2 mois de convalescence	3/10	3/10	0/10	3/10

Étude	Sommaire de l'incidence de la nécrose du myocarde					
	0	3	10	30	0	0
Dose (mg/kg) : Bisoprolol Hydrochlorothiazide	0	3	10	30	0	0
	0	7,5	25	75	7,5	75
6 mois sous bisoprolol	1/10	5/10	6/10	7/10	2/5	2/5
6 mois sous bisoprolol suivis de 2 mois de convalescence	1/5	–	–	2/5	–	2/5

Étude	Sommaire de l'incidence de la nécrose du myocarde			
	0	25	75	225
Dose (mg/kg) :	0	25	75	225
12 mois sous bisoprolol	5/10	8/10	5/10	7/10
12 mois sous bisoprolol suivis de 3 mois de convalescence	5/10	4/10	4/10	5/10

Tableau 5B
Nécrose du myocarde lors d'études de trois mois sur le fumarate de bisoprolol, le métoprolol et l'hydrochlorothiazide chez des rats mâles

Sommaire de l'incidence de la nécrose du myocarde				
Groupe :	Témoin	Fumarate de bisoprolol	Hydrochlorothiazide	Fumarate de bisoprolol + hydrochlorothiazide
Dose (mg/kg) :	0	30	75	30 + 75
Incidence	5/20	8/20	6/20	12/10
Groupe :	Témoin	Métoprolol	Hydrochlorothiazide	Métoprolol + hydrochlorothiazide
Dose (mg/kg) :	0	300	150	300 + 150
Incidence	2/20	16/20	9/20	14/20

En conclusion, le fumarate de bisoprolol et le métoprolol, seuls ou en association avec de l'hydrochlorothiazide, de même que l'hydrochlorothiazide seul, sont associés à une incidence accrue de changements myocardiques minimes chez les rats mâles qui ont reçu des doses correspondant à des multiples élevés des doses thérapeutiques chez l'humain. Ces changements du myocarde ne sont pas graves, et leur effet est propre à l'espèce et au sexe. Les changements myocardiques susmentionnés sont fort probablement un effet de classe, et sont probablement dus aux effets pharmacologiques exagérés de ces médicaments lorsqu'ils sont pris à des doses élevées. Le métoprolol est sur le marché et utilisé depuis plus de 10 ans; l'hydrochlorothiazide l'est depuis plus de 20 ans, et les associations à dose fixe de métoprolol et d'hydrochlorothiazide le sont depuis plusieurs années. Par conséquent, on ne considère pas les résultats obtenus lors de ces études sur le myocarde comme un signe quelconque de risque possible chez l'homme.

Cancérogénèse

Des études à long terme ont été menées sur le fumarate de bisoprolol par voie orale administré par l'alimentation à des souris (20 et 24 mois) et à des rats (26 mois). Aucun signe de potentiel carcinogène n'a été observé en utilisant des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour chez les souris et jusqu'à 123 mg/kg/jour chez les rats. D'après la masse corporelle, ces doses représentent 625 et 312 fois, respectivement, la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 20 mg (ou 0,4 mg/kg/jour d'après le poids d'une personne de 50 kg); d'après la surface corporelle, ces doses représentent 59 fois (souris) et 64 fois (rats) la DMRH.

Tératologie et reproduction

Lors d'études de toxicité sur la reproduction menées chez le rat, le fumarate de bisoprolol n'a pas eu d'effets sur la fertilité ou sur la fonction reproductrice en général. Le fumarate de bisoprolol, comme les autres bêtabloquants, a causé des effets maternels et embryotoxiques à des doses élevées, mais il n'était pas tératogène chez les rats ni chez les lapins. Lors d'une étude périnatale et postnatale menée chez le rat, on a noté des effets toxiques maternels et des poids inférieurs à la naissance avec la dose élevée, mais aucun autre effet sur la fonction reproductrice n'a été noté.

Le fumarate de bisoprolol était fœtotoxique (augmentation du nombre de résorptions tardives) à 50 mg/kg/jour et maternotoxique (diminution de la consommation d'aliments et du gain pondéral) à 150 mg/kg/jour. Chez le rat, la fœtotoxicité est apparue avec une dose de 125 fois la DMRH basée sur le poids corporel, et à 26 fois la DMRH basée sur la surface corporelle. La maternotoxicité s'est produite à 375 fois la DMRH basée sur le poids corporel, et à 77 fois la DMRH basée sur la surface corporelle. Chez les lapins, le fumarate de bisoprolol n'a pas été tératogène à des doses pouvant atteindre 12,5 mg/kg/jour, soit 31 et 12 fois la DMRH basée sur le poids corporel et sur la surface corporelle, respectivement, mais il a été embryocide (augmentation du nombre de résorptions précoces) à 12,5 mg/kg/jour.

Mutagenèse

Le potentiel mutagène du fumarate de bisoprolol a été évalué par un test de mutagenèse microbienne (Ames), des tests de mutation ponctuels et des aberrations chromosomiques sur des cellules V79 de hamsters chinois, des tests de synthèse non programmés d'ADN, du test du micronoyau chez la souris et des essais cytogénétiques chez le rat. Aucun signe de potentiel mutagène n'a été détecté lors de ces essais *in vivo* et *in vitro*.

BIBLIOGRAPHIE

1. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK, Brunner HR, Scherrer U, van Brummelin P, Distler A, Philipp T, Fogari R, Mimran A, Fourcade J, dal Palu C, Prichard BNC, Backhouse CI, Reid JL, Elliott H, Zanchetti A. Double-blind comparison of the cardioselective R-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovascular Pharmacol* 1986; 8(Suppl. 11):S122-S127.
2. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovascular Pharmacol* 1986; 8(Suppl. 11):S74-S77.
3. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovascular Pharmacol* 1986; 8(Suppl. 11):S96-S99.
4. Kirch W, Rose I, Klingmann I, Pabst J, Ohnhaus EE. Interaction of bisoprolol with cimetidine and rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:59 - 62.
5. Kirch W, Rose I, Demers HG, Leopold G, Pabst J, Ohnhaus EE. Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated oral administration to healthy volunteers and patients with kidney or liver disease. *Clin Pharmacokin* 1987; 13:110-117.
6. Neuss H, Conrad A, Mitrovic V, Schlepper M. Electrophysiologic effects of an acute β -blockade induced by bisoprolol in patients with supraventricular tachycardia as assessed by His-bundle electrograms. *J Cardiovascular Pharmacol* 1986; 8(Suppl. 11):S167-S170.
7. Pfannenstiel P, Rummeny E, Baew-Christow T, Bux B, Cordes M, Adam W, Panitz N, Pabst J, Disselhoff G. Pharmacokinetics of bisoprolol and influence on serum thyroid hormones in hyperthyroid patients. *J Cardiovascular Pharmacol* 1986; 8(Suppl. 11):S100-S105.
8. Tattersfield AE. Assessment of β -adrenoceptor selectivity of a new β -adrenoceptor antagonist, bisoprolol, in man. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18:343 - 347.
9. Weiner L, Frithz G. Antihypertensive effects of bisoprolol during once daily administration in patients with essential hypertension; a dose-ranging study with parallel groups. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29:517 - 521.
10. Weiner L, Frithz G. Dose-effect relationship and long-term effects of bisoprolol in mild to moderate hypertension. *J Cardiovascular Pharmacol* 1986; 8(Suppl. 11):S106-S112.
11. Zbinden, G. Pulmonary Lipidosis, in Progress in Toxicology Special Topics. New York, Springer Verlag. 1976; vol. II, pp 34 - 33.
12. Monographie de produit Sandoz Bisoprolol, Sandoz Canada Inc. Date de révision : 9 décembre 2008, Numéro de contrôle 121570.