

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-BISOPROLOL

Fumarate de bisoprolol en comprimés USP
5 mg, 10 mg

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, (Ontario)
M9L 1T9

Date de révision :
6 janvier 2017

Numéro de contrôle : 197881

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-BISOPROLOL

Fumarate de bisoprolol en comprimésUSP

5 mg et 10 mg

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Pharmacodynamie

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

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

Les facteurs entrant en jeu pourraient entre autres inclure :

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

Chez des volontaires en bonne santé, le traitement par le bisoprolol a entraîné une réduction de la tachycardie à l'effort et de la tachycardie provoquée par l'isoprotérénol. L'effet maximal est apparu 1

à 4 heures après l'administration d'une dose. Les effets ont persisté pendant 24 heures, à des doses supérieures ou égales à 5 mg.

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

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

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

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

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

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

BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé et à jeun. La vitesse et l'ampleur d'absorption du fumarate de bisoprolol ont été mesurées et comparées avec celles obtenues après la prise d'une seule dose orale d'APO-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) ou de MONOCOR^{MD} en comprimés. Le tableau suivant présente un sommaire des résultats obtenus à partir de données mesurées :

Tableau sommaire des données sur la biodisponibilité comparative après la prise d'une seule dose dans le cadre d'une étude auprès de sujets à jeun portant sur le fumarate de bisoprolol (1 × 10 mg) en comprimés

| Bisoprolol (1 × 10 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
|---|-------------------|------------------------|--|--------------------------------------|
| Paramètre | Apo-Bisoprolol | Monocor ^{MD†} | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng•h/mL) | 604 614 (19) | 609 619 (19) | 98,9 | 95,6-102,2 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 634 646 (20) | 639 651 (20) | 98,8 | 95,4-102,4 |
| C _{max} (ng/mL) | 39,4 40,2 (20) | 39,4 40,1 (18) | 99,7 | 94,6-105,1 |
| *T _{max} (h) | 3,30 (63) | 2,75 (47) | | |
| *T _{1/2} (h) | 10,7 (15) | 10,8 (15) | | |

*Exprimé en moyenne arithmétique (% CV) seulement.

†Monocor^{MD}, fabriqué par Biovail Pharmaceuticals, a été acheté au Canada.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'hypertension légère à modérée. Il peut être pris seul ou en association avec d'autres

antihypertenseurs, notamment avec des diurétiques thiazidiques.

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque :

La prudence s'impose notamment lorsqu'on administre APO-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque grave. L'innocuité et l'efficacité du bisoprolol administré à des doses supérieures à 10 mg par jour n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est une composante vitale qui soutient la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition par le bêta-blocage comporte toujours un risque possible de réduire davantage la contractilité myocardique et d'entraîner une défaillance cardiaque. En général, les bêtabloquants sont à éviter chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive manifeste.

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

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

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

BISOPROLOL.

Arrêt subit du traitement par APO-BISOPROLOL :

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

Maladies vasculaires périphériques :

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

Syndrome oculo-cutanéomuqueux :

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

Bradycardie sinusale :

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

Thyréotoxicose :

Chez les patients atteints de thyrotoxicose, les effets néfastes possibles de l'emploi prolongé d'APO-BISOPROLOL n'ont pas été adéquatement évalués.

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

Par conséquent, lorsque le traitement par APO-BISOPROLOL doit être arrêté chez ces patients, l'arrêt doit être graduel, et les patients étroitement surveillés.

PRÉCAUTIONS

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

Affections bronchospastiques :

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

Anesthésie :

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

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

ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

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

Réaction de type allergique :

Il peut être difficile de traiter les réactions de type allergique chez les patients recevant des bêtabloquants. Chez ces patients, la réaction peut être plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes liés aux changements liquidiens.

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

Risque de réaction anaphylactique :

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

Diabète et hypoglycémie :

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

Dysfonction rénale ou hépatique :

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

Personnes âgées :

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

Grossesse :

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

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

Allaitement :

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

Pédiatrie :

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

Interactions médicamenteuses :

Autres bêtabloquants : APO-BISOPROLOL ne doit pas être associé à d'autres bêtabloquants.

Médicaments agissant par déplétion des catécholamines : les patients recevant des médicaments agissant par déplétion des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, doivent être surveillés de près, car l'action bêtabloquante additionnelle d'APO-BISOPROLOL peut entraîner une réduction excessive de l'activité sympathique.

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

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

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

Fingolimod : 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.

Interactions pharmacocinétiques : l'emploi concomitant de rifampine augmente la clairance métabolique du bisoprolol, ce qui raccourcit la demi-vie d'élimination de ce dernier. Par conséquent, les produits dotés d'un potentiel d'induction enzymatique doivent être administrés avec prudence

chez les patients traités par le bisoprolol. Les études pharmacocinétiques ne font état d'aucune interaction pertinente défavorable sur le plan clinique avec d'autres agents administrés en concomitance, y compris les diurétiques thiazidiques, la digoxine et la cimetidine. Le bisoprolol n'a exercé aucun effet sur le temps de prothrombine chez les patients traités par des doses stables de warfarine.

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

RENSEIGNEMENTS À COMMUNIQUER AU PATIENT

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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

En tout, 187 patients sur 404 (46,3 %) ont signalé au moins un effet indésirable. Dans l'ensemble,

la gravité des effets signalés était de légère à modérée. Vingt-sept patients sur 404 (6,7 %) ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable ou d'une maladie intercurrente.

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

TABLEAU 1

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

| Système organique/effet indésirable | Tous les effets indésirables n (%) |
|--|---|
| Appareil locomoteur | |
| Arthralgies | 11 (2,7) |
| Myalgie | 7 (1,7) |
| Crampes musculaires | 6 (1,5) |
| Système nerveux central | |
| Étourdissements | 14 (3,5) |
| Céphalée | 44 (10,9) |
| Paresthésies | 5 (1,2) |
| Hypoesthésie | 6 (1,5) |
| Système nerveux autonome Sécheresse de la bouche | 5 (1,2) |
| Troubles auditifs et vestibulaires | |
| Otalgie | 5 (1,2) |
| Santé mentale | |
| Impuissance | 5 (1,2) |
| Insomnie | 10 (2,5) |
| Somnolence | 5 (1,2) |
| Appareil digestif | |
| Diarrhée | 14 (3,4) |
| Dyspepsie | 5 (1,2) |
| Nausées | 9 (2,2) |

| Système organique/effet indésirable | Tous les effets indésirables n (%) |
|---|---|
| Vomissement | 6 (1,5) |
| Appareil respiratoire | |
| Toux | 10 (2,5) |
| Dyspnée | 6 (1,5) |
| Pharyngite | 9 (2,2) |
| Rhinite | 16 (4,0) |
| Sinusite | 9 (2,2) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 20 (5,0) |
| Organisme entier | |
| Asthénie | 6 (1,5) |
| Douleurs thoraciques | 6 (1,5) |
| Fatigue | 33 (8,2) |
| Œdème périphérique | 12 (3,0) |

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

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

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

TABLEAU 2

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

| Système organique/effet indésirable | Tous les effets indésirables |
|-------------------------------------|------------------------------|
| | n (%) |
| Appareil locomoteur | |
| Arthralgies | 6 (4,2) |
| Myalgie | 3 (2,1) |
| Crampes musculaires | 3 (2,1) |
| Système nerveux central | |
| Étourdissements | 7 (4,9) |
| Céphalée | 12 (8,3) |
| Névralgie | 2 (1,4) |
| Vision | |
| Anomalie oculaire | 2 (1,4) |
| Anomalie de la vue | 2 (1,4) |
| Troubles auditifs et vestibulaires | |
| Otalgie | 3 (2,1) |
| Acouphène | 2 (1,4) |
| Santé mentale | |
| Dépression | 2 (1,4) |
| Impuissance | 3 (2,1) |
| Diminution de la libido | 3 (2,1) |
| Insomnie | 2 (1,4) |
| Paranoïa | 2 (1,4) |
| Appareil digestif | |
| Douleur abdominale | 3 (2,1) |
| Diarrhée | 4 (2,8) |
| Dyspepsie | 2 (1,4) |
| Appareil respiratoire | |
| Bronchite | 4 (2,8) |

| Système organique/effet indésirable | Tous les effets indésirables |
|---|------------------------------|
| | n (%) |
| Bronchospasme | 2 (1,4) |
| Toux | 6 (4,2) |
| Pharyngite | 6 (4,2) |
| Rhinite | 12 (8,3) |
| Sinusite | 7 (4,9) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 10 (6,9) |
| Organisme entier | |
| Allergie | 2 (1,4) |
| Dorsalgie | 3 (2,1) |
| Douleurs thoraciques | 3 (2,1) |
| Fatigue | 10 (6,9) |
| Fièvre | 3 (2,1) |
| Bouffées de chaleur | 2 (1,4) |
| Malaise | 2 (1,4) |
| Œdème généralisé | 2 (1,4) |
| Œdème périphérique | 5 (3,5) |
| Algie | 3 (2,1) |
| Blessure traumatique | 3 (2,1) |

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

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

SYSTÈME NERVEUX AUTONOME : sécheresse de la bouche.

CARDIOVASCULAIRE : bradycardie, palpitations et autres troubles du rythme cardiaque,

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

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

ORGANES SENSORIELS : douleur/pression oculaire, larmoiement anormal, dysgueusie, agueusie, anosmie, conjonctivite et troubles visuels.

MÉTABOLIQUE : hypoglycémie.

RESPIRATOIRE : asthme/bronchospasme, dyspnée, essoufflements, œdème pulmonaire, pneumopathie inflammatoire et insuffisance respiratoire.

HÉMATOLOGIQUE : purpura, vascularite et ischémie périphérique.

GASTRO-INTESTINAL : vomissements et diarrhée.

APPAREIL LOCOMOTEUR : crampes musculaires, contraction/tremblement musculaire, arthralgie et myalgie.

APPAREIL GÉNITO-URINAIRE : maladie de La Peyronie, galactorrhée, mastalgie et mortinaissance.

GÉNÉRAL : fatigue, asthénie, malaise, œdème, gain pondéral, décès, sclérodermie, effet du surdosage et asthénie.

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

Des anomalies hépatiques sporadiques ont été signalées. Dans le cadre de deux études

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

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

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

pas dialysable.

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

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

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

Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré) : il faut surveiller de près les patients et les traiter par une perfusion d'isoprotérénol ou un stimulateur cardiaque transveineux, selon le cas.

Insuffisance cardiaque congestive : instaurer le traitement standard (c.-à-d. digitaliques, diurétiques, agents inotropes, agents vasodilatateurs). On a rapporté que le glucagon était utile.

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

Hypoglycémie : administrer du glucose par voie i.v.

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique :

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

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

Chez l'enfant :

Aucune donnée ne porte sur l'utilisation d'APO-BISOPROLOL en pédiatrie, de sorte que son utilisation ne peut être recommandée chez les enfants.

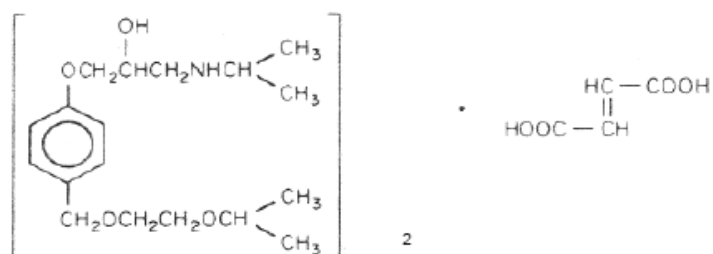
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE :

Dénomination commune : fumarate de bisoprolol

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

Formule développée :



Masse moléculaire : 766,97

Description : poudre cristalline blanche

| <u>Solubilités :</u> | <u>Solvant</u> | <u>Solubilité (g/mL)</u> |
|----------------------|----------------|--------------------------|
| | Méthanol | 1 |
| | Eau | 0,6 |
| | Éthanol | 0,5 |
| | Chloroforme | 0,5 |
| | Acétone | 0,009 |
| | Éthylacétate | 0,0016 |

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

Constantes de dissociation :

Mesurée par dosage potentiométrique, la valeur du pKa de la base libre du bisoprolol est de 9,5.

Les valeurs du pKa de l'acide fumarique sont de 3,03 et 4,44.

Coefficients partiels :

pH, COEFFICIENT DE PARTAGE DANS UN SYSTÈME OCTANOL/TAMPON :

| PARTAGE APPARENT | |
|------------------|-------------|
| pH TAMPON | COEFFICIENT |
| 2,0 | 0,24 |
| 3,0 | 0,20 |
| 4,0 | 0,16 |
| 5,0 | 0,13 |

| | |
|-----|------|
| 6,0 | 0,24 |
| 7,0 | 1,09 |
| 8,0 | 7,9 |
| 9,0 | 56 |

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'épreuve sur le produit brut, le pouvoir rotatoire spécifique était de zéro en tenant compte de l'erreur de mesure.

Composition :

En plus de l'ingrédient actif, le fumarate de bisoprolol, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane. Les comprimés de 5 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge.

STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE RECOMMANDÉES

Les comprimés d'APO-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) doivent être conservés à une température ambiante contrôlée (15 à 30 °C). Aucune autre condition particulière d'entreposage n'est nécessaire.

PRÉSENTATIONS ET FORMES POSOLOGIQUES

APO-BISOPROLOL en comprimés de 5 mg :

Comprimés de couleur rose saumon, ronds, biconvexes et pelliculés. Rainurés et portant l'inscription « BIS | 5 » d'un côté et « APO » de l'autre. Offerts en flacons de 100 comprimés.

APO-BISOPROLOL en comprimés de 10 mg :

Comprimés blancs, ronds, biconvexes et pelliculés. Portant l'inscription « BIS | 10 » d'un côté et « APO » de l'autre. Offerts en flacons de 100 comprimés.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Renseignements à l'intention du patient : voici de l'information importante à connaître à propos des comprimés d'APO-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol). APO-BISOPROLOL doit être pris une fois par jour. Il appartient à une classe de médicaments appelés « bêtabloquants ». Votre médecin a pu vous prescrire APO-BISOPROLOL pour mieux maîtriser l'hypertension (tension artérielle élevée). APO-BISOPROLOL diminue la tension artérielle et réduit la charge de travail du cœur.

Lisez ce feuillet attentivement. Ce feuillet ne remplace pas les conseils de votre médecin ou de votre pharmacien. Ces derniers peuvent vous avoir donné des instructions différentes selon votre état de santé particulier. Assurez-vous de suivre leurs conseils. Si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Avant de prendre APO-BISOPROLOL, vous devez aviser votre médecin :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez;
- de tous les problèmes de santé que vous présentez ainsi que vos antécédents, incluant : asthme, bronchite, emphysème ou autres maladies pulmonaires; problème au cœur, aux reins ou au foie; diabète ou glande thyroïde hyperactive;
- si vous consultez plus d'un médecin, assurez-vous qu'ils soient tous au courant de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre, en particulier les diurétiques, les remèdes contre le rhume, les décongestionnants nasaux et les autres médicaments pour le cœur et la tension artérielle;
- avant de subir une chirurgie, dites à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez APO-BISOPROLOL;
- si vous êtes allergique à des ingrédients non médicinaux comme des produits alimentaires, des agents de conservation et des colorants, qui peuvent être présents dans les comprimés d'APO-BISOPROLOL (voir Ingrédients d'APO-BISOPROLOL);
- si vous avez déjà eu une réaction grave ou inhabituelle, ou allergique à un médicament contenant du bisoprolol.

Ingrédients d'APO-BISOPROLOL : fumarate de bisoprolol, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.

Les comprimés de 5 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-BISOPROLOL :

- le fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques
- Autres bêta-bloquants
- Médicaments réducteurs des catécholamines (réserpine ou guanéthidine).
- Antihypertenseurs à action centrale (clonidine)
- Antiarythmiques : certains inhibiteurs calciques [en particulier des classes des phénylalkylamines (vérapamil) et des benzothiazépines (diltiazem)], ou antiarythmiques (disopyramide)
- Inhibiteurs des canaux calciques

Comment prendre APO-BISOPROLOL : prenez APO-BISOPROLOL **exactement** comme vous l'a indiqué votre médecin. Ne sautez pas de doses et ne prenez pas de doses additionnelles, sauf si votre médecin vous l'a demandé. Si vous n'êtes pas sûr des directives à suivre, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

- APO-BISOPROLOL doit être pris une fois par jour.
- APO-BISOPROLOL peut avoir été prescrit en association avec d'autres médicaments pour vous aider à maîtriser votre maladie; il est important de prendre ces médicaments comme ils vous ont été prescrits.
- Il est important de prendre APO-BISOPROLOL à peu près à la même heure chaque jour.
- Si vous oubliez une dose, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien ce que vous devez faire.
- Il ne faut pas mâcher ou écraser les comprimés.

Effets secondaires : APO-BISOPROLOL, comme tout médicament, peut causer des effets secondaires. Il est important d'informer votre médecin de tout effet secondaire, en particulier si vous présentez l'un des effets secondaires suivants pendant plusieurs jours. Les effets secondaires les plus fréquents, qu'ils soient causés ou non par APO-BISOPROLOL, sont : céphalée, fatigue, infection des voies urinaires, rhinite ou sinusite (inflammation du nez), diarrhée, étourdissements, œdème périphérique (enflure des chevilles), douleur articulaire, toux, insomnie (difficulté à dormir), nausée (envie de vomir) et maux de gorge. Si vous présentez une réaction allergique avec des symptômes comme une irruption cutanée, des démangeaisons, une enflure, des étourdissements ou des difficultés à respirer, vous devez consulter un médecin **immédiatement**.

Les médicaments ont des effets différents selon les personnes. Ce n'est pas parce que des effets secondaires se sont produits chez certains patients que vous les aurez aussi. Décrivez à votre médecin ou votre pharmacien comment vous vous sentez lorsque vous prenez APO-BISOPROLOL. **N'arrêtez pas ou ne recommencez pas le traitement par APO-BISOPROLOL de vous-même.**

Voici quelques précautions à prendre :

- Tenez APO-BISOPROLOL hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne donnez pas APO-BISOPROLOL à d'autres personnes, car il se peut qu'il ne leur convienne pas.
- Lisez attentivement l'étiquette de votre ordonnance. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions.

Entreposage : ce médicament doit être conservé à une température ambiante (comprise entre 15 et 30 °C).

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto, (Ontario)
M9L 1T9

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE HUMAINE

La β_1 -sélectivité du fumarate de bisoprolol a été démontrée dans le cadre d'essais menés chez des animaux et chez l'humain. Lorsqu'il est utilisé à des doses thérapeutiques, aucun effet n'a été noté sur la densité des récepteurs β_2 . Des essais sur la fonction respiratoire ont été effectués chez des volontaires asthmatiques et des patients atteints de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) en effectuant des épreuves fonctionnelles respiratoires. Les doses de fumarate de bisoprolol utilisées allaient de 5 à 60 mg, celles d'aténolol de 50 à 200 mg, celles de métoprolol de 100 à 200 mg et celles de propranolol de 40 à 80 mg. Dans certaines études, on a observé une légère augmentation asymptomatique de la résistance des voies aériennes (RVA) et une baisse du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) lorsque des doses de 20 mg ou plus de fumarate de bisoprolol étaient administrées, ce qui est similaire à la légère augmentation de la RVA observée avec les autres bêtabloquants cardiosélectifs. Les changements causés par le bêta-blocage relatif à tous les agents ont pu être contrés par un traitement par des bronchodilatateurs.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicologie chez les animaux ont démontré que le fumarate de bisoprolol avait une large marge d'innocuité.

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

Toxicité aiguë :

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

TABEAU 3A : TOXICITÉ AIGÜE – BISOPROLOL EN MONOTHÉRAPIE

| Espèce/souche | N^{bre}/sexe/dose | Voie | DL₅₀ (mg/kg) |
|----------------------|----------------------------------|-------------|------------------------------------|
| Souris : | 50 M | orale | 730 |
| EMD : NMRI (SPF) | 50 F | | |
| Souris : | 35 M | i.v. | 130 |
| EMD : NMRI (SPF) | 35 F | | |
| Rat : | 45 M | orale | 1 112 |
| EMD Wistar-AF/(SPF) | 45 F | | |
| Rat : | 35 M | i.v. | 50 |
| EMD Wistar-AF/(SPF) | 35 F | | |
| Chien : | 24 M | orale | 90 |
| BMD : Beagle | 24 F | | |
| Chien : | 20 M | i.v. | 24 |
| BMD : Beagle | 20 F | | |

**TABEAU 3B : TOXICITÉ AIGÜE – BISOPROLOL/HCTZ
(COMBINAISON 1:2,5)**

| Espèce/souche | N^{bre}/sexe/dose | Voie | DL₅₀ (BIS+HCTZ) (mg/kg) |
|----------------------|----------------------------------|-------------|---|
| Souris : EMD: NMRI | 150 M | orale | 1 050 + 2 620 |
| (SPF) | 150 F | gavage | |
| Rat : | 15 M | orale | 950 + 2 370 |
| EMD Wistar-AF/(SPF) | 15 F | gavage | |

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

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

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

Toxicité de doses multiples :

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

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

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

Nécrose du myocarde :

Les tableaux 5A et 5B présentent les études réalisées sur la nécrose du myocarde. Une fibrose et/ou une nécrose focales minimes du myocarde, accompagnées d'infiltrats inflammatoires de diverses importances ont été observées dans les coupes du myocarde des mâles (mais pas des femelles) chez les animaux traités par le médicament, ainsi que chez ceux du groupe témoin lors de l'étude de six mois utilisant du fumarate de bisoprolol avec l'hydrochlorothiazide en concomitance. En général, les changements focaux myocardiques des rats du groupe témoin étaient similaires à ceux des rats traités par le médicament pour ce qui était de la morphologie, de la gravité et de leur emplacement dans le myocarde. Les taux d'incidence semblaient être plus élevés dans les groupes qui ont reçu le traitement actif que dans les groupes témoins.

Nous savons que les médicaments cardiotoniques, en tant que classe pharmacologique, causent des changements du myocarde chez le rat (Van Vleet et Ferrans, 1986) et qu'une fibrose et/ou une nécrose focales minimes du myocarde sont souvent observées chez les rats mâles non traités (Boorman, 1981; Greaves et Faccini, 1984). Les résultats des deux études de trois mois menées

chez le rat ont démontré que : 1) Des multiples élevés des doses thérapeutiques humaines de fumarate de bisoprolol, de métoprolol et d'hydrochlorothiazide, seules et en association, augmentaient l'incidence de la fibrose/nécrose focale myocardique chez les rats mâles. 2) Lorsque le fumarate de bisoprolol était administré avec de l'hydrochlorothiazide, l'incidence de la fibrose/nécrose focale myocardique du groupe paraissait légèrement plus élevée que lorsque chaque agent était administré en monothérapie. 3) Les changements décrits affectant le myocarde avaient la même morphologie et la même gravité entre les groupes témoins et les groupes sous traitement.

TABLEAU 4A : TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE – BISOPROLOL EN MONOTHÉRAPIE

| Espèce/souche | N ^{bre} /sexe/ dose | Voie | Doses (mg/kg/jour) | Durée (semaines) | Résultats |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------|---|--|
| Rat : Wistar-AF HAN/SPF | 10 | Orale Gavage | 0, 20, 60, 180, 540 | 6 | <ul style="list-style-type: none"> – Élévation dose-dépendante des triglycérides sériques à des doses de 60 à 540 mg/kg/jour. – Incidence plus élevée de phospholipidose pulmonaire à des doses \geq 180 mg/kg/jour. Les changements étaient réversibles suivant à l'arrêt du traitement. – Nodules corticosurrénaux observés chez toutes les F. |
| Rat : Wistar-AF HAN/SPF | 10 | Orale Alimentation | 0, 100, 150, 225, 350, 500 | 13 | <ul style="list-style-type: none"> – Masse, circonférence et volume cardiaques accrus. Volume et surface ventriculaire gauche accrus^a. – Incidence plus élevée de phospholipidose à des doses \geq 225 mg/kg/jour. – Nodules corticosurrénaux observés chez toutes les F traitées. |
| Rat : Wistar-AF HAN/SPF | 25 | Orale Gavage | 0, 15, 50, 150 | 26 (suivies de 4 semaines de convalescence) | <ul style="list-style-type: none"> – Hausse dose-dépendante des triglycérides sériques à des doses de 50 à 150 mg/kg/jour. – Masse, circonférence et volume cardiaques accrus. Volume et surface ventriculaire gauche accrus^a. – Nodules corticosurrénaux observés chez toutes les F. |
| Rat : Wistar-AF HAN/SPF | 20 | Orale Alimentation | 0, 25, 75, 225 | 52 (suivies de 13 semaines de convalescence) | <ul style="list-style-type: none"> – Masse, circonférence et volume cardiaques accrus. Volume et surface ventriculaire gauche accrus^a. |
| Rat : Wistar-AF HAN/SPF | 12 | i.v. | 0, 0,2, 1, 5 | 4 (suivies de 4 semaines de convalescence) | <ul style="list-style-type: none"> – Aucun décès ni observation <i>ante-mortem</i> ou à l'autopsie en lien avec le médicament. |

TABLEAU 4A : TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE – BISOPROLOL EN MONOTHÉRAPIE (SUITE)

| Espèce/ souche | N ^{bre} /sexe /dose | Voie | Doses (mg/kg/jour) | Durée (semaines) | Résultats |
|-------------------|---------------------------------|------------------|-----------------------|---|--|
| Chien : Beagle | 3 | Orale Gélules | 0, 3, 10, 30, 100 | 4 | <ul style="list-style-type: none"> – Tremblements, léthargie et bradycardie transitoire à 100 mg/kg/jour. – 1 décès à 100 mg/kg/jour^b. – Salivation et vomissements jusqu'à 3 h post-dose à 100 mg/kg/jour. |
| Chien : Beagle | 8 6 6 8 | Orale Gélules | 0 10 27 73 | 26 (suivies de 8 semaines de convales- cence) | <ul style="list-style-type: none"> – 12 décès à 73 mg/kg/jour^b. – Salivation, vomissements, tremblements, chancellement et léthargie à ≥ 27 mg/kg/jour. – Légère réduction de la TA systolique moyenne et de la FC dans tous les groupes testés. – Corps d'inclusion hépatocytaires à ≥ 27 mg/kg/jour. |
| Chien : Beagle | 6 | Orale Gélules | 0, 3, 10, 30 | 52 (suivies de 8 semaines de convales- cence) | <ul style="list-style-type: none"> – 1 décès à 30 mg/kg/jour^b. – Salivation et vomissements jusqu'à 3 h post-dose à 30 mg/kg/jour. – Augmentation de la FC moyenne à toutes les doses. – Corps d'inclusion hépatocytaires dans les groupes témoins et testés. |
| Chien : Beagle | 2 | i.v. | 0, 1, 3, 10 | 4 | <ul style="list-style-type: none"> – Aucun décès ni toxicité. |
| Chien : Beagle | 5 ou 8 | Orale Gélules | 0, 3, 10, 30 | 52 | <ul style="list-style-type: none"> – 10 décès à 30 mg/kg, 1 décès à 10 mg/kg. – Salivation, vomissements, larmolement et selles molles à toutes les doses testées. – Augmentation des taux de triglycérides sériques à toutes les doses testées. |
| Chien : Beagle | 5 ou 8 | Orale Gélules | 20, 30 | 52 | <ul style="list-style-type: none"> – Quatre décès à ≥ 20 mg/kg/jour. – Allongement de l'intervalle PR, bloc AV du premier degré et extrasystole auriculaire et ventriculaire chez tous les animaux survivants. – Salivation, vomissements, larmolement et selles molles dans les deux groupes testés. – Augmentation des taux de triglycérides sériques. |

TABLEAU 4B : TOXICITÉ SUBAIGUË ET CHRONIQUE – BISOPROLOL ET HCTZ (RAPPORT DE 1:25)

| Espèce/ souche | N ^{bre} /sexe /dose | Voie | Dose Groupe BIS+HC TZ (mg/kg/ jour) | Durée (semaines) | Résultats |
|-------------------------------|---------------------------------|------------------|--|---|---|
| Rat : Wistar-AF HAN/SPF | 1 510 | Orale Gavage | 0 10,5 (3+7,5) 35 (10+25) 105 (30+75) 7,5 (HCTZ seul) 75 (HCTZ seul) | 26 (suivies de 8 semaines de convales- cence) | <ul style="list-style-type: none"> – Baisse de la FC à 10:25 mg/kg/jour. – Fouissement et salivation à 10:25 et 30:75 mg/kg/jour. – Une fibrose et/ou une nécrose^a focales minimes myocardiques accompagnées d'infiltrats inflammatoires de diverses importances chez les mâles des groupes témoins et testés. – Les taux d'incidence de changements focaux du myocarde semblent plus élevés dans les groupes qui ont reçu seulement du bisoprolol, de l'HCTZ ou l'association de ces deux agents que dans les groupes témoins. |
| Chien : Beagle | 5 | Orale Gélules | 0 10,5 (3+7,5) 35 (10+25) 25 (HCTZ seul) | 26 (suivies de 8 semaines de convales- cence) | <ul style="list-style-type: none"> – Légère diminution de la FC et léger allongement de l'intervalle PQ à 3:7,5 et à 10:25 mg/kg/jour. – Changements sporadiques de la masse des organes. – Une augmentation de la nécrose unicellulaire des hépatocytes est observée à 10:25 mg/kg/jour et dans les groupes qui ont reçu l'HCTZ. – Augmentation des hépatocytes binucléés dans le groupe qui a reçu 10:25 mg/kg/jour. – La nécrose unicellulaire des hépatocytes a été le seul changement histopathologique observé après la convalescence. |

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

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

TABLEAU 5A

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

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

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

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

TABLEAU 5B

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

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

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

Cancérogenèse :

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

Tératologie et reproduction :

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

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

Mutagenèse :

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