

## Monographie de Produit

 **Sandoz Bisoprolol**

Fumarate de bisoprolol comprimés, USP

5 mg, 10 mg

Inhibiteur des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques

Sandoz Canada Inc.  
145 Jules-Léger  
Boucherville, Québec  
J4B 7K8

Date de Préparation: 9 avril 2003  
Date de Révision: 9 décembre 2008

Numéro de contrôle: 121570

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**

### **Sandoz Bisoprolol**

Fumarate de Bisoprolol comprimés, USP

5 mg, 10 mg

### **Classe Pharmacologique**

Inhibiteur des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Sandoz Bisoprolol (fumarate de bisoprolol) est un agent synthétique inhibiteur des récepteurs adrénergiques  $\beta_1$ -sélectif (cardiosélectif) sans activité stabilisatrice de la membrane significative ou d'activité sympathomimétique intrinsèque dans l'éventail de ses doses thérapeutiques. Par contre, cet effet préférentiel n'est pas absolu et, à de fortes doses, le bisoprolol peut aussi inhiber les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques, localisés principalement dans les muscles bronchiques et vasculaires.

### **Pharmacodynamique**

L'effet principal du fumarate de bisoprolol est son effet chronotrope négatif, résultant en 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 au niveau du volume d'éjection, et seulement une légère hausse de la pression auriculaire droite ou de la pression capillaire pulmonaire au repos ou à l'effort.

### **Mécanisme d'Action**

Le mécanisme d'action de ses effets antihypertenseurs n'a pas encore été complètement élucidé. Les facteurs entrant en jeu pourraient entre autres être:

- L'antagonisme des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques dans la réduction du débit cardiaque.
- L'inhibition de la libération de rénine par les reins.
- La diminution du débit sympathique tonique à partir des centres vasomoteurs cérébraux.

Chez des volontaires normaux, le traitement au fumarate de bisoprolol a entraîné une réduction de la tachycardie à l'effort et de la tachycardie induite par l'isoprotérénol. L'effet maximum est survenu 1 à 4 heures après l'administration de la dose. Les effets ont persisté pendant 24 heures à des doses égales ou supérieures à 5 mg.

Des études électrophysiologiques chez l'homme ont démontré que le fumarate de bisoprolol ralentit significativement la fréquence cardiaque, augmente le temps de récupération du nœud sinusal, prolonge les périodes réfractaires du nœud AV et, lors d'une stimulation auriculaire rapide, prolonge la conduction nodale AV.

Le fumarate de bisoprolol est bien absorbé suivant son administration orale. La biodisponibilité absolue après 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 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 du fumarate de bisoprolol donne lieu à une variabilité interindividuelle des pics plasmatiques d'un facteur moindre que 2. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 9 à 12 heures et elle est légèrement plus longue chez les sujets âgés, en partie en raison d'une diminution de la fonction rénale chez cette population. L'état d'équilibre est atteint en l'espace de 5 jours avec l'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 apparaissant sous forme inchangée dans l'urine et le reste apparaissant 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 excrété dans les selles. Le fumarate de bisoprolol n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 IID6 (débrisoquine hydroxylase).

Chez les sujets qui ont une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min, la demi-vie plasmatique est augmentée par un facteur d'environ 3 comparativement aux sujets sains.

Chez les patients souffrant de cirrhose hépatique, la vitesse d'élimination du fumarate de bisoprolol est plus variable et significativement plus lente que chez les sujets sains, avec une demi-vie plasmatique allant de 8,3 à 21,7 heures.

Une étude comparative randomisée à devis en chassé-croisé a été effectuée sur la biodisponibilité d'une dose unique de Sandoz Bisoprolol comprimés de 10 mg vs la référence canadienne chez des sujets sains, mâles, et à jeun. Un résumé de l'étude réalisée par Sandoz Canada Inc. sur la biodisponibilité comparative est présenté dans le tableau ci-dessous :

**Tableau résumé des données obtenues  
sur la biodisponibilité comparative  
de Sandoz Bisoprolol (1x10 mg)**

PARAMÈTRES	Moyenne Géométrique Moyenne Arithmétique (CV%)		RATIO EN % DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES
	TEST	RÉFÉRENCE*	
ASC <sub>0-t</sub> (ng.hr/mL)	609,80 615,79 (14,33)	618,42 625,50 (15,17)	98,61
ASC <sub>1</sub> (ng.hr/mL)	642,87 650,16 (15,29)	652,76 661,07 (15,95)	98,48
C <sub>max</sub> (ng/mL)	40,37 40,78 (15,27)	38,20 39,20 (16,48)	104,32
T <sub>max</sub> (hr)**	2,80 (44,26)	3,47 (46,71)	
T <sub>½</sub> (hr)**	11,07 (13,40)	11,13 (13,47)	

\* Monocor®, Crystaal une division de Biovail Corporation, Canada.

\*\* Les paramètres T<sub>max</sub> et T<sub>½</sub> sont exprimés en moyennes arithmétiques (CV%).

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Sandoz Bisoprolol (fumarate de bisoprolol) est indiqué pour le traitement des patients souffrant d'une hypertension légère à modérée. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs, notamment avec des diurétiques thiazidiques.

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

## CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Bisoprolol (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 particulièrement lorsqu'on administre le fumarate de bisoprolol à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque grave. L'innocuité et l'efficacité du bisoprolol administré à des doses supérieures à 10 mg/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 le risque potentiel de réduire davantage la contractilité myocardique et d'entraîner une défaillance cardiaque. En général, les  $\beta$ -bloquants sont à éviter chez les patients qui souffrent 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 abolir 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  $\beta$ -bloquants et de la digitaline s'additionnent pour ralentir la conduction AV.

### **Patients sans 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  $\beta$ -bloquant peut, dans certains cas, entraîner l'insuffisance cardiaque. Dès les premiers signes ou symptômes d'une insuffisance cardiaque imminente, il faut traiter les patients de façon appropriée et surveiller étroitement leur réponse. Si l'insuffisance cardiaque continue, il faut cesser immédiatement le traitement au fumarate de bisoprolol.

### **Arrêt subit d'un Traitement au 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  $\beta$ -bloquants. On doit donc déconseiller aux patients de cesser ou d'interrompre leur traitement sans en avoir parlé à leur médecin. Même chez les patients exempts 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 au bisoprolol doit être réinstauré, du moins temporairement.

### **Maladies Vasculaires Périphériques**

Les  $\beta$ -bloquants peuvent précipiter ou aggraver les symptômes d'une insuffisance artérielle chez les patients qui souffrent de maladies vasculaires périphériques. La prudence s'impose chez de tels sujets.

### **Syndrome Oculo-muco-cutané**

Diverses éruptions cutanées ont été signalées avec les  $\beta$ -bloquants, y compris le fumarate de bisoprolol. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes comprennent la conjonctivite sèche, les éruptions cutanées psoriasiformes, l'otite et la sérosite sclérosante, est survenu lors de l'emploi chronique de l'un des inhibiteurs des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec le fumarate de bisoprolol ni avec aucun autre agent de ce type. Néanmoins, les médecins doivent être au courant de la possibilité de telles réactions et cesser le traitement si jamais elles se produisaient.

### **Bradycardie Sinusale**

Une bradycardie sinusale grave, consécutive à l'activité vagale non opposée suivant un  $\beta$ -blocage, peut survenir avec le fumarate de bisoprolol. Dans de tels cas, la posologie doit être diminuée ou le traitement au fumarate de bisoprolol doit être cessé.

### **Thyréotoxicose**

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

Le blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie, tels la tachycardie ou ses complications, et donner faussement l'impression d'une amélioration de l'état du patient. L'arrêt subit du  $\beta$ -blocage peut être suivi d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie ou déclencher une crise thyrotoxique.

Par conséquent, lorsque le traitement au fumarate de bisoprolol doit être arrêté chez de tels patients, la cessation doit être graduelle et les patients étroitement surveillés.

## **PRÉCAUTIONS**

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

### **Affections Bronchospastiques**

En règle générale, les patients souffrant de maladies pulmonaires bronchospastiques ne doivent pas recevoir de  $\beta$ -bloquants. Par contre, étant donné que le fumarate de bisoprolol est relativement  $\beta_1$ -sélectif, il peut être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de maladies bronchospastiques qui ne répondent pas aux autres traitements antihypertenseurs ou qui ne peuvent les tolérer. Étant donné que la  $\beta_1$ -sélectivité n'est pas absolue, la dose la plus faible possible doit être utilisée, le patient doit avoir accès à un  $\beta_2$ -agoniste (bronchodilatateur) et le patient doit être surveillé étroitement. Chez les patients prenant déjà un traitement bronchodilatateur, la dose doit parfois être augmentée.

### **Anesthésie**

Il n'est pas nécessaire de cesser les médicaments  $\beta$ -bloquants avant une chirurgie, du moins 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. S'il y a lieu, 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  $\beta$ -adrénergiques 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**).

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

### **Réaction de Type Allergique**

Il peut être plus difficile de traiter les réactions de type allergique chez les patients recevant des  $\beta$ -bloquants. Chez ces patients, la réaction peut être plus grave en raison des effets pharmacologiques des  $\beta$ -bloquants et des problèmes liés aux changements liquidiens. L'épinephrine doit être administrée avec prudence puisqu'elle pourrait ne pas exercer ses effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie. D'un côté, des doses plus fortes d'épinephrine peuvent être requises pour relâcher le bronchospasme alors que, d'un autre côté, ces doses peuvent être associées à une stimulation  $\alpha$ -adrénergique excessive menant à une hypertension artérielle, une bradycardie réflexe et un bloc cardiaque, ainsi qu'à une potentialisation possible du bronchospasme. Les alternatives à l'utilisation de fortes doses d'épinephrine comprennent ; des soins d'appoint vigoureux, tels que l'administration de liquides, et l'emploi de  $\beta$ -agonistes tels que le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour relâcher le bronchospasme ou la noradrénaline pour vaincre l'hypotension.

### **Risque de Réaction Anaphylactique**

Pendant qu'ils prennent des  $\beta$ -bloquants, les patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent réagir davantage à l'exposition répétée, qu'elle soit accidentelle ou à but diagnostique ou thérapeutique. Ces patients risquent de ne pas répondre aux doses habituelles d'épinephrine utilisées pour traiter des réactions allergiques.

### **Diabète Sucré et Hypoglycémie**

Les  $\beta$ -bloquants peuvent masquer certaines manifestations de l'hypoglycémie, particulièrement la tachycardie. Les  $\beta$ -bloquants non sélectifs peuvent potentialiser l'hypoglycémie induite par l'insuline et retarder le rétablissement de la glycémie. Par conséquent, le fumarate de bisoprolol doit être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés à l'hypoglycémie spontanée ou chez les patients diabétiques (surtout ceux dont le diabète est instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux.

### **Dysfonction Rénale ou Hépatique**

Des analyses de laboratoire appropriées pour la surveillance de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique doivent être effectuées à intervalles réguliers durant un traitement prolongé. La prudence s'impose lors de l'ajustement de la dose chez les insuffisants hépatiques ou rénaux (voir **POSOLOGIE**).

### **Gériatrie**

Le fumarate de bisoprolol a été utilisé chez des patients âgés souffrant d'hypertension artérielle essentielle. Bien que les taux de réponse et que les baisses moyennes de tension artérielle diastolique étaient similaires à celles observées chez les patients plus jeunes, on a noté une tendance à administrer des doses plus fortes de fumarate de bisoprolol chez les

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 révélé foetotoxique (nombre accru de résorptions tardives) à la dose de 50 mg/kg/jour et maternotoxique (diminution de la consommation d'aliments et du gain pondéral) à 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 s'est révélé embryocide (augmentation des résorptions précoces) à 12,5 mg/kg/jour.

Aucune étude n'a été effectuée chez les femmes enceintes. Le fumarate de bisoprolol ne doit être utilisé durant la grossesse que si l'avantage escompté justifie le risque possible pour le fœtus.

### **Allaitement**

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

### **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants n'ont pas été établies.

### **Interactions Médicamenteuses**

#### **Autres $\beta$ -bloquants**

Le fumarate de bisoprolol ne doit pas être associé à d'autres  $\beta$ -bloquants.

#### **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  $\beta$ -bloquante additionnelle du fumarate de bisoprolol peut entraîner une réduction excessive de l'activité sympathique.

#### **Antihypertenseurs à action centrale**

Les  $\beta$ -bloquants peuvent exacerber l'hypertension rebond qui peut survenir suivant l'arrêt de la clonidine. Si les deux médicaments sont coadministrés, le  $\beta$ -bloquant doit être cessé plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine. Si on veut remplacer la clonidine par un  $\beta$ -bloquant, l'introduction du  $\beta$ -bloquant doit être différée de plusieurs jours après la cessation de la prise de la clonidine (voir aussi les renseignements d'ordonnance concernant la clonidine).



### **Antiarythmiques**

Le fumarate de bisoprolol doit être utilisé avec circonspection lorsqu'utilisé en concomitance avec des médicaments qui exercent un effet dépresseur sur le myocarde ou des inhibiteurs de la conduction AV, notamment certains antagonistes des canaux calciques (surtout ceux appartenant aux classes phénylalkylamine [vérapamil] et benzothiazépine [diltiazem]) ou des antiarythmiques comme le disopyramide.

### **Bloqueurs de Canaux Calciques**

L'emploi concomitant de  $\beta$ -bloquants et de bloqueurs de canaux calciques exerçant un effet inotrope négatif peut entraîner une prolongation de la conduction SA et AV, particulièrement chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire ou des anomalies de la conduction. Ceci peut conduire à une hypotension grave, une bradycardie et une insuffisance cardiaque.

### **Interactions Pharmacocinétiques**

L'emploi concomitant de rifampine accroît la clairance métabolique du fumarate de bisoprolol, ce qui entraîne une demi-vie d'élimination plus courte de ce dernier. Par conséquent, les produits dotés d'un potentiel d'induction enzymatique doivent être administrés avec prudence chez les patients traités au fumarate de bisoprolol. Les études pharmacocinétiques ne font état d'aucune interaction défavorable cliniquement pertinente 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 avec des doses stables de warfarine.

On a signalé des réponses hypertensives fumarate exagérées lors de l'emploi concomitant d'antagonistes des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et d'agonistes des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, y compris ceux que l'on retrouve dans les médicaments pour le rhume et les gouttes nasales vasoconstrictrices. Les patients recevant des  $\beta$ -bloquants doivent être mis au courant de ce danger possible.

### **Renseignements à communiquer au patient**

Les patients, surtout ceux atteints de 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 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 hypoglycémifiants oraux doivent être avertis que les  $\beta$ -bloquants peuvent masquer certaines manifestations de l'hypoglycémie, particulièrement la tachycardie, et qu'il faut utiliser le fumarate de bisoprolol avec prudence.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Dans le cadre de deux essais cliniques multicentriques contrôlés par placebo et regroupant 404 patients atteints d'hypertension artérielle légère à modérée, les effets indésirables le plus souvent signalés (>2%), associés ou non à la prise du médicament, ont été: arthralgie (2,7%), étourdissements (3,5%), céphalées (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 une manifestation indésirable. Dans l'ensemble, la gravité des manifestations rapportées était légère à modérée.

Vingt-sept patients sur 404 (6,7%) ont cessé le traitement en raison d'un évènement indésirable ou d'une maladie intercurrente.

Le tableau suivant (Tableau 1) présente les manifestations indésirables, associées ou non à la prise du médicament, signalées par >1% de tous les patients (n=404) inscrits aux deux essais contrôlés par placebo portant sur le fumarate de bisoprolol administré en doses unquotidiennes de 2,5 - 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%, c'est la seule manifestation indésirable liée à la dose qui ne figure pas ci-dessous. (Tableau 1).

**Tableau 1-Manifestations Indésirables (>1%): Essais contrôlés par placebo (n=404)**

<b>Système/Effet Indésirable</b>	<b>Totalité des Manifestations n (%)</b>
<b>Musculosquelettique</b>	
Arthralgie	11 (2,7)
Myalgie	7 (1,7)
Crampes musculaires	6 (1,5)
<b>SNC</b>	
Étourdissements	14 (3,5)
Céphalées	44 (10,9)
Paresthésie	5 (1,2)
Hypoesthésie	6 (1,5)
<b>Système Nerveux Autonome</b>	
Sécheresse de la bouche	5 (1,2)
<b>Auditif et Vestibulaire</b>	
Otalgie	5 (1,2)
<b>Psychiatrique</b>	
Impuissance	5 (1,2)
Insomnie	10 (2,5)
Somnolence	5 (1,2)

<b>Gastro-intestinal</b>	
Diarrhée	14 (3,4)
Dyspepsie	5 (1,2)
Nausées	9 (2,2)
Vomissements	6 (1,5)
<b>Respiratoire</b>	
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)
<b>Organisme entier</b>	
Asthénie	6 (1,5)
Douleurs thoraciques	6 (1,5)
Fatigue	33 (8,2)
Œdème Périphérique	12 (3,0)

Dans le volet d'extension d'une étude prolongée ouverte, regroupant 144 patients hypertendus, les effets indésirables les plus souvent signalés (>2%), associés ou non à la prise du médicament ont été: arthralgie (4,2%), myalgie (2,1%), crampes musculaires (2,1%), étourdissements (4,9%), céphalées (8,3%), otalgie (2,1%), impuissance (2,1%), baisse 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%), douleurs thoraciques (2,1%), fatigue (6,9%), fièvre (2,1%), œdème périphérique (3,5%), algie (2,1%) et blessure traumatique (2,1%).

Les manifestations indésirables signalées étaient en général de gravité légère à modérée. Soixante-dix-neuf patients sur 144 (54,9%) ont signalé au moins une manifestation indésirable. Sur l'ensemble des patients inscrits, 12 (8,3%) ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables ou de maladies intercurrentes.

Le tableau ci-dessous (Tableau 2) présente les manifestations indésirables signalées par au moins 1% des patients (n = 144) inscrits à la portion d'extension de cette étude prolongée, ouverte, au cours de laquelle les patients recevaient des doses de fumarate de bisoprolol allant de 5 à 20 mg/jour.

**Tableau 2-Manifestations Indésirables (>1%): Extension d'une étude prolongée ouverte (n=144)**

Système/Effet indésirable	Totalité des manifestations n (%)
<b>Musculosquelettique</b>	
Arthralgie	6 (4,2)
Myalgie	3 (2,1)
Crampes musculaires	3 (2,1)

<b>SNC</b>	
Étourdissements	7 (4,9)
Céphalées	12 (8,3)
Néuralgie	2 (1,4)
<b>Vision</b>	
Anomalie oculaire	2 (1,4)
Vision anormale	2 (1,4)
<b>Auditif et Vestibulaire</b>	
Otalgie	3 (2,1)
Acouphène	2 (1,4)
<b>Psychiatrique</b>	
Dépression	2 (1,4)
Impuissance	3 (2,1)
Baisse de libido	3 (2,1)
Insomnie	2 (1,4)
Paronirie	2 (1,4)
<b>Gastro-intestinal</b>	
Douleurs abdominales	3 (2,1)
Diarrhée	4 (2,8)
Dyspepsie	2 (1,4)
<b>Respiratoire</b>	
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)
<b>Organisme entier</b>	
Allergie	2 (1,4)
Dorsalgie	3 (2,1)
Douleurs thoraciques	3 (2,1)
Fatigue	10 (6,9)
Fièvre	3 (2,1)
Bouffées vasomotrices	2 (1,4)
Malaises	2 (1,4)
Œdème généralisé	2 (1,4)
Œdème périphérique	5 (3,5)
Algie	3 (2,1)
Blessure traumatique	3 (2,1)

La section suivante dresse la liste des manifestations indésirables spontanées signalées avec le fumarate de bisoprolol depuis son arrivée sur le marché américain et sur le marché de certains pays de l'Europe. Dans ces cas, ni l'incidence, ni le lien de cause à effet n'ont pu être déterminés avec précision. Les manifestations indésirables sont énumérées par système comme suit:

#### **SNC (Système Nerveux Central)**

Étourdissements, vertiges, céphalées, paresthésie, somnolence, baisse de la concentration/mémoire, aphasie, insomnie, contractions musculaires (involontaires), parésie,

troubles du sommeil, somnolence, syncope, sensation de picotements, coma, encéphalopathie, trouble de la parole, hallucinations, confusion.

### **Système Nerveux Autonome**

Sécheresse de la bouche.

### **Cardiovasculaire**

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

### **Peau**

Éruptions cutanées, prurit, alopecie, œdème de Quincke, dermatite exfoliative, hyperpigmentation, éruptions psoriasiformes, photosensibilité cutanée, nécrolyse épidermique, érythème multiforme, sclérodermie, décoloration de la peau, urticaire.

### **Organes Sensoriels**

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

### **Métabolique**

Hypoglycémie.

### **Respiratoire**

Asthme/bronchospasme, dyspnée, essoufflement, œdème pulmonaire, pneumonite, insuffisance respiratoire.

### **Hématologique**

Purpura, vascularite, ischémie périphérique.

### **Gastro-intestinal**

Vomissements et diarrhée.

### **Musculosquelettique**

Crampes musculaires, contractions musculaires/tremblements, arthralgie, myalgie.

### **Génito-urinaire**

Maladie de La Peyronie, galactorrhée, mastalgie, mortinaissance.

### **Général**

Fatigue, asthénie, malaises, œdème, gain pondéral, décès, sclérodermie, effet de surdosage, asthénie.

### **Anomalies des analyses de laboratoire**

Lors des essais cliniques, les changements les plus fréquemment signalés sur le plan des analyses de laboratoire ont été une augmentation des triglycérides sériques, mais cette observation n'a pas été constante.

Des anomalies hépatiques sporadiques ont été signalées. Dans le cadre de deux études contrôlées américaines sur le fumarate de bisoprolol contre placebo, administré pendant 4 à 12 semaines, l'incidence d'élévation de l'AST et de l'ALT entre 1 à 2 fois la normale a été de 3,9% avec le fumarate de bisoprolol comparativement à 2,5% avec le placebo. Aucun patient n'a présenté des élévations supérieures à deux fois la normale.

Dans le cadre d'études de longue durée, non contrôlées, sur un traitement de 6 à 18 mois au fumarate de bisoprolol, l'incidence d'une élévation concomitante 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%. Pour des élévations de l'AST et de l'ALT équivalant à plus de deux fois la normale, l'incidence a été de 1,5%. L'incidence des occurrences multiples a été de 0,3%. Dans de nombreux cas, ces élévations ont été attribuées à des maladies sous-jacentes, ou sont rentrées dans l'ordre tout en poursuivant le traitement au fumarate de bisoprolol.

Parmi les autres anomalies observées sur le plan des analyses de laboratoire, mentionnons de légères augmentations de l'acide urique, de la créatinine, de l'azote uréique du sang, du potassium sérique, de la glycémie et du phosphore, et une baisse des leucocytes et des plaquettes. Ces phénomènes n'ont généralement pas eu d'importance clinique et ont rarement entraîné l'arrêt du fumarate de bisoprolol.

Comme avec d'autres  $\beta$ -bloquants, des conversions d'anticorps antinucléaires (ANA) ont aussi été signalées avec le fumarate de bisoprolol. Environ 15% des patients inscrits aux études de longue durée ont présenté une séroconversion bien qu'environ le tiers de ces patients se soient par la suite reconvertis à un statut séronégatif tout en poursuivant leur traitement.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Les signes les plus courants auxquels il faut s'attendre avec un surdosage de  $\beta$ -bloquant 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. De la 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 au fumarate de bisoprolol doit être cessé et on doit administrer un traitement d'appoint approprié en fonction des symptômes. Les patients doivent être étroitement surveillés. Selon des données limitées, le fumarate de bisoprolol n'est pas dialysable.

En se basant sur les actions pharmacologiques attendues et les recommandations concernant d'autres  $\beta$ -bloquants, les mesures générales suivantes sont à envisager lorsque la situation clinique le justifie:

### **Bradycardie**

Administrer de l'atropine par voie i.v. Si la réponse n'est pas satisfaisante, on peut administrer avec prudence de l'isoprotérénol ou un autre agent exerçant des propriétés chronotropes positives. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'installer un stimulateur cardiaque transveineux. Le glucagon i.v. a été décrit comme étant utile.

### **Hypotension**

Des liquides i.v. et des vasopresseurs comme la dopamine ou la norépinephrine 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 les patients étroitement et les traiter au moyen d'une perfusion d'isoprotérénol ou au moyen d'un stimulateur cardiaque transveineux selon le cas.

### **Insuffisance Cardiaque Congestive**

Instaurer le traitement standard (c.-à-d., digitaliques, diurétiques, agents inotropes, agents vasodilatateurs). Le glucagon a été rapporté comme étant utile.

### **Bronchospasme**

Administrer un traitement bronchodilatateur comme l'isoprotérénol ou la terbutaline ( $\beta_2$ -agonistes) et/ou de l'aminophylline par voie i.v.

### **Hypoglycémie**

Administrer du glucose par voie i.v.

Selon la gravité des symptômes, le traitement peut nécessiter des soins de soutien intensifs et l'appareillage 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, on peut s'attendre à ce que de fortes doses d'isoprotérénol renversent bon nombre des effets de doses excessives de fumarate de bisoprolol. Par contre, il ne faut pas faire abstraction des complications liées à un excès d'isoprotérénol.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Dans le traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée, la posologie du Sandoz Bisoprolol (fumarate de bisoprolol) doit être individualisée selon les besoins du patient. La

dose initiale habituelle 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 une fois par jour. L'intervalle approprié pour l'ajustement des doses est de 2 semaines.

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

### **Patients avec Insuffisance Rénale ou Hépatique**

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

### **Gériatrie**

Chez les sujets âgés, il n'est habituellement pas nécessaire d'ajuster la dose, à moins qu'on se trouve également en présence d'une dysfonction rénale ou hépatique importante (voir **PRÉCAUTIONS**).

### **Pédiatrie**

Puisqu'il n'y a pas de données sur l'utilisation du fumarate de bisoprolol en pédiatrie, son utilisation ne peut pas être recommandée chez les enfants.



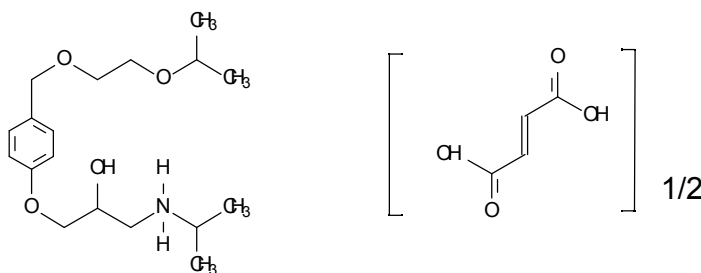
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance Pharmaceutique

**Dénomination commune:** fumarate de bisoprolol

**Nom chimique:** (+/-)-1- [4- [[2- (1-Méthyléthoxy)éthoxy]méthyl]phénoxy]-3- [1-méthyléthyl]amino ] -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:** 766,96

**Description:** Poudre blanche cristalline

**Valeurs de pH:** pH d'une solution de 1%: 6,0 et 7,0

**pKa:** Mesurée par dosage potentiométrique, la valeur du pKa de la base libre du fumarate de bisoprolol est de 9,5. Les valeurs des pKa de l'acide fumarique sont de 3,03 et 4,44.

**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 (+). Lors de l'essai de déviation optique du matériau, le pouvoir rotatoire spécifique était de zéro, tenant compte de l'erreur sur la mesure.

**Coefficient de partage:** 0,129

**Solubilités:** L'hémifumarate de bisoprolol est soluble dans l'eau et le méthanol.

## STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE RECOMMANDÉES

Les comprimés de Sandoz Bisoprolol (fumarate de bisoprolol) doivent être conservés entre 15 et 30°C. Aucune autre condition particulière d'entreposage n'est nécessaire.

## FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

Comprimé de 5 mg : Chaque comprimé rose, enrobé, rond, biconvexe, portant l'inscription "E" sur "771" d'un côté et rainuré de l'autre côté, contient 5 mg de fumarate de bisoprolol. Disponible en flacons de plastique blanc de 30 et 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux: amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, AD&C jaune #6 sur substrat d'aluminium, AD&C rouge #40 sur substrat d'aluminium, phosphate de calcium dibasique anhydre, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

Comprimé de 10 mg: Chaque comprimé blanc, enrobé, rond, biconvexe, portant l'inscription "E" sur "774" d'un côté et rainuré de l'autre côté, contient 10 mg de fumarate de bisoprolol. Disponible en flacons de plastique blanc de 30 et 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux: amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, phosphate de calcium dibasique anhydre, polyéthylèneglycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

## RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Vous trouverez ci-dessous de l'information importante que vous devriez savoir à propos des comprimés de Sandoz Bisoprolol (fumarate de bisoprolol). Sandoz Bisoprolol doit être pris une fois par jour. Il appartient à une famille de médicaments appelée les "bêta-bloquants". Votre médecin peut vous avoir prescrit du Sandoz Bisoprolol afin d'aider à contrôler l'hypertension (tension artérielle élevée). Sandoz Bisoprolol abaisse la tension artérielle et réduit la charge de travail du cœur.

**Lisez ce qui suit attentivement.** Ceci ne remplace pas les conseils de votre médecin ou de votre pharmacien. Ces derniers peuvent vous avoir donné des instructions différentes selon votre état de santé particulier. Assurez-vous de suivre leurs conseils. Pour toute question, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

**Avant de prendre Sandoz Bisoprolol, assurez-vous de dire les informations suivantes à votre médecin:**

- Si vous êtes enceinte ou si vous songez à le devenir.
- Si vous allaitez.
- Tous les problèmes de santé que vous présentez ainsi que vos antécédents, incluant: asthme, bronchite, emphysème ou autres maladies pulmonaires; problèmes au foie, maladies rénales, troubles cardiaques; diabète ou glande thyroïde hyperactive.
- Si vous consultez plus d'un médecin, assurez-vous que chacun soit au courant de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous pouvez vous procurer sans prescription, en particulier les diurétiques (contre la rétention d'eau), les médicaments pour le rhume, les décongestifs nasaux et les autres médicaments pour le cœur ou la tension artérielle.
- Avant de subir une chirurgie, dites à votre médecin ou dentiste que vous prenez du Sandoz Bisoprolol.
- Si vous êtes allergique à des ingrédients non médicinaux, tels que des produits alimentaires, des agents de conservation, ou des colorants, pouvant être présents dans les comprimés de Sandoz Bisoprolol. (voir **Ingrédients de Sandoz Bisoprolol**)
- Si vous avez déjà eu dans le passé une réaction sévère ou inhabituelle ou allergique à un médicament contenant du bisoprolol.

**Ingrédients de Sandoz Bisoprolol:** Fumarate de bisoprolol, amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, phosphate de calcium dibasique anhydre, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium. Les comprimés de 5 mg contiennent aussi de l'AD&C jaune #6 sur substrat d'aluminium et de l'AD&C rouge #40 sur substrat d'aluminium.

**Comment prendre Sandoz Bisoprolol:** Prenez Sandoz Bisoprolol **exactement** comme votre médecin vous l'a indiqué. Ne sautez pas de doses ni ne prenez de doses supplémentaires, à moins que votre médecin ne vous l'ait indiqué. Si vous n'êtes pas certain des directives à suivre, consultez votre médecin ou pharmacien.

- Sandoz Bisoprolol doit être pris une fois par jour.
- Sandoz Bisoprolol peut avoir été prescrit en combinaison avec d'autres médicaments afin d'aider à contrôler votre condition de santé particulière ; il est important de prendre ces médicaments tel que prescrit.
- Il est important de prendre Sandoz Bisoprolol environ à la même heure à chaque jour.
- Si vous oubliez une dose, vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien ce que vous devriez faire.
- Il ne faut pas mâcher ou écraser les comprimés.

**Effets Secondaires:** Sandoz Bisoprolol, comme tout médicament, peut causer des effets secondaires. Il est important d'informer votre médecin de tout effet secondaire, en particulier si vous subissez un des effets secondaires suivant pendant plusieurs jours. Les effets secondaires les plus souvent observés, causés ou non par Sandoz Bisoprolol, sont : mal de tête, fatigue, infection urinaire, rhinite ou sinusite (inflammation des voies nasales), diarrhée,

étourdissement, œdème périphérique (enflure aux chevilles), douleur aux jointures, toux, insomnie (troubles du sommeil), nausée (envie de vomir), et mal de gorge. Si vous subissez une réaction allergique avec des symptômes tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons, de l'enflure, des étourdissements ou de la difficulté à respirer, vous devez consulter un médecin immédiatement.

Les médicaments ont des effets différents sur différentes personnes. Le fait que des effets secondaires aient eu lieu chez certaines personnes ne signifie pas que vous les subirez également. Discutez avec votre médecin ou pharmacien de votre état pendant le traitement au Sandoz Bisoprolol. **N'arrêtez pas ou ne recommencez pas un traitement au Sandoz Bisoprolol de votre propre chef.**

**Voici quelques précautions que vous devriez prendre :**

- Gardez Sandoz Bisoprolol hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne donnez pas de Sandoz Bisoprolol à d'autres patients car il se peut que ce ne soit pas approprié pour eux.
- Lisez l'étiquette de votre prescription attentivement. Pour toute question, consultez votre médecin ou pharmacien.

**Entreposage:** Ce médicament doit être conservé entre 15 et 30°C.

## **PHARMACOLOGIE**

### **PHARMACOLOGIE HUMAINE**

La  $\beta_1$ -sélectivité du fumarate de bisoprolol a été démontrée lors d'essais chez les animaux et les humains. Lorsqu'utilisé à doses thérapeutiques, aucun effet n'a été noté sur la densité des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques. Des essais sur la fonction respiratoire ont été effectués chez des volontaires, des patients asthmatiques et des patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) en effectuant des épreuves fonctionnelles respiratoires. Les doses de fumarate de bisoprolol utilisées variaient 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 asymptomatique de la résistance des voies aériennes (RVA) et une baisse du volume expiratoire forcé ( $VEF_1$ ) lorsque des doses de 20 mg ou plus de fumarate de bisoprolol étaient utilisées, ce qui est similaire à la légère augmentation de la RVA observée avec les autres  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs. Les changements causés par le  $\beta$ -blocage avec tous les agents ont pu être renversés par un traitement avec des bronchodilatateurs.

## **TOXICOLOGIE**

Des études de toxicité chez les animaux ont démontré que le fumarate de bisoprolol possède une grande marge de sécurité. 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  $\beta$ -bloquants et n'étaient donc pas spécifiques au fumarate de bisoprolol. Chez le rat, lorsque de hauts multiples des doses thérapeutiques humaines étaient utilisés, on a observé une augmentation des 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 pour le fumarate de bisoprolol a été déterminé par ses effets pharmacologiques (c.-à-d. hypotension) résultant en décès. Des augmentations des triglycérides sériques et des corps d'inclusion hépatocytaires ont également été observés chez le chien.

### **Toxicité Aiguë**

La toxicité aiguë du fumarate de bisoprolol a été étudiée chez les souris, les rats et les chiens. Les tableaux 3A et 3B ci-dessous présentent un résumé des résultats obtenus lors des essais effectués.

**Tableau 3A: Toxicité Aiguë - Fumarate de Bisoprolol en Monothérapie**

Espèces/Souche	Nombre/Sexe/Dose	Voie d'administration	DL50 (mg/kg)
Souris: EMD: NMRI (SPF)	50M 50F	PO	730
Souris: EMD: NMRI (SPF)	35M 35F	i.v.	130
Rat: EMD: Wistar-AF/ (SPF)	45M 45F	PO	1112
Rat: EMD: Wistar-AF/ (SPF)	35M 35F	i.v.	50
Chien: BMD: Beagle	24M 24F	PO	90
Chien: BMD: Beagle	20M 20F	i.v.	24

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

Espèces/Souche	Nombre/Sexe/Dose	Voie d'administration	DL50 BIS+HCTZ (mg/kg)
Souris: EMD: NMRI (SPF)	150M 150F	PO Gavage	1050+2620
Rat: EMD: Wistar-AF/ (SPF)	15M 15F	PO Gavage	950+2370

Chez la souris et le rat, les signes cliniques étaient les suivants : baisse de l'activité spontanée, proclonus 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. Les signes cliniques chez les chiens 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 survécus. Aucun effet à retardement n'a été observé.

Les DL<sub>50</sub> de l'énantiomère S (-) chez la souris et le rat étaient similaires ou plus élevées que les DL<sub>50</sub> du fumarate de bisoprolol (mélange racémique).

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

### **Toxicité de Doses Multiples**

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

Une étude utilisant des doses i.v. quotidiennes pour 1 mois a été effectuée chez les rats et les chiens. La toxicité du fumarate de bisoprolol en concomitance avec l'hydrochlorothiazide a été évaluée chez chaque espèce en utilisant des doses quotidiennes orales sur une période de 6 mois.

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

### **Nécrose du Myocarde**

Vous trouverez une liste des études faites sur la nécrose du myocarde dans les tableaux 5A et 5B. Une fibrose et/ou nécrose focale minime du myocarde, accompagnée d'infiltrats inflammatoires de diverses importances, ont été observées dans des coupes du myocarde des mâles (mais pas des femelles) chez les animaux traités avec le médicament ainsi que ceux du groupe témoin lors de l'étude de 6 mois utilisant du fumarate de bisoprolol en concomitance avec de l'hydrochlorothiazide. En général, les changements focaux myocardiques des rats du groupe témoin ne différaient pas de ceux des rats traités avec le médicament en termes de morphologie, de sévérité et d'emplacement dans le myocarde. Les taux d'incidence semblaient plus élevés chez les groupes recevant le traitement actif que chez les groupes témoins.

On sait 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 nécrose focale minime du myocarde est couramment observée chez les rats mâles non-traités (Boorman, 1981; Greaves et Faccini, 1984). Les résultats des deux études de 3 mois chez les rats ont démontré ce qui suit : (1) Des multiples élevés des doses thérapeutiques humaines de fumarate de bisoprolol, de métoprolol et d'hydrochlorothiazide, seuls et en combinaison,

augmentaient l'incidence de fibrose/nécrose focale myocardique chez les rats mâles. (2) Lorsque le fumarate de bisoprolol était donné en concomitance avec de l'hydrochlorothiazide, l'incidence de fibrose/nécrose focale myocardique du groupe paraissait légèrement plus élevée que lorsque chaque agent était donné en monothérapie. (3) Les changements décrits affectant le myocarde avaient la même morphologie et sévérité dans les groupes témoins que dans les groupes sous traitement médicamenteux.

**Tableau 4A: Toxicité Subaiguë et Chronique: Fumarate de Bisoprolol en Monothérapie**

Espèces /Souche	Nombre/ Sexe/ Dose	Voie d'administration	Groupe Posologique (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Résultats
Rat: Wistar-AF HAN/SPF	10	PO - Gavage	0, 20, 60, 180, 540	6	-Élévation dose-dépendante des triglycérides sériques à des doses de 60-540 mg/kg/jour. -Incidence plus élevée de phospholipidose pulmonaire à des doses $\geq$ 180 mg/kg/jour. Les changements étaient réversibles suivant à l'arrêt du traitement. -Nodules corticosurrénaux observés chez toutes les F.
Rat: Wistar-AF HAN/SPF	10	PO - Gavage	0, 100, 150, 225, 350, 500	13	-Masse, circonférence et volume cardiaque augmentés. Volume et surface ventriculaire gauche augmentés <sup>a</sup> . -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	PO - Gavage	0, 15, 50, 150	26 (suivi de 4 semaines de convalescence)	-Élévation dose-dépendante des triglycérides sériques à des doses de 50-150 mg/kg/jour. -Masse, circonférence et volume cardiaque augmentés. Volume et surface ventriculaire gauche augmentés <sup>a</sup> . -Nodules corticosurrénaux observés chez toutes les F.
Rat: Wistar-AF HAN/SPF	20	PO - Diète	0, 25, 75, 225	52 (suivi de 13 semaines de convalescence)	-Masse, circonférence et volume cardiaque augmentés. Volume et surface ventriculaire gauche augmentés <sup>a</sup> .
Rat: Wistar-AF HAN/SPF	12	i.v.	0, 0.2, 1, 5	4 (suivi de 4 semaines de convalescence)	-Aucun décès ni trouvailles ante mortem ou à l'autopsie en lien avec le médicament.



**Tableau 4A: Toxicité Subaiguë et Chronique: Fumarate de Bisoprolol en Monothérapie (suite)**

Espèces /Souche	Nombre/ Sexe/ Dose	Voie d'administration	Groupe Posologique (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Résultats
Chien: Beagle	3	PO-Capsule	0, 3, 10, 30, 100	4	-Tremblements, léthargie et bradycardie transitoire à 100 mg/kg/jour. -1 décès à 100 mg/kg/jour <sup>b</sup> . -Salivation et vomissements jusqu'à 3 hrs post dose à 100 mg/kg/jour.
Chien: Beagle	8 6 6 8	PO-Capsule	0 10 27 73	26 (suivi de 8 semaines de convalescence)	-12 décès à 73 mg/kg/jour <sup>b</sup> . -Salivation, vomissements, tremblements, chancellement et léthargie à $\geq 27$ mg/kg/jour. -Légère réduction de la TA systolique moyenne et de la FC dans tous les groupes testés. -Corps d'inclusion hépatocytaires à $\geq 27$ mg/kg/jour.
Chien: Beagle	6	PO-Capsule	0, 3, 10, 30	52 (suivi de 8 semaines de convalescence)	-1 décès à 30 mg/kg/jour <sup>b</sup> . -Salivation et vomissements jusqu'à 3 heures 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 test.
Chien: Beagle	2	i.v.	0, 1, 3, 10	4	-Aucun décès ou toxicité.
Chien: Beagle	5 ou 8	PO-Capsules	0, 3, 10, 30	52	-10 décès à 30 mg/kg, 1 décès à 10 mg/kg. -Salivation, vomissements, larmoiement et selles molles à toutes les doses testées. -Élévation des triglycérides sériques à toutes les doses testées.
Chien: Beagle	5 ou 8	PO-Capsules	20,30	52	-4 décès à $\geq 20$ mg/kg/jour. -Prolongation de l'intervalle PR, bloc AV du premier degré et extrasystoles auriculaires et ventriculaires chez tous les animaux survivants. -Salivation, vomissements, larmoiement et selles molles dans les deux groupes testés. -Élévation des triglycérides sériques.

**Tableau 4B: Toxicité Subaiguë et Chronique: Fumarate de Bisoprolol et HCTZ à Ratio de 1:25**

Espèces /Souche	Nombre/ Sexe/ Dose	Voie d'administration	Groupe Posologique BIS+HCTZ (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Résultats
Rat: Wistar-AF HAN/SPF	1510	PO - Gavage	0 10,5 (3+7,5) 35 (10+25) 105 (30+75) 7,5 (HCTZ seulement) 75 (HCTZ seulement)	26 (suivi de 8 semaines de convalescence)	-FC diminuée à 10:25 mg/kg/jour. -Fouissement et salivation à 10:25 et 30:75 mg/kg/jour. -Une fibrose et/ou nécrose <sup>a</sup> focale minime myocardique accompagnée d'infiltrats inflammatoires de diverses importances chez les mâles des groupes témoins et test. -Les taux d'incidence de changements focaux du myocarde semblent plus élevés dans les groupes recevant du fumarate de bisoprolol seul, de l'HCTZ seul ou une combinaison des deux agents que dans les groupes témoins.
Chien: Beagle	5	PO - Capsule	0 10.5 (3+7,5) 35 (10+25) 25 (HCTZ seulement)	26 (suivi de 8 semaines de convalescence)	-Légère diminution de la FC et légère prolongation de l'intervalle PQ à 3:7,5 et 10:25 mg/kg/jour. -Changements sporadiques de masses des organes. -Une augmentation de la nécrose unicellulaire des hépatocytes est observée à 10:25 mg/kg/jour et dans les groupes recevant l'HCTZ. -Augmentation des hépatocytes binucléés dans le groupe recevant 10:25 mg/kg/jour. -La nécrose unicellulaire des hépatocytes fut le seul changement histopathologique observé après la convalescence.

(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 avec du Fumarate de Bisoprolol et**  
**une Combinaison de Bisoprolol/Chlorhydrate (1:2,5) chez les Rats Mâles**

Étude	Sommaire de l'Incidence de Nécrose du Myocarde			
Posologie (mg/kg):	0	15	50	150
3 Mois de Bisoprolol	1/5	1/5	2/5	2/5
6 Mois de Bisoprolol	6/10	3/10	5/10	7/10
6 Mois de Bisoprolol suivis de 2 Mois de Convalescence	3/10	3/10	0/10	3/10

Étude	Sommaire de l'Incidence de Nécrose du Myocarde					
Posologie (mg/kg): Bisoprolol Hydrochlorothiazide	0 0	3 7,5	10 25	30 75	0 7.5	0 75
6 Mois de Bisoprolol	1/10	5/10	6/10	7/10	2/5	2/5
6 Mois de Bisoprolol suivis de 2 Mois de Convalescence	1/5	-	-	2/5	-	2/5

Étude	Sommaire de l'Incidence de Nécrose du Myocarde			
Posologie (mg/kg):	0	25	75	225
12 Mois de Bisoprolol	5/10	8/10	5/10	7/10
12 Mois de Bisoprolol suivis de 3 Mois de Convalescence	5/10	4/10	4/10	5/10

**Tableau 5B**  
**Nécrose du Myocarde lors d'études de 3 mois avec du fumarate de Bisoprolol,**  
**du Métoprolol et de l'Hydrochlorothiazide chez les Rats Mâles**

Sommaire de l'Incidence de Nécrose du Myocarde				
Groupe	Témoin	Fumarate de Bisoprolol	Hydrochlorothiazide	Fumarate de Bisoprolol + Hydrochlorothiazide
Posologie (mg/kg)	0	30	75	30 + 75
Incidence	5/20	8/20	6/20	12/10
Groupe	Témoin	Métoprolol	Hydrochlorothiazide	Métoprolol+ Hydrochlorothiazide
Posologie (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 concomitance avec de l'hydrochlorothiazide, et l'hydrochlorothiazide seul, sont associés à une incidence plus élevée de changements myocardiques minimes chez les rats mâles ayant reçu des doses correspondant à des multiples élevés de doses thérapeutiques humaines. Ces changements au niveau du myocarde ne sont pas sévères et leur effet est propre à l'espèce et au sexe. Les changements myocardiques discutés ci-dessus sont fort probablement un effet de classe, et sont probablement dû aux effets pharmacologiques exagérés de ces médicaments lorsqu'utilisés à doses élevées. Le métoprolol est sur le marché et utilisé depuis plus de 10 ans, l'hydrochlorothiazide depuis plus de 20 ans, et des combinaisons fixes de métoprolol et d'hydrochlorothiazide depuis plusieurs années. Par conséquent, on ne considère pas les résultats obtenus lors de ces études concernant le myocarde comme indiquant un quelconque risque potentiel chez l'homme.

### **Carcinogénèse**

Des études de longue haleine ont été conduites avec du fumarate de bisoprolol administré oralement *via* la nourriture chez les souris (20 et 24 mois) et chez les 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. En se basant sur 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 basé sur le poids d'un individu de 50 kg); en se basant sur 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 chez le rat, le fumarate de bisoprolol n'a pas eu d'effet sur la fertilité ou sur les performances reproductrices en général. Le fumarate de bisoprolol, comme les autres  $\beta$ -bloquants, a causé des effets maternels et embryotoxiques à doses élevées, mais n'était pas tératogène chez les rats ni chez les lapins. Lors d'une étude périnatale et postnatale chez le rat, des effets toxiques maternels et des poids réduits à la naissance ont été observés à dose élevée, mais aucun autre effet sur les performances reproductrices n'a été noté.

Le fumarate de bisoprolol était foetotoxique (augmentation du nombre de résorptions tardives) à 50 mg/kg/jour et maternotoxique (diminution de l'alimentation et de la prise de poids corporel) à 150 mg/kg/jour. La foetotoxicité chez le rat s'est produite à 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'était pas tératogène à des doses allant jusqu'à 12,5 mg/kg/jour, ce qui représente 31 et 12 fois la DMRH basée sur le poids corporel et sur la surface corporelle, respectivement, mais était embryocide (augmentation du nombre de résorptions précoces) à 12,5 mg/kg/jour.

### **Mutagénèse**

Le potentiel mutagène du fumarate de bisoprolol a été évalué à l'aide du test de mutagénèse microbienne (Ames), les tests de mutations ponctuelles et aberrations chromosomiques sur des cellules V79 de hamsters chinois, les tests de synthèse non programmée d'ADN, le test du

micronucleus chez la souris et les essais cytogénétiques chez les rats. Aucun signe de potentiel mutagène n'a été détecté lors de ces essais *in vitro* et *in vivo*.

## 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  $\beta$ -blockers bisoprolol fumarate and atenolol in hypertension: the Bisoprolol fumarate 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 of 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  $\beta$ -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):S110-S105.
8. Tatterfield AE. Assessment of  $\beta$ -adrenoceptor selectivity of a new  $\beta$ -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):S106-112.
11. Zbinden G. Pulmonary Lipidosis, dans Progress in Toxicology Special Topics. NewYork, Springer Verlag. 1976;vol.II, pp34-33.

12. Monacor<sup>®</sup> Monographie de produit, Biovail Pharmaceuticals, une Division de Biovail Corporation, Canada, 11 Octobre, 2002.