

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

^{Pr}BISOPROLOL TABLETS

Comprimés de fumarate de bisoprolol

Comprimés, 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg, orale

Norme du fabricant

Inhibiteur des récepteurs β -adrénergiques

Sivem Produits Pharmaceutiques ULC
4705 rue Dobrin
Saint-Laurent, Québec, Canada
H4R 2P7
www.sivem.ca

Date d'approbation initiale :
14 janvier 2020

Date de révision :
24 déc 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 292332

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	27
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	38
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	46

PrBISOPROLOL TABLETS

Comprimés de fumarate de bisoprolol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
orale	Comprimés de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg	Hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, macrogol (polyéthylène-glycol), amidon de maïs (prégélatinisé), stéarate de magnésium, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (5mg & 10 mg) et oxyde de fer rouge (10 mg).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

BISOPROLOL TABLETS (fumarate de bisoprolol) est indiqué pour le traitement des patients souffrant d'une hypertension légère à modérée. Il est également indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, en complément aux inhibiteurs de l'ECA, aux diurétiques et, optionnellement, aux glycosides cardiaques. Il peut être employé seul ou en combinaison avec d'autres agents antihypertenseurs, particulièrement avec les diurétiques thiazidiques.

BISOPROLOL TABLETS n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

CONTRE-INDICATIONS

BISOPROLOL TABLETS (fumarate de bisoprolol) est contre-indiqué chez les patients avec:

- hypersensibilité au médicament, à l'un de ses ingrédients ou à un composant du contenant. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit pour connaître la liste complète des ingrédients.
- insuffisance cardiaque aiguë, épisodes d'insuffisance cardiaque décompensée nécessitant un traitement inotrope par voie intraveineuse, choc cardiogène;
- bloc AV de deuxième ou troisième degré (sans stimulateur cardiaque);

- maladie des sinus ou bloc sino-auriculaire;
- bradycardie avec moins de 60 battements/min avant le début du traitement;
- hypotension (tension artérielle systolique inférieure à 100 mmHg);
- asthme bronchique grave ou maladie pulmonaire obstructive chronique grave;
- stades avancés d'une maladie artérielle périphérique occlusive;
- syndrome de Raynaud;
- phéochromocytome non traité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- acidose métabolique;
- En raison de la présence de lactose dans les comprimés BISOPROLOL TABLETS, l'utilisation chez les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en lactase de Lapp est également contre-indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Réaction de type allergique : Il peut être plus difficile de traiter les réactions de type allergique chez les patients recevant des β -bloquants. Chez ces patients, la réaction peut être plus grave en raison des effets pharmacologiques des β -bloquants et des problèmes liés aux changements liquidiens. L'épinéphrine 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'épinéphrine peuvent être requises pour relâcher le bronchospasme alors que, d'un autre côté, ces doses peuvent être associées à une stimulation α -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'épinéphrine comprennent des soins d'appoint vigoureux tels que l'administration de liquides, et l'emploi de β -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 β -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'épinéphrine utilisées pour traiter des réactions allergiques.

Cardiovasculaire

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 β -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 des β -bloquants. 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 β -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 β -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.

Bradycardie sinusale : Une bradycardie sinusale grave, consécutive à l'activité vagale non opposée suivant un β -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.

Arrêt soudain 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 soudain d'un traitement par des β -bloquants. 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. Les patients atteints d'angine ainsi que ceux exempts de coronaropathie manifeste doivent être mis en garde contre un arrêt soudain du fumarate de bisoprolol. On a signalé des cas d'exacerbation sévère de l'angine, de même que d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires chez des patients souffrant d'angine de poitrine, suite à l'arrêt soudain du traitement par des β -bloquants. Les deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Ainsi, lorsqu'on prévoit arrêter le fumarate de bisoprolol, la posologie doit être réduite progressivement au cours d'une période d'environ deux semaines. Le patient doit être surveillé étroitement. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Dans des situations où l'urgence plus grande, le traitement par le fumarate de bisoprolol doit être arrêté progressivement et une surveillance plus attentive doit être exercée. Si l'angine s'aggrave considérablement ou si une insuffisance coronarienne aiguë survient, il est recommandé de reprendre promptement, au moins temporairement, le traitement par le fumarate de bisoprolol.

Utiliser avec prudence dans les circonstances suivantes :

Utiliser avec prudence dans les circonstances suivantes : Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec du bisoprolol doit être instauré avec une phase d'ajustement de la dose spéciale. L'instauration et l'arrêt du traitement avec du bisoprolol nécessitent une surveillance régulière.

On ne possède pas d'expérience clinique sur le traitement avec du bisoprolol pour l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant les maladies et les états pathologiques suivants :

- diabète insulino-dépendant (type 1)

- insuffisance rénale (créatinine sérique $\geq 300 \mu\text{mol/L}$)
- insuffisance hépatique
- patients âgés de plus de 80 ans
- cardiomyopathie restrictive
- cardiopathie congénitale
- maladie valvulaire organique hémodynamiquement significative
- infarctus du myocarde au cours des trois derniers mois.

L'association du bisoprolol avec des antagonistes calciques du type vérapamil ou diltiazem, avec des antiarythmiques de classe I et avec des antihypertenseurs à action centrale n'est généralement pas recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Maladies vasculaires périphériques : Les β -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 individus.

Endocrinien/métabolisme

Thyréotoxique : 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 β -adrénergiques peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie, tels la tachycardie ou ses complications, et donner une fausse impression d'amélioration de l'état du patient. L'arrêt soudain du β -blocage peut être suivi d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie ou déclencher une crise thyrotoxicque.

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.

Diabète sucré et hypoglycémie : Les β -bloquants peuvent masquer certaines manifestations de l'hypoglycémie, particulièrement la tachycardie. Le β -blocage peut entraîner une perte de la maîtrise du diabète et retarder le rétablissement à la suite d'une hypoglycémie chez les patients atteints de diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant, en particulier chez ceux dont le diabète est instable ou qui ont des antécédents d'hypoglycémie spontanée. Le fumarate de bisoprolol doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Les patients diabétiques recevant du fumarate de bisoprolol doivent être surveillés afin de s'assurer que leur diabète demeure maîtrisé. La dose d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux de ces patients pourrait devoir être ajustée.

Ophtalmologique

Syndrome oculo-muco-cutané : Diverses éruptions cutanées ont été signalées avec les β -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 sérosité sclérosante, est survenu lors de l'emploi chronique de l'un des inhibiteurs des récepteurs β -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.

Considérations périopératoires

Anesthésie et chirurgie : La nécessité ou l'intérêt de l'arrêt des β -bloquants avant une opération majeure fait l'objet de controverses. L'altération de la capacité du cœur à répondre à la stimulation adrénergique réflexe pourrait accroître les risques liés à une anesthésie générale et à des interventions chirurgicales. Les avantages de la poursuite du traitement par un β -bloquant doivent être évalués par rapport aux risques liés à son arrêt chez chaque patient. Il faut toutefois faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le fumarate de bisoprolol avec des agents anesthésiques, notamment avec ceux pouvant exercer un effet dépresseur sur le myocarde.

Chez les patients recevant un traitement par des β -bloquants, les anesthésiques administrés par inhalation peuvent exacerber l'effet cardiodépresseur. Le β -blocage pourrait avoir des effets bénéfiques de réduction de l'incidence des arythmies et de l'ischémie myocardique pendant l'anesthésie et la période postopératoire. Il est actuellement recommandé qu'un β -blocage d'entretien se poursuive en péri-opératoire.

L'anesthésiste doit être mis au courant du β -blocage en raison du potentiel d'interactions avec d'autres médicaments pouvant entraîner de graves bradyarythmies, une atténuation de la tachycardie réflexe et une hypotension, une diminution de la capacité réflexe de compensation de la perte de sang, une hypovolémie et un blocage sympathique régional ainsi qu'une propension accrue pour une bradycardie d'origine vagale. La dominance vagale, si elle survient, peut être traitée au moyen d'atropine (1 à 2 mg par voie i.v.).

Certains patients recevant des inhibiteurs des récepteurs β -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 SURDOSAGE).

Les anesthésiques inhalés modernes sont généralement bien tolérés, mais des agents plus anciens (éther, cyclopropane, méthoxyflurane, trichloréthylène) ont parfois été associés à un collapsus circulatoire grave en présence de β -bloquants. Si l'on estime nécessaire de retirer un traitement β -bloquant avant la chirurgie, cela devrait se faire progressivement et être complété environ 48 heures avant l'anesthésie.

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

Phéochromocytome : Lorsqu'un β -bloquant est prescrit à un patient atteint d'un phéochromocytome, un traitement par un alpha-bloquant doit être administré de façon concomitante. Le traitement par le β -bloquant ne doit être commencé qu'une fois celui par l'alpha-bloquant instauré.

Rénal/ hépatique.

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. Les changements hémodynamiques survenant à la suite d'un β -blocage pourraient altérer encore davantage la fonction rénale des patients atteints d'une néphropathie grave. L'utilisation de β -bloquants, lesquels sont principalement excrétés par les reins, pourrait requérir un ajustement de la dose et une surveillance de l'innocuité chez les patients atteints d'une dysfonction rénale grave, y compris d'une insuffisance rénale. Une insuffisance hépatique peut faire augmenter la biodisponibilité du bisoprolol et réduire sa clairance totale, entraînant une élévation de sa concentration plasmatique. Par conséquent, celui-ci doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. La prudence s'impose lors de l'ajustement de la dose chez les insuffisants hépatiques ou rénaux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Respiratoire

Affections bronchospastiques : En règle générale, les patients souffrant de maladies pulmonaires bronchospastiques ne doivent pas recevoir de β -bloquants. Par contre, étant donné que le fumarate de bisoprolol est relativement β_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 β_1 -sélectivité n'est pas absolue, la dose la plus faible de fumarate de bisoprolol doit être utilisée et un β_2 -agoniste (bronchodilatateur) doit être administré de façon concomitante. Chez les patients prenant déjà un traitement avec bronchodilatateurs, la dose doit parfois être augmentée. Le bisoprolol est contre-indiqué chez les patients souffrant d'asthme bronchique important ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

Peau

Diverses éruptions cutanées ont été signalées avec les β -bloquants. Des réactions croisées peuvent se produire entre les β -bloquants, par conséquent des substitutions au sein du groupe n'empêcheront pas nécessairement l'apparition de symptômes.

Populations particulières

Femmes enceintes : Le bisoprolol a des effets pharmacologiques qui peuvent être nocifs pour une grossesse, un fœtus ou un nouveau-né. D'une manière générale, les β -bloquants adrénergiques réduisent la perfusion placentaire, ce qui a été associé à un retard de croissance, une mort intra-utérine, un avortement ou un travail précoce. Des effets indésirables (p. ex., hypoglycémie et bradycardie) peuvent survenir chez le fœtus et le nouveau-né. Si le traitement avec des β -bloquants adrénergiques est nécessaire, les β_1 -bloquants adrénergiques sélectifs sont préférables.

Le bisoprolol ne doit pas être utilisé au cours d'une grossesse à moins d'être manifestement nécessaire. Si un traitement avec du bisoprolol est jugé nécessaire, le flux sanguin utéro-placentaire et la croissance fœtale doivent être surveillés. En cas d'effets nocifs sur la grossesse ou le fœtus, d'autres traitements doivent être envisagés. Le nouveau-né doit être surveillé de près. Les symptômes d'hypoglycémie et de bradycardie apparaissent généralement dans les trois premiers jours.

Des études chez le rat ont révélé que le bisoprolol et/ou ses métabolites traversent le placenta et se rendent jusqu'au fœtus.

L'administration de bisoprolol à des doses orales de ≥ 50 mg/kg/jour à des rates gravides ou $\geq 12,5$ mg/kg/jour à des lapines gravides a provoqué une toxicité embryofœtale, des résorptions et des avortements. La dose sans effet pour la toxicité embryofœtale et la mortalité était de 40 mg/kg/jour (ce qui correspond à des concentrations plasmatiques du médicament [ASC] 11 fois celle attendue chez l'humain après 10 mg/kg/jour de bisoprolol) pour les rats et de 10 mg/kg/jour pour les lapins (ce qui correspond à une ASC inférieure à celle attendue chez l'humain après des doses de 10 mg/kg/jour). Aucun signe d'effets tératogènes du bisoprolol n'a été observé à toutes les doses chez le rat ou le lapin.

Femmes qui allaitent : Le bisoprolol et/ou ses métabolites ont été trouvés dans le lait des rates en lactation.

Le traitement des rates avec du bisoprolol à des doses orales de 150 mg/kg/jour à partir de la fin de la gestation et pendant la période de lactation a été associé à une diminution du poids à la naissance de la progéniture et à un développement physique retardé. La dose sans effet (50 mg/kg) pour ces effets correspondait à une ASC environ 14 fois supérieure à celle attendue chez l'humain.

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

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

Gériatrie : Le fumarate de bisoprolol a été utilisé chez des patients âgés souffrant d'hypertension artérielle essentielle. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire sur la base de l'âge seulement; toutefois, la prudence est de mise chez les patients âgés de plus de 80 ans étant donné que les données pour ce groupe d'âge sont limitées. 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.

Surveillance et essais de laboratoire

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.

Effet sur la capacité de conduire et d'utiliser de la machinerie

Le bisoprolol peut provoquer des vertiges ou de la fatigue (voir EFFETS INDÉSIRABLES) et, par conséquent, peut nuire à la capacité du patient à conduire ou à utiliser de la machinerie. Dans une étude chez des patients présentant une coronaropathie, le bisoprolol n'a pas altéré la performance lors de la conduite d'un véhicule. Toutefois, en raison des variations individuelles dans les réactions au médicament, l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie peut être diminuée. Cela doit être pris en considération, en particulier au début du traitement et lors d'un changement de médicament, ainsi que conjointement avec l'alcool.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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 les 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 événement 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 univoquotidiennes 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)

Systeme/Effet indésirable	Totalité des manifestations n (%)
Musculosquelettique	
Arthralgie	11 (2,7)
Myalgie	7 (1,7)
Crampes musculaires	6 (1,5)
SNC	
Étourdissements	14 (3,5)
Céphalées	44 (10,9)
Paresthésie	5 (1,2)
Hypoesthésie	6 (1,5)
Systeme nerveux autonome	
Sécheresse de la bouche	5 (1,2)

Système/Effet indésirable	Totalité des manifestations n (%)
Auditif et vestibulaire Otalgie	5 (1,2)
Psychiatrique Impuissance Insomnie Somnolence	5 (1,2) 10 (2,5) 5 (1,2)
Gastro-intestinal Diarrhée Dyspepsie Nausées Vomissements	14 (3,4) 5 (1,2) 9 (2,2) 6 (1,5)
Respiratoire Toux Dyspnée Pharyngite Rhinite Sinusite Infection des voies respiratoires supérieures	10 (2,5) 6 (1,5) 9 (2,2) 16 (4,0) 9 (2,2) 20 (5,0)
Organisme entier Asthénie Douleurs thoraciques Fatigue Œdème périphérique	6 (1,5) 6 (1,5) 33 (8,2) 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 (%)
Musculosquelettique	
Arthralgie	6 (4,2)
Myalgie	3 (2,1)
Crampes musculaires	3 (2,1)
SNC	
Étourdissements	7 (4,9)
Céphalées	12 (8,3)
Névralgie	2 (1,4)
Vision	
Anomalie oculaire	2 (1,4)
Vision anormale	2 (1,4)
Auditif et vestibulaire	
Otalgie	3 (2,1)
Acouphène	2 (1,4)
Psychiatrique	
Dépression	2 (1,4)
Impuissance	3 (2,1)
Baisse de libido	3 (2,1)
Insomnie	2 (1,4)
Paronirie	2 (1,4)
Gastro-intestinal	
Douleurs abdominales	3 (2,1)
Diarrhée	4 (2,8)
Dyspepsie	2 (1,4)
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 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)

Le tableau 3 ci-dessous présente l'incidence des effets indésirables rapportés à la fois pour la cohorte recevant un placebo et la cohorte recevant du bisoprolol dans l'essai CIBIS II. Tous les effets indésirables sont inclus, indépendamment de la relation de cause à effet. Chaque patient est compté une seule fois pour chaque effet indésirable survenant chez au moins 1 % de la population à l'étude.

Tableau 3 – Expériences indésirables lors de l’essai CIBIS II

Terme privilégié par l’OMS	Placebo (n = 1321)		Bisoprolol (n = 1328)	
	Patients présentant un EI	% des patients présentant un EI	Patients présentant un EI	% des patients présentant un EI
Insuffisance cardiaque	301	22,8	244	18,4
Dyspnée	224	17,0	183	13,8
Étourdissements	126	9,5	177	13,3
Cardiomyopathie	132	10,0	141	10,6
Bradycardie	60	4,5	202	15,2
Hypotension	96	7,3	152	11,4
Tachycardie	144	10,9	79	5,9
Fatigue	94	7,1	123	9,3
Infection virale	75	5,7	86	6,5
Pneumonie	69	5,2	65	4,9
Hypertension	71	5,4	58	4,4
Bronchite	75	5,7	53	4,0
Arythmie	78	5,9	49	3,7
Toux	65	4,9	56	4,2
Dyspepsie	58	4,4	63	4,7
Cedème périphérique	54	4,1	58	4,4
Douleur thoracique	54	4,1	54	4,1
Maux de tête	57	4,3	49	3,7
Trouble du métabolisme des purines	46	3,5	55	4,1
Perturbation du métabolisme glucidique	43	3,3	49	3,7
Ischémie	29	2,2	57	4,3
Dyspnée d’effort	50	3,8	35	2,6
Trouble de la conduction	41	3,1	41	3,1
Infection des voies respiratoires supérieures	50	3,8	28	2,1
Nausées	35	2,6	42	3,2
Asthénie	34	2,6	42	3,2
Cedème	39	3,0	33	2,5

Terme privilégié par l'OMS	Placebo (n = 1321)		Bisoprolol (n = 1328)	
	Patients présentant un EI	% des patients présentant un EI	Patients présentant un EI	% des patients présentant un EI
Insuffisance cardiaque gauche	36	2,7	32	2,4
Douleurs aux membres	37	2,8	31	2,3
Trouble cérébrovasculaire	27	2,0	36	2,7
Altération du poids	30	2,3	33	2,5
Arthralgie	34	2,6	28	2,1
Syncope	27	2,0	29	2,2
Insomnie	23	1,7	25	1,9
Douleurs corporelles	25	1,9	19	1,4
Douleur épigastrique non liée à la nourriture	23	1,7	20	1,5
Douleur abdominale	19	1,4	22	1,7
Variations du taux de cholestérol	20	1,5	21	1,6
Dépression	25	1,9	16	1,2
Détresse respiratoire	19	1,4	20	1,5
Constipation	21	1,6	17	1,3
Palpitations	19	1,4	18	1,4
Hépatomégalie	21	1,6	15	1,1
Stridor	18	1,4	18	1,4
Trouble veineux	22	1,7	12	0,9
Infection des voies urinaires	20	1,5	13	1,0
Œdème des voies respiratoires	19	1,4	13	1,0
Fièvre	11	0,8	21	1,6
Myalgie	14	1,1	17	1,3
Modification des taux de potassium	18	1,4	13	1,0
Anxiété	21	1,6	9	0,7
Gastrite	13	1	17	1,3
Arthropathie	9	0,7	18	1,4
Variations du taux de lipides dans le sang	11	0,8	16	1,2
Fractures	14	1,1	13	1,0
Malaises	9	0,7	18	1,4

Terme privilégié par l'OMS	Placebo (n = 1321)		Bisoprolol (n = 1328)	
	Patients présentant un EI	% des patients présentant un EI	Patients présentant un EI	% des patients présentant un EI
Prurit	10	0,8	15	1,1
Hémorragie des voies respiratoires	15	1,1	10	0,8

EI = effets indésirables

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Ce qui suit est la liste des manifestations indésirables spontanées signalées avec le fumarate de bisoprolol depuis son arrivée sur le marché américain et sur certains marchés de pays européens. 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 de l'organisme 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, 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, réduction du larmoiement (à considérer si le patient utilise des lentilles).

Endocrine/Métabolique

Hypoglycémie.

Respiratoire

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

Hématologique

Purpura, vascularite, ischémie périphérique.

Gastro-intestinal

Nausée, vomissements, diarrhée et constipation.

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 β -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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

La clairance du bisoprolol est répartie également entre l'élimination rénale du médicament inchangé et le métabolisme hépatique, la clairance rénale représentant au moins 50 % de la dose. Le reste est soumis à un métabolisme, principalement par le CYP3A4, avec une contribution mineure de CYP2D6. Les concentrations plasmatiques de bisoprolol devraient augmenter au cours de l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 par un facteur ne dépassant pas deux et diminuer au cours de l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4. En raison du rôle mineur du CYP2D6 dans le métabolisme du bisoprolol, les inhibiteurs du CYP2D6 et les différences génétiques dans l'activité du CYP2D6 ne modifient pas de façon significative les concentrations plasmatiques de bisoprolol. Le bisoprolol peut augmenter les concentrations plasmatiques des autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 et possiblement de ceux métabolisés par le CYP2D6.]

Tableau 4 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Noms	Réf	Effet	Commentaire clinique
Antiarythmiques : Des agents comme la quinidine, la flécaïnide, le propafénone, le vérapamil et le diltiazem	E	L'effet sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut être potentialisé et l'effet inotropique négatif, augmenté.	Combinaisons ne sont généralement pas recommandées. Le fumarate de bisoprolol doit être utilisé avec circonspection lorsqu'il est utilisé en concomitance avec des médicaments qui exercent un effet dépressif 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.
Barbituriques, comme le pentobarbital et le phénobarbital	RC	Les barbituriques réduisent la concentration plasmatique et les effets des β -bloquants qui sont principalement métabolisés par le foie (p. ex., l'alprénolol, le métoprolol, le timolol). On ne dispose pas de données propres au bisoprolol.	Combinaisons à utiliser avec prudence. Les données probantes sont largement inexistantes, mais on s'attend à ce que tous les barbituriques interagissent de façon similaire. Cependant, l'envergure de l'interaction peut varier. Par exemple, l'interaction entre le phénobarbital et le timolol était faible et non significative sur le plan statistique; un effet cliniquement significatif est donc improbable.
Antiarythmiques de classe III, comme l'amiodarone	EC, RC	Une potentialisation des propriétés chronotropes négatives et des effets de ralentissement de la conduction peut survenir. Cependant, les avantages cliniques de l'utilisation concomitante ne doivent pas être ignorés, certains patients pouvant tirer avantage de la combinaison. Chez ces patients, il semblerait prudent d'effectuer une surveillance pour dépister tout signe de bradycardie et d'ajuster les doses ou arrêter la prise d'un des médicaments si la fréquence cardiaque devait trop ralentir.	Combinaisons à utiliser avec prudence.
Bloqueurs de canaux calciques du type vérapamil ou du type diltiazem	EC, E	L'emploi concomitant de β -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. Effet négatif sur la contractilité et la conduction auriculo-ventriculaire. L'administration intraveineuse de vérapamil chez les patients sous β -bloquants peut entraîner une hypotension profonde et un bloc auriculo-ventriculaire.	Ceci peut conduire à une hypotension grave, une bradycardie et une insuffisance cardiaque.

NOME	Réf	Effet	Commentaire clinique
Bloqueurs de canaux calciques de type dihydropyridine, comme la fêlodipine, l'isradipine, la lacidipine, la nicardipine, la nimodipine et la nisoldipine	EC	L'utilisation concomitante de β -bloquants et de certains bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines est fréquente et normalement utile.	Combinaisons à utiliser avec prudence.
Bloqueurs de canaux calciques de type dihydropyridine, comme la nifédipine ou la nisoldipine	EC, RC	Une utilisation concomitante pourrait accroître le risque d'hypotension, et un accroissement du risque d'une détérioration supplémentaire de la fonction de la pompe ventriculaire ne peut être exclu chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.	Combinaisons à utiliser avec prudence.
Médicaments agissant par déplétion des catécholamines	L	Les patients recevant des médicaments agissant par déplétion des catécholamines comme la réserpine ou la guanéthidine, doivent être surveillés de près, car l'action β -bloquante additionnelle du fumarate de bisoprolol peut entraîner une réduction excessive de l'activité sympathique.	Les patients doivent être étroitement surveillés.
Antihypertenseurs à action centrale comme la clonidine, la moxonodine	E	Les β -bloquants peuvent exacerber l'hypertension rebond qui peut survenir suivant l'arrêt de la clonidine. Si les deux médicaments sont coadministrés, le β -bloquant doit être cessé plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine. Si on veut remplacer la clonidine par un β -bloquant, l'introduction du β -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).	Combinaisons non recommandées. Peut aggraver l'insuffisance cardiaque en diminuant le tonus sympathique central (diminution de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque, vasodilatation). Un arrêt soudain, en particulier avant l'arrêt du β -bloquant, peut accroître le risque d'« hypertension de rebond ».
Glycosides digitaliques	EC	Diminution de la fréquence cardiaque, augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire. La pharmacocinétique de 250 microgrammes de digoxine administrés quotidiennement pendant 13 jours (après une dose d'attaque de 375 microgrammes de digoxine au jour 1) n'a pas été affectée chez 14 sujets en bonne santé par l'utilisation concomitante quotidienne de 10 mg de bisoprolol, du jour 2 au jour 14.	Combinaisons à utiliser avec prudence. En général, il ne semble pas y avoir d'interactions pharmacocinétiques entre la digoxine et les β -bloquants, bien que le talinolol et le carvedilol semblent augmenter la biodisponibilité de la digoxine. Des interactions pharmacodynamiques entraînant une bradycardie additive sont possibles. Quelques cas de bradycardie excessive ont été signalés lorsque du propranolol a été utilisé pour maîtriser des arythmies induites par la digitale.

Nome	Réf	Effet	Commentaire clinique
Dérivés de l'ergotamine	RC	L'hypothèse est qu'une vasoconstriction additive survient. Les dérivés de l'ergot de seigle causent une vasoconstriction et les β -bloquants font de même en inhibant la vasodilatation sympathique normale (induite par la stimulation des récepteurs bêta). Les β -bloquants réduisent aussi le flux sanguin en diminuant le débit cardiaque.	<p>Combinaisons à envisager.</p> <p>L'utilisation concomitante d'ergotamine et de propranolol est généralement sûre et efficace, et il n'existe que quelques signalements de cas d'interactions défavorables. Dans le même ordre d'idée, seuls quelques rapports de cas décrivent des interactions semblables entre d'autres dérivés de l'ergot de seigle et des β-bloquants.</p> <p>De plus, il a été suggéré que le statut de la maladie pourrait avoir contribué à l'interaction dans l'un de ces cas et au moins l'un des autres cas pourrait avoir été dû à l'ergotamine en monothérapie (c.-à-d., ergotisme). Néanmoins, le fabricant de l'ergotamine au R.-U. recommande d'éviter l'utilisation concomitante d'ergotamine et de β-bloquants. Il serait à tout le moins prudent de rester à l'affût de tout signe d'une réaction indésirable, en particulier de ceux évocateurs d'une circulation périphérique réduite (comme une sensation de froid, un engourdissement ou des fourmillements dans les mains et les pieds), chez tout patient recevant un dérivé de l'ergot de seigle et un β-bloquant.</p>
Fingolimod	EC	<p>Bradycardie</p> <p>L'utilisation concomitante de l'aténolol et du fingolimod cause une diminution de la fréquence cardiaque plus importante que celle observée avec chacun de ces médicaments en monothérapie, sans toutefois affecter la pharmacocinétique des deux médicaments. D'autres β-bloquants sont aussi susceptibles d'affecter la fréquence cardiaque lorsqu'administrés avec du fingolimod.</p>	L'utilisation concomitante de fingolimod avec des β -bloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandée. Lorsqu'une telle administration concomitante est jugée nécessaire, une surveillance appropriée au début du traitement, c'est-à-dire au moins une surveillance pendant la nuit, est recommandée.

NOME	Réf	Effet	Commentaire clinique
Anesthésiants généraux	EC	<p>Un bêta-blocage réduit l'incidence des arythmies et de l'ischémie myocardique pendant l'induction, l'intubation et la période post-opératoire. Il est actuellement recommandé qu'un β-blocage d'entretien se poursuive en péri-opératoire. L'anesthésiste doit être mis au courant du β-blocage en raison du potentiel d'interactions avec d'autres médicaments pouvant entraîner de graves bradyarythmies, une atténuation de la tachycardie réflexe et une hypotension, une diminution de la capacité réflexe de compensation de la perte de sang, une hypovolémie et un blocage sympathique régional ainsi qu'une propension accrue pour une bradycardie d'origine vagale (voir Précautions – Anesthésie générale).</p> <p>Atténuation de la tachycardie réflexe et accroissement du risque d'hypotension. Une anesthésie en présence de β-bloquants semble normalement être plus sûre que l'arrêt du β-bloquant avant l'anesthésie, pourvu que certains anesthésiques administrés par inhalation soient évités (méthoxyflurane, cyclopropane, trichloréthylène) et que de l'atropine soit utilisée pour prévenir une bradycardie. Une bradycardie et une hypotension marquée sont survenues chez un homme qui utilisait un collyre de timolol lorsqu'il a été anesthésié.</p> <p>Une administration péri-opératoire aiguë de β-bloquants pourrait réduire la dose d'anesthésique nécessaire à l'induction et pourrait entraîner une anesthésie plus profonde.</p>	<p>Combinaisons à utiliser avec prudence. La dose de bisoprolol devrait être réduite graduellement et la prise de celui-ci devrait être arrêtée au moins 48 heures avant l'anesthésie.</p>
Insuline et antidiabétiques oraux	EC	<p>Augmentation de l'effet hypoglycémiant. Le blocage des récepteurs β-adrénergiques peut masquer les symptômes d'hypoglycémie. Le patient devrait être informé que, peu importe si de l'insuline ou des antidiabétiques oraux sont administrés, certains des signes précurseurs courants d'hypoglycémie (tachycardie, tremblements) pourraient ne pas survenir; la sudation pourrait cependant être accrue.</p> <p>Il a été observé dans certaines études qu'une hypoglycémie chez les patients prenant des β-bloquants peut causer une augmentation de la tension artérielle et, potentiellement, une bradycardie.</p>	<p>Combinaisons à utiliser avec prudence puisqu'elles peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.</p>

Nome	Réf	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC, RC	Les AINS peuvent réduire l'effet hypotenseur du bisoprolol. Diverses petites études ont révélé des données probantes concernant la diminution des effets des β -bloquants, relatifs à l'hypertension ou à l'insuffisance cardiaque, chez les patients recevant des AINS, y compris de l'indométacine, du piroxicam, de l'ibuprofène, du naproxène et de l'aspirine. Des rapports de cas ont aussi fait état d'hypertension chez des patients prenant un β -bloquant et un AINS.	Combinaisons à utiliser avec prudence. Dans l'ensemble, les données probantes suggèrent que certains patients prenant des β -bloquants peuvent présenter une élévation de leur tension artérielle lorsqu'un AINS leur est administré, mais celle-ci pourrait ne pas toujours être cliniquement significative. Certains ont suggéré que l'utilisation d'AINS devrait être réduite au minimum chez les patients prenant des antihypertenseurs. Les effets pourraient être plus importants chez les personnes âgées, chez celles dont la tension artérielle est relativement élevée ainsi que chez ceux dont l'apport de sel est élevé. Cependant, d'autres jugent que l'importance clinique de l'interaction entre les AINS et les antihypertenseurs est moindre que ce qui a précédemment été suggéré. Bien que leurs résultats n'écartent pas une augmentation de la tension artérielle de 2/1 mmHg liée aux AINS chez les patients traités pour de l'hypertension, ils indiquent que si les patients recevant des soins de santé primaires ne maîtrisent pas adéquatement leur tension artérielle, d'autres raisons (comme le « syndrome de la blouse blanche », une faible observance du traitement ou une progression de la maladie) pourraient être plus vraisemblables pour expliquer cette augmentation qu'un quelconque effet de l'AINS concomitant. Les données sont actuellement insuffisantes pour faire clairement une distinction entre les différents AINS. Cependant, certaines données indiquent que l'indométacine a les effets les plus importants et le sulindac, les plus faibles.
Méfloquine	RC	Risque accru de bradycardie. Un rapport isolé fait état d'un arrêt cardiopulmonaire chez un patient qui prenait de la méfloquine et du propranolol. Certains préviennent que l'utilisation de la méfloquine avec des médicaments prolongeant l'intervalle QT pourrait avoir des effets additionnels sur la fonction cardiaque.	Combinaisons à envisager. On ne dispose pas d'information propre au bisoprolol.

NOME	Réf	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les inhibiteurs de la MAO-B)	RC	Augmentation de l'effet hypotenseur des β -bloquants, mais aussi risque de crises hypertensives. Il a été affirmé que le traitement par un IMAO devait être arrêté depuis au moins 2 semaines avant l'instauration du propranolol, mais des études chez les animaux où la mébanazine a été utilisée en tant que représentant des IMAO n'ont montré aucun changement significatif quant aux effets cardiovasculaires du propranolol à la suite de l'utilisation d'un IMAO.	Combinaisons à envisager. Faire preuve de prudence en ce qui a trait à l'utilisation concomitante en raison de l'importante hypertension qui pourrait théoriquement survenir. Une surveillance étroite est recommandée, en particulier chez les personnes âgées, celles-ci pouvant mal tolérer une bradycardie.
Autres β -bloquants :	L	Les médicaments de la même classe ne doivent pas être combinés	Le fumarate de bisoprolol ne doit pas être combiné à d'autres β -bloquants.
Parasympathomimétiques	L	<p>Une utilisation concomitante pourrait causer une augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire et accroître le risque de bradycardie.</p> <p>Le fabricant de la pilocarpine orale indique que celle-ci devrait être administrée avec prudence aux patients prenant des β-bloquants en raison de la possibilité de survenue de troubles de la conduction. Prenez aussi note que les palpitations, l'hypertension et les bouffées vasomotrices (dues à une vasodilatation) sont aussi indiquées comme fréquentes lors de l'utilisation de la pilocarpine orale. Il ne semble pas y avoir de rapports publiés d'interactions défavorables entre la pilocarpine orale et les β-bloquants. Cependant, selon les caractéristiques pharmacologiques connues des deux médicaments, la survenue d'une bradycardie semble être une possibilité. À garder à l'esprit si de la pilocarpine est administrée à un patient prenant un β-bloquant.</p> <p>Les effets indésirables liés à l'utilisation de collyres de pilocarpine semblent rares, mais quelques cas de décompensation cardiaque (hypotension, bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire) ont été signalés. Ceux-ci sont cependant survenus à la suite d'une utilisation de doses excessives de pilocarpine avant une chirurgie.</p>	Combinaisons à utiliser avec prudence.

Nome	Réf	Effet	Commentaire clinique
Phénothiazines, comme la chlorpromazine et la thioridazine	RC	Les β -bloquants comme les phénothiazines peuvent causer une hypotension, et ces effets pourraient être additifs. Quelques rapports de cas indiquent que cela pourrait occasionnellement être grave. De plus, l'utilisation concomitante de la chlorpromazine et du propranolol peut entraîner une élévation marquée de la concentration plasmatique des deux médicaments. Une interaction semblable semble se produire entre la thioridazine et le pindolol. Le propranolol fait augmenter de façon marquée la concentration plasmatique de la thioridazine. L'utilisation concomitante du sotalol et de phénothiazines prolongeant l'intervalle QT devrait généralement être évitée.	Combinaisons à utiliser avec prudence. Il semble n'exister aucune information sur quelque interaction que ce soit entre le bisoprolol et les phénothiazines, mais si le mécanisme de l'interaction pharmacocinétique mentionnée est vrai, il semble possible que d'autres β -bloquants principalement éliminés du corps par le métabolisme hépatique pourraient interagir de façon semblable avec la chlorpromazine, alors que ceux étant principalement éliminés inchangés dans l'urine sont moins susceptibles de produire une interaction pharmacocinétique. Dans tous les cas, l'utilisation concomitante d'une phénothiazine et d'un β -bloquant pourrait entraîner une hypotension additive, ce qu'il faut garder à l'esprit lorsque cette combinaison est administrée.
Sympathomimétiques qui activent les récepteurs β -adrénergiques et les récepteurs α -adrénergiques, comme la noradrénaline et l'adrénaline	L	L'adrénaline (épinéphrine) stimule les récepteurs α et β du système cardiovasculaire, la stimulation de ces premiers entraînant une vasoconstriction (surtout celle des récepteurs α_1) et celle de ces derniers, à la fois une vasodilatation (surtout celle des récepteurs β_2) et une stimulation du cœur (surtout celle des récepteurs β_1). Le résultat final de ces effets est généralement une légère augmentation de la fréquence cardiaque et une faible élévation de la tension artérielle. Cependant, si les récepteurs β sont bloqués par un β -bloquant non sélectif, comme le propranolol ou le nadolol, la vasoconstriction non opposée induite par les récepteurs α cause une élévation marquée de la tension artérielle, suivie d'une bradycardie réflexe. Les β -bloquants cardiosélectifs, comme l'aténolol et le métoprolol, lesquels sont plus sélectifs pour les récepteurs β_1 , n'inhibent pas l'effet vasodilatateur de l'adrénaline aux récepteurs β_2 dans la même mesure. L'effet de toute interaction est de ce fait relativement faible. Par conséquent, de l'adrénaline a été utilisée pour évaluer l'importance du β -blocage induit par le propranolol et d'autres β -bloquants.	Combinaisons à utiliser avec prudence. Une association avec le bisoprolol peut démasquer les effets vasoconstricteurs à médiation α -adrénergiques de ces agents, menant à une augmentation de la tension artérielle et à une exacerbation de la claudication intermittente. De telles interactions sont considérées comme étant plus probables avec les β -bloquants non sélectifs. Des doses plus élevées d'adrénaline peuvent être nécessaires pour le traitement des réactions allergiques. L'utilisation concomitante avec des agents antihypertenseurs ainsi qu'avec d'autres médicaments ayant le potentiel d'abaisser la tension artérielle (p. ex., antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines) peut augmenter le risque d'hypotension.

Nome	Réf	Effet	Commentaire clinique
Agents β -sympathomimétiques, comme l'isoprénaline et la dobutamine	RC	La dobutamine est un agoniste β_1 - , β_2 - et α_1 - adrénergique et le carvedilol est un β -bloquant non sélectif, mais à de faibles doses, il est principalement un antagoniste β -adrénergique sélectif en plus d'être un antagoniste alpha. Il a été suggéré que la chute de la tension artérielle était due à une vasodilatation causée par l'activation des récepteurs β vasculaires, laquelle n'avait pas été inhibée par de faibles doses de carvedilol.	<p>Combinaisons à utiliser avec prudence.</p> <p>La survenue d'effets semblables à ceux observés avec l'adrénaline (hypertension et bradycardie réflexe) est, théoriquement, aussi possible si de la dobutamine, laquelle cause également une stimulation des récepteurs α et β, est administrée avec un β-bloquant, mais les rapports de cas faisant état de la survenue d'une hypotension laissent croire que les effets pourraient ne pas être prévisibles.</p>
β -bloquants topiques, comme les collyres de timolol pour le traitement du glaucome	L	<p>Pourraient renforcer les effets systémiques du bisoprolol. Une aggravation ou une précipitation de certains troubles cardiovasculaires, probablement liée aux effets du blocage bêta-adrénergique systémique, peut survenir au cours d'un traitement par le timolol topique et peut inclure une bradycardie, une arythmie, une insuffisance cardiaque congestive, une hypotension, une hypertension, une syncope, un bloc cardiaque, un accident vasculaire cérébral, une ischémie cérébrale, une insuffisance cardiaque, une aggravation de l'angine de poitrine, un arrêt cardiaque, un œdème pulmonaire, des palpitations, des douleurs thoraciques, un œdème périphérique, un œdème, une claudication, un phénomène de Raynaud et une froideur des mains et des pieds. Un léger ralentissement de la fréquence cardiaque au repos peut aussi survenir et une faible diminution de la tension artérielle a été signalée chez certains patients recevant de fortes doses du médicament (c.-à-d., 1 goutte d'une solution à 1 % dans chaque œil). De rares cas de décès liés à une insuffisance cardiaque ont été signalés chez des patients recevant du timolol topique (oculaire) ou systémique.</p>	Combinaisons à utiliser avec prudence.

Nome	Réf	Effet	Commentaire clinique
Antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline, l'imipramine et la maprotiline	RC	Pourraient accroître le risque d'hypotension.	Combinaisons à utiliser avec prudence. Les données probantes à l'appui d'une interaction entre les β -bloquants et les antidépresseurs tricycliques ou la maprotiline sont limitées à de petites études et des rapports de cas. Les auteurs de l'un des rapports ont affirmé que l'utilisation simultanée de ceux-ci n'était pas conseillée, mais cela semble excessivement précautionneux étant donné que ces quelques cas sont historiques et l'utilisation très répandue de ces médicaments. En règle générale, on ne s'attend pas, semblerait-il, à ce que toute interaction cause des effets indésirables chez la plupart des patients. Cependant, si des effets indésirables (comme une sécheresse buccale, une vision trouble et une rétention urinaire) surviennent, il semblerait prudent d'envisager une interaction comme une cause possible de ceux-ci et de diminuer la dose d'antidépresseurs selon le cas.
Rifampicine	EC	<p>Une légère réduction de la demi-vie du bisoprolol est possible en raison de l'induction d'enzymes hépatiques métabolisant le médicament. Normalement, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p>Interactions pharmacocinétiques : L'emploi concomitant de rifampicine 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.</p>	On a signalé des réponses hypertensives exagérées lors de l'emploi concomitant d'antagonistes des récepteurs β -adrénergiques et d'agonistes des récepteurs α -adrénergiques, y compris ceux que l'on retrouve dans les médicaments pour le rhume et les gouttes nasales vasoconstrictrices. Les patients recevant des β -bloquants doivent être mis au courant de ce danger possible.

Légende: É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique, RC = Rapport de cas, L = Littérature

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Hypertension légère à modérée

Dans le traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée, la posologie du BISOPROLOL TABLETS (fumarate de bisoprolol) doit être individualisée selon les besoins du patient avec un ajustement posologique progressif jusqu'à l'obtention du niveau de réponse optimal. La dose initiale habituelle est de 2.5 mg à 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. La gamme posologique efficace habituelle est de 2,5 mg à 20 mg, prise une fois par jour. L'intervalle approprié pour l'ajustement des doses est de 2 semaines.

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

Insuffisance cardiaque

Phase d'ajustement de la dose :

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec du bisoprolol nécessite une phase d'ajustement de la dose. Le traitement avec du bisoprolol doit être démarré avec une augmentation progressive de la dose en suivant les étapes suivantes :

- 1,25 mg une fois par jour pendant une semaine. Si cette dose est bien tolérée augmenter à :
- 2,5 mg une fois par jour pendant une semaine supplémentaire. Si cette dose est bien tolérée augmenter à :
- 3,75 mg une fois par jour pendant une semaine supplémentaire. Si cette dose est bien tolérée augmenter à :
- 5 mg une fois par jour pendant les quatre semaines suivantes. Si cette dose est bien tolérée augmenter à :
- 7,5 mg une fois par jour pendant les quatre semaines suivantes. Si cette dose est bien tolérée augmenter à :
- 10 mg une fois par jour pour le traitement d'entretien.

La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec du bisoprolol est généralement un traitement à long terme.

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

Modification du traitement :

Si la dose maximale recommandée n'est pas bien tolérée, une réduction progressive de la dose peut être envisagée. En cas d'aggravation transitoire de l'insuffisance cardiaque, de

l'hypotension ou de la bradycardie, un réexamen de la posologie du médicament administré en concomitance est recommandé. Il peut également s'avérer nécessaire de réduire temporairement la dose de bisoprolol ou d'envisager une interruption.

La réintroduction et/ou l'augmentation progressive de la dose de bisoprolol doivent toujours être envisagées lorsque le patient se stabilise à nouveau.

Si une interruption est envisagée, une diminution progressive de la dose est recommandée, car un sevrage brusque peut entraîner une détérioration aiguë de l'état du patient.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec du bisoprolol est généralement un traitement à long terme.

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.

SURDOSAGE

Les signes les plus courants auxquels il faut s'attendre avec un surdosage de β -bloquants 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 β -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 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 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

Administer un traitement bronchodilatateur comme l'isoprotérénol ou la terbutaline (β_2 -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'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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

BISOPROLOL TABLETS (fumarate de bisoprolol) est un agent synthétique inhibiteur des récepteurs adrénergiques β_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 β_2 -adrénergiques, localisés principalement dans les muscles bronchiques et vasculaires.

Mécanisme d'action

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

Les facteurs impliqués pourraient être :

- L'antagonisme des récepteurs β -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 unquotidienne 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 unquotidienne. 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 unquotidienne. 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 2D6 (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.

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 changement 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de BISOPROLOL TABLETS (fumarate de bisoprolol) doivent être conservés entre 15 et 25 °C. Aucune autre condition particulière d'entreposage n'est nécessaire.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

1,25 mg : Chaque comprimé pelliculé, de forme ronde et de couleur blanche, a l'inscription « BIS 1,25 » gravée d'un côté, et aucune inscription de l'autre côté contient 1,25 mg de fumarate de bisoprolol. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, macrogol (polyéthylène-glycol), amidon de maïs (prégélatinisé), stéarate de magnésium et dioxyde de titane.

2,5 mg : Chaque comprimé blanc, pelliculé, rond, sécable et divisible en deux parties, portant l'inscription « BIS 2,5 » sur l'autre face contient 2,5 mg de fumarate de bisoprolol. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, macrogol (polyéthylène-glycol), amidon de maïs (prégélatinisé), stéarate de magnésium et dioxyde de titane.

5 mg : Chaque comprimé jaune, pelliculé, rond, sécable et divisible en deux parties, portant l'inscription « B 5 » sur l'autre face contient 5 mg de fumarate de bisoprolol. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, macrogol (polyéthylène-glycol), amidon de maïs (prégélatinisé), stéarate de magnésium, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

10 mg : Chaque comprimé de couleur abricot, pelliculé, rond, sécable et divisible en deux parties, portant l'inscription « B 10 » sur l'autre face contient 10 mg de fumarate de bisoprolol. Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, macrogol (polyéthylène-glycol), amidon de maïs

(prégélatinisé), stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

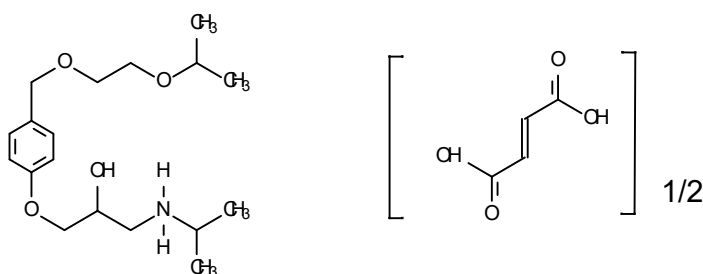
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : fumarate de bisoprolol

Nom chimique : (2RS)-1-[4-[[2-(1-Methylethoxy)ethoxy]methyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol fumarate

Formule développée:



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

Masse moléculaire : 766,96 g/mol

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 de 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'fumarate de bisoprolol est soluble dans l'eau et le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée à deux permutations croisées et à dose unique comparant une nouvelle formulation de comprimés de 10 mg de BISOPROLOL à une formulation ayant déjà été approuvée de comprimés de 10 mg de BISOPROLOL a été menée chez 25 hommes et femmes adultes en bonne santé à jeun. Le récapitulatif des résultats de l'étude de biodisponibilité comparative réalisée par Sivem Produits Pharmaceutiques ULC est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 - récapitulatif des données de biodisponibilité comparative

Bisoprolol (1 x 10 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test A*	Référence B†	Rapport des moyennes géométriques (%) ¹	Intervalle de confiance à 90 %
ACS _{0-t} (ng·h/mL)	6221,12 628.86 (14,70)	632.17 638.94 (15,24)	98,41 %	95,70 % à 101,19 %
ACS _{0-inf} (ng·h/mL)	646.08 653.88 (15,30)	656.61 664.31 (15,86)	98,40 %	95,47 % à 101,41 %
C _{max} (ng/mL)	43.90 44.30 (14,03)	44.83 45.38 (16,06)	97,92 %	94,05 % à 101,96 %
T _{max} § (h)	2,63 (32,9)	2,48 (40,9)		
T _½ et§ (h)	9,96 (17,42)	10,00 (16,13)		

* Comprimés de 10 mg de BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) (Sivem Produits Pharmaceutiques ULC) (nouvelle formulation)

† Comprimés de 10 mg de BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) (Sivem Produits Pharmaceutiques ULC) achetés au Canada (formulation ayant déjà été approuvée)

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement

¹ Basé sur l'estimation moyenne des moindres carrés

² Les moyennes géométriques des moindres carrés sont présentées pour étude déséquilibrée

Au total, 2 647 patients ambulatoires souffrant d'insuffisance cardiaque chronique ont été inscrits dans l'essai CIBIS II en conformité avec les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

Critères d'inclusion : ICC d'une durée d'au moins trois mois (stable depuis au moins six semaines).

Critères d'exclusion : Fréquence cardiaque au repos < 60 battements/min; TA systolique en décubitus < 100 mmHg; infarctus du myocarde ou angine de poitrine instable au cours des trois mois précédents; angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) ou pontage aorto-coronarien (PAC) au cours des six mois précédents; bloc auriculo-ventriculaire du second degré ou plus sans stimulateur fonctionnel, maladie valvulaire organique hémodynamiquement significative; cardiomyopathie obstructive ou restrictive.

Données démographiques des patients : 83 % (n = 2 202) des patients entraient dans la classe NYHA III et 17 % (n = 445) entraient dans la classe NYHA IV. Ceux-ci présentaient une insuffisance cardiaque systolique symptomatique stable (fraction d'éjection \leq 35 %, selon l'échocardiographie).

Résultats : La mortalité totale a été réduite de 17,3 % à 11,8 % (réduction absolue de 5,5 %; réduction relative de 34 % [intervalle de confiance à 95 % de 19 à 46 %]). Une diminution des cas de mort subite (3,6 % vs 6,3 %, réduction relative de 44 %) et un nombre réduit d'épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation (12 % vs 17,6 %, réduction relative de 36 %) ont été observés. Enfin, une amélioration significative de l'état de fonctionnement selon la classification NYHA a été démontrée. Lors de l'instauration et de l'ajustement du bisoprolol, des admissions à l'hôpital en raison d'une bradycardie (0,53 %), d'une hypotension (0,23 %) et d'une décompensation aiguë (4,97 %) ont été observées. Les hospitalisations dues à une hypotension et une décompensation aiguë étaient plus faibles dans le groupe bisoprolol que le groupe placebo (0 %, 0,3 % et 6,74 %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie humaine

La β_1 -sélectivité du fumarate de bisoprolol a été démontrée lors d'essais chez les animaux et les humains. Lorsqu'il a été utilisé à doses thérapeutiques, aucun effet n'a été noté sur la densité des récepteurs β_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 asymptotique 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 β -bloquants cardiosélectifs. Les changements causés par le β -blocage avec tous les agents ont pu être renversés par un traitement avec des bronchodilatateurs.

Pharmacodynamique

Le bisoprolol est un inhibiteur adrénergique β_1 -sélectif sans activité stimulante intrinsèque ou stabilisatrice de la membrane pertinente. Il ne présente qu'une très faible affinité pour les récepteurs β_2 des muscles lisses des bronches et des vaisseaux ou les récepteurs β_2 se rapportant à la régulation métabolique. Par conséquent, on ne s'attend généralement pas à ce que le bisoprolol ait une influence sur la résistance des voies respiratoires ou les effets métaboliques médiés par le β_2 . Sa sélectivité β_1 va au-delà de la plage posologique thérapeutique. Cependant, sa sélectivité β_1 n'est pas absolue; à des doses supérieures à la dose maximale recommandée de 10 mg, le bisoprolol peut également inhiber les récepteurs β_2 -adrénergiques.

Les effets hémodynamiques du bisoprolol sont ceux que l'on peut attendre d'un blocage des récepteurs β -adrénergiques. Outre l'effet chronotrope négatif résultant en une réduction de la fréquence cardiaque au repos et à l'effort, il y a, comme démontré dans des études aiguës avec une administration intraveineuse, une baisse du débit cardiaque au repos et à l'effort, avec seulement peu de changement dans le volume d'éjection systolique et une légère augmentation de la pression dans l'oreillette droite au repos ou à l'effort. La diminution du débit cardiaque est en corrélation avec la réduction de la fréquence cardiaque, et les augmentations observées dans la résistance périphérique totale et la résistance artérielle pulmonaire après une administration aiguë sont considérées comme liées à des changements autonomes réflexes résultant des effets chronotropes négatifs et des légers effets inotropes négatifs.

L'administration intraveineuse aiguë de 10 mg de bisoprolol à des patients hypertendus a réduit le débit de filtration glomérulaire (DFG), le flux sanguin rénal (FSR) et l'activité rénine plasmatique (ARP), tandis que la résistance vasculaire rénale a été réduite après un traitement à court terme (10 mg de bisoprolol par voie buccale pendant quatre semaines) sans changement significatif du FSR, du DFG ou de l'ARP. Les taux d'adrénaline (épinéphrine) et de noradrénaline (norépinéphrine) sont également restés inchangés après le traitement de quatre semaines chez les patients hypertendus.

Le bisoprolol présente le même schéma d'effets électrophysiologiques cardiaques que les autres agents de blocage β -adrénergiques. Il agit sur les parties du système de conduction qui sont influencées par le système nerveux sympathique. Dans les études électrophysiologiques, il a réduit la fréquence cardiaque, prolongé la conduction nodale sino-auriculaire (SA) et auriculo-ventriculaire (AV) et prolongé les périodes réfractaires des nœuds SA et AV. Il n'y avait aucun effet statistiquement significatif sur la période réfractaire auriculaire effective chez les patients ayant des antécédents de syncope ou d'arythmie cardiaque. Cependant, chez les patients présentant une coronaropathie, il y avait une petite augmentation significative des périodes réfractaires effectives et fonctionnelles auriculaires droites. La période réfractaire effective ventriculaire droite a été temporairement prolongée lors d'une étude chez les patients atteints d'une maladie coronarienne, mais la pertinence clinique de cette faible augmentation est incertaine. Les intervalles RR et PR ont été augmentés et les intervalles QTc réduits, mais tous les paramètres sont restés dans les limites normales après la prise de bisoprolol.

Pharmacocinétique

Absorption : Le bisoprolol est presque complètement (> 90 %) absorbé par le tractus gastro-intestinal et, en raison de son faible métabolisme de premier passage d'environ 10 % à

15 %, présente une biodisponibilité absolue d'environ 85 à 90 % après l'administration orale. La biodisponibilité n'est pas touchée par la nourriture. Le médicament présente une cinétique linéaire et les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée pour l'intervalle de dose de 5 à 20 mg. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en deçà de 2 à 3 heures.

Distribution : Le bisoprolol est largement distribué. Le volume de distribution est de 3,5 L/kg. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 35 %; aucune absorption dans des cellules sanguines humaines n'a été observée.

Métabolisme : Chez l'humain, seules des voies métaboliques oxydatives ont été détectées, sans conjugaison ultérieure. Tous les métabolites, étant très polaires, sont éliminés par voie rénale. Les principaux métabolites dans le plasma humain et l'urine se sont révélés être sans activité pharmacologique. Des données *in vitro* provenant d'études sur des microsomes hépatiques humains indiquent que le bisoprolol est principalement métabolisé par le CYP3A4 (~ 95 %), le CYP2D6 jouant un rôle mineur seulement. La contribution mineure du CYP2D6 au métabolisme du bisoprolol qui est observée *in vitro* est compatible avec les données *in vivo* chez les métaboliseurs importants et restreints de la débrisoquine, qui n'ont révélé aucune différence entre les deux groupes de métaboliseurs. Le bisoprolol est un racémate comprenant les énantiomères R et S. La clairance intrinsèque par le CYP3A4 humain recombinant semble être non-stéréosélective tandis que le métabolisme par le CYP2D6 est stéréosélectif (R/S = 1,50).

Élimination : La clairance du bisoprolol est répartie également entre l'élimination rénale du médicament inchangé (~ 50 %) et le métabolisme hépatique (~ 50 %), produisant des métabolites qui sont également excrétés par voie rénale. La clairance totale du médicament est de $15,6 \pm 3,2$ L/h, la clairance rénale étant de $9,6 \pm 1,6$ L/h. Dans une étude avec du bisoprolol marqué au ^{14}C , l'excrétion urinaire et fécale totale était de respectivement $90 \pm 2,7$ % et $1,4 \pm 0,1$ % de la dose (moyenne \pm erreur-type de la quantité récupérée par rapport à la dose totale en 168 heures). Le bisoprolol a une demi-vie d'élimination de 10 à 12 heures.

Insuffisance rénale : Puisque la clairance du bisoprolol est répartie également entre l'élimination rénale du médicament inchangé (~ 50 %) et le métabolisme hépatique (~ 50 %), le facteur de l'accumulation plasmatique du bisoprolol chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique complète ne doit pas être supérieur à 2. Dans une étude menée chez des patients ayant une clairance de la créatinine moyenne de 28 mL/min, le facteur de l'accumulation plasmatique était inférieur à 2, et il a été montré que l'ASC, le $t_{1/2}$ et la C_{max} augmentent à mesure que la clairance de la créatinine chute. Selon ces études menées chez des patients présentant une insuffisance rénale, aucun ajustement posologique n'est normalement nécessaire jusqu'à la dose maximale de 10 mg de bisoprolol.

Insuffisance hépatique : Il n'y avait aucune différence importante sur le plan clinique dans la pharmacocinétique du bisoprolol entre les patients ayant une fonction hépatique normale et ceux ayant une fonction hépatique altérée. Aucune réduction de la dose n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'une maladie hépatique légère à modérée. La fonction rénale doit être surveillée chez les patients souffrant d'une maladie hépatique grave, car une insuffisance rénale peut survenir et nécessiter une réduction de la dose jusqu'à la dose maximale de 10 mg de bisoprolol.

Insuffisance cardiaque chronique : Dans une petite sous-étude de l'étude CIBIS II chez les patients présentant une ICC (NYHA III) et prenant 10 mg de bisoprolol, l'ASC à l'état stationnaire était supérieure, le $t_{1/2}$ était plus long (17 ± 5 heures) et la clairance était inférieure à celle des volontaires sains, les valeurs étant similaires à celles observées chez les patients présentant une insuffisance rénale. La pharmacocinétique du bisoprolol chez les patients atteints d'ICC et présentant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique concomitante n'a pas été étudiée, mais une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire chez ces patients.

Personnes âgées : Il a été constaté que certains paramètres pharmacocinétiques ($t_{1/2}$, ASC, C_{max}) étaient plus importants chez les personnes âgées comparativement aux jeunes, ce qui semble être dû à une réduction de la clairance rénale chez les personnes âgées. Cependant, les différences pharmacocinétiques entre les jeunes et les personnes âgées sont peu susceptibles d'être cliniquement significatives, et aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge seulement.

Après une administration orale de Bisoprolol Sandoz 5 mg à des sujets sains à jeun, une concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) de bisoprolol d'environ 21,6 ng/mL a été atteinte en environ 1,6 heure (T_{max}).

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 β -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 6A et 6B ci-dessous présentent un résumé des résultats obtenus lors des essais effectués.

Tableau 6A : Toxicité aiguë - Fumarate de bisoprolol en monothérapie

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

**Tableau 6B : 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)	150 M 150 F	PO Gavage	1050 + 2620
Rat : EMD : Wistar-AF/ (SPF)	15 M 15 F	PO 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. 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 DL₅₀ de l'énantiomère S (-) chez la souris et le rat étaient similaires aux ou plus élevées que les DL₅₀ 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 IV quotidiennes pendant 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 6A et 6B ci-dessous.

Nécrose du myocarde

Vous trouverez une liste des études faites sur la nécrose du myocarde dans les tableaux 7A et 7B. Une fibrose et/ou nécrose focale minimale 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 ou 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 minimale du myocarde sont couramment observées 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 7A : 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 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 ^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	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 ^a . -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 ^a .
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	12	IV	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 7A : 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 ^b . -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 ^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	PO-Capsule	0, 3, 10, 30	52 (suivi de 8 semaines de convalescence)	-1 décès à 30 mg/kg/jour ^b . -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	IV	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 ≥ 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 7B : 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 ^a focale minime myocardique accompagnées 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 masse 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 8A et 8B

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

Tableau 8A : Nécrose du myocarde lors d'études avec du fumarate de bisoprolol et une combinaison de bisoprolol/hydrochlorothiazide (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) :	0	3	10	30	0	0
bisoprolol/hydrochlorothiazide	0	7,5	25	75	7.5	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 8B : 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 dus aux effets pharmacologiques exagérés de ces médicaments lorsqu'ils sont 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 β -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 fœtotoxique (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 fœtotoxicité 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*.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **BISOPROLOL TABLETS**

Comprimés de fumarate de bisoprolol

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre BISOPROLOL TABLETS et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de BISOPROLOL TABLETS.

Pourquoi BISOPROLOL TABLETS est-il utilisé ?

BISOPROLOL TABLETS est utilisé pour le traitement de l'hypertension (tension artérielle élevée) et de traiter l'insuffisance cardiaque. Il est généralement utilisé en association avec d'autres médicaments pour contrôler la tension artérielle.

Comment BISOPROLOL TABLETS agit-il ?

Le bisoprolol appartient à une famille de médicaments appelée les "bêta-bloquants". BISOPROLOL TABLETS abaisse la tension artérielle et réduit la charge de travail du cœur.

BISOPROLOL TABLETS peut aider à réduire les épisodes d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation et le risque de mort subite.

Quels sont les ingrédients de BISOPROLOL TABLETS ?

Ingrédients médicinaux : Fumarate de bisoprolol

Ingrédients non médicinaux : Hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, macrogol (polyéthylène-glycol), amidon de maïs (prégélatinisé), stéarate de magnésium, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune (5 mg & 10 mg) et oxyde de fer rouge (10 mg).

BISOPROLOL TABLETS est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg et 10 mg

Ne prenez pas BISOPROLOL TABLETS si vous avez ou avez eu :

- vous êtes allergique au bisoprolol, à l'un des ingrédients non médicinaux de celui-ci ou à un autre bêtabloquant;
- vous présentez des chutes importantes de la tension artérielle, des étourdissements, une fréquence cardiaque élevée, une respiration rapide et superficielle ou une peau froide et moite (signes d'un trouble cardiaque appelé choc cardiogénique);
- votre rythme cardiaque est lent ou irrégulier, ou si on vous a dit que vous présentiez un bloc cardiaque;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque et que vos symptômes s'aggravent (par exemple, si vous vous sentez plus fatigué ou essoufflé, ou si vos chevilles sont enflées);

- vous avez une tension artérielle faible;
- vous êtes atteint d'asthme grave ou si vous avez des antécédents de difficulté respiratoire accompagnée d'une respiration sifflante ou de toux (maladie pulmonaire obstructive chronique);
- vous présentez un engourdissement ou une faiblesse dans les jambes, ou des crampes douloureuses dans vos pieds et vos jambes après avoir marché ou avoir monté des escaliers (maladie artérielle périphérique occlusive);
- vous présentez un engourdissement, des fourmillements et un changement de couleur des doigts et des orteils lorsqu'ils sont exposés au froid (syndrome de Raynaud);
- vous avez une tumeur de la glande surrénale non traitée (phéochromocytome);
- vous avez un taux anormalement élevé d'acidité dans le sang (acidose métabolique) ;
- souffrez d'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - Intolérance au galactose
 - Déficit en lactase de Lapp
 - Malabsorption du glucose-galactose, car BISOPROLOL TABLETS contiennent du lactose.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BISOPROLOL TABLETS, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou si vous songez à le devenir;
- allaitez;
- avez l'asthme, une bronchite, de l'emphysème ou d'autres maladies pulmonaires;
- présentez un essoufflement, de la fatigue, une faiblesse, une enflure des jambes, des chevilles et des pieds ou une toux persistante;avez un angor de Prinzmetal ou un angor de repos;
- avez le diabète;
- avez le psoriasis, une maladie de la peau accompagnée de plaques de peau rouge épaissie et, souvent, de squames argentées;
- avez de l'hyperthyroïdie, c.-à-d. d'une glande thyroïde hyperactive;
- avez un trouble des vaisseaux sanguins provoquant une mauvaise circulation dans les bras et les jambes;
- avez des troubles rénaux;
- avez des problèmes au foie;
- avez un phéochromocytome, une tumeur rare de la glande surrénale;
- consultez plus d'un professionnel de la santé. Assurez-vous que chacun est 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;
- avez une chirurgie, dites à votre professionnel de la santé que vous prenez BISOPROLOL TABLETS.

Autres mises en garde à connaître

Arrêt du traitement par BISOPROLOL TABLETS

Vous devez continuer à prendre BISOPROLOL TABLETS jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter. Votre professionnel de la santé vous indiquera d'arrêter progressivement de prendre le médicament sur une période de deux semaines et vous dira quand il sera temps d'arrêter complètement.

Analyses sanguines

Votre professionnel de la santé demandera régulièrement des analyses sanguines pendant que vous prenez BISOPROLOL TABLETS. Ces analyses sanguines aideront à surveiller l'état de vos cellules sanguines, de vos reins et de votre foie.

Conduite et utilisation de machines

Évaluez la façon dont vous vous sentez avant de conduire ou d'utiliser de la machinerie lourde pendant que vous prenez BISOPROLOL TABLETS.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BISOPROLOL TABLETS :

- les antagonistes du calcium, des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et l'angine comme le diltiazem et le vérapamil et l'amodidine;
- la clonidine, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension;
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, des médicaments utilisés pour traiter la dépression comme la phénelzine et la tranlycypromine;
- les antiarythmiques utilisés pour traiter une fréquence cardiaque irrégulière ou anormale comme la flécaïnide, l'amiodarone et le disopyramide;
- certains médicaments, connu sous le nom d'AINS, utilisés pour traiter l'arthrite, la douleur ou l'inflammation comme l'indométacine ou l'ibuprofène;
- d'autres bêtabloquants, y compris les collyres;
- l'insuline et les médicaments oraux contre le diabète;
- les anesthésiques utilisés en chirurgie;
- la digoxine, un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- les dérivés de l'ergot de seigle, des médicaments couramment utilisés pour traiter les migraines;
- les antidépresseurs tricycliques;
- les barbituriques, des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie;
- les phénothiazines, un type de médicament utilisé pour traiter certains troubles mentaux;
- la rifampicine, un médicament utilisé pour traiter la tuberculose;
- la méfloquine, un médicament utilisé pour traiter le paludisme;
- l'adrénaline, un médicament utilisé pour traiter les réactions allergiques;
- le fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques.

Comment prendre BISOPROLOL TABLETS?

Prenez BISOPROLOL TABLETS exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Ne sautez pas de doses ni ne prenez de doses supplémentaires, à moins que votre professionnel de la santé ne vous l'ait indiqué. Si vous n'êtes pas certain des directives à suivre, consultez votre professionnel de la santé.

- BISOPROLOL TABLETS doit être pris une fois par jour.
- BISOPROLOL TABLETS 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 BISOPROLOL TABLETS environ à la même heure à chaque jour.
- Il ne faut pas mâcher ou écraser les comprimés.

Dose habituelle :

Traitement de l'hypertension artérielle : La dose initiale habituelle est de 2.5 mg à 5 mg une fois par jour, en monothérapie ou associée à un diurétique. Si elle est bien tolérée, votre professionnel de la santé augmentera progressivement la dose au cours des 2 semaines suivantes, selon la façon dont vous réagissez au médicament. L'intervalle posologique efficace habituel est de 2.5 à 20 mg, une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 20 mg, une fois par jour.

Traitement de l'insuffisance cardiaque : La dose d'attaque habituelle est de 1,25 mg une fois par jour pendant une semaine. Si elle est bien tolérée, votre professionnel de la santé augmentera progressivement la dose au cours des dix semaines suivantes, selon la façon dont vous réagissez au médicament. La dose habituelle pour le traitement d'entretien est de 10 mg une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 10 mg, une fois par jour.

Surdosage:

Si vous croyez avoir pris trop de BISOPROLOL TABLETS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Prenez votre dose dès que vous vous en souvenez et continuez à la prendre comme vous le feriez normalement. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose manquée et prenez la prochaine dose selon l'horaire normal. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez manquée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BISOPROLOL TABLETS ?

En prenant BISOPROLOL TABLETS, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.:

Effets secondaires courants :

- mal de tête;
- fatigue ou épuisement

- infection urinaire;
- rhinite ou sinusite (inflammation des voies nasales);
- diarrhée ou constipation;
- étourdissement;
- douleur aux jointures;
- toux;
- insomnie, troubles du sommeil, cauchemars;
- nausée (envie de vomir);
- mal de gorge;
- sensation de froid ou engourdissement au niveau des mains ou des pieds.

Ce sont des effets secondaires bénins du médicament, et ceux-ci sont de courte durée.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE			
Réaction de type allergique : réactions cutanées comme des éruptions cutanées, aggravation du psoriasis			√
Dépression		√	
Difficulté respiratoire : essoufflement, congestion nasale, respiration sifflante			√
Difficultés auditives	√		
Vertiges ou étourdissements (parfois avec évanouissement), en particulier en position debout, ce qui peut être dû à une faible tension artérielle			√
Hallucinations		√	
Faiblesse ou crampes musculaires	√		
Œdème périphérique (enflure aux chevilles)		√	
Une fréquence cardiaque très lente		√	

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.
- BISOPROLOL TABLETS doit être conservé entre 15 °C et 25 °C.
- Ne donnez pas BISOPROLOL TABLETS à d'autres patients, car il se peut que ce ne soit pas approprié pour eux.

Pour en savoir davantage au sujet de BISOPROLOL TABLETS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site Web du fabricant www.sivem.ca, ou téléphonant 1-855-788-3153.

Le présent dépliant a été rédigé par Sivem Produits Pharmaceutiques ULC

Dernière révision : 24 déc 2024