

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **RIVA-BISOPROLOL**

Comprimés de fumarate de bisoprolol à 5 mg et à 10 mg

USP

Inhibiteur des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques

Laboratoire Riva Inc.  
660 Boul. Industriel  
Blainville, Québec  
J7C 3V4  
[www.labriva.com](http://www.labriva.com)

Date de révision:  
28 décembre 2017

Numéro de contrôle: 211796

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr RIVA-BISOPROLOL  
(Fumarate de bisoprolol)  
Comprimés à 5 mg et à 10 mg  
USP

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Inhibiteur des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques

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

RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) est un inhibiteur synthétique des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques (cardiosélectif) qui, aux doses thérapeutiques, ne stabilise pas la membrane de manière importante et ne possède pas d'activité sympathicomimétique intrinsèque appréciable. Cet effet préférentiel n'est cependant pas absolu, car à fortes doses, le bisoprolol peut inhiber les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques, que l'on retrouve principalement dans les muscles bronchiques et vasculaires.

#### **Pharmacodynamie**

L'effet chronotrope négatif de RIVA-BISOPROLOL est de loin celui qui prédomine ; cet effet entraîne une réduction de la fréquence cardiaque au repos ou à l'effort, mais on note aussi une chute du débit cardiaque, accompagnée d'une variation minimale du volume d'éjection et d'une augmentation minimale seulement de la pression auriculaire droite ou de la pression capillaire bloquée.

Le mécanisme de l'action antihypertensive de RIVA-BISOPROLOL n'a pas été entièrement élucidé, mais certains facteurs pourraient entrer en ligne de compte, entre autres :

- 1) l'antagonisme des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, responsable de la diminution du débit cardiaque;
- 2) l'inhibition de la libération de rénine par les reins;
- 3) la diminution du tonus vasoconstricteur sympathique transmis par le centre vasomoteur aux fibres sympathiques.

Chez des volontaires sains, l'administration de fumarate de bisoprolol réduit la tachycardie consécutive à l'effort ou induite par l'isoprotérénol. L'effet maximal s'observe 1 à 4 heures après l'administration et dure 24 heures lorsque la dose est supérieure ou égale à 5 mg.

Des études électrophysiologiques menées chez l'homme indiquent que le fumarate de bisoprolol entraîne une diminution significative de la fréquence cardiaque, une augmentation du temps de

récupération du nœud sinusal, une prolongation de la période réfractaire du nœud AV et, lors d'une stimulation auriculaire rapide, une prolongation de la conduction dans le nœud AV.

Le fumarate de bisoprolol est bien absorbé après administration par voie orale. En effet, la biodisponibilité absolue d'une dose de 10 mg est supérieure à 80 % et l'absorption n'est pas influencée par la présence de nourriture dans l'estomac. Le taux de métabolisme de premier passage du fumarate de bisoprolol est inférieur à 20 %.

La liaison du fumarate de bisoprolol aux protéines sériques est d'environ 30 %. Les concentrations plasmatiques maximales obtenues avec des doses allant de 5 mg à 20 mg vont de 16 ng/mL à 70 ng/mL et s'observent entre 2 et 4 heures après l'administration. Lorsque le fumarate de bisoprolol est administré une seule fois par jour, la variation des taux plasmatiques maximums d'un sujet à l'autre est inférieure à 2 ordres de grandeur. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 9 à 12 heures, mais en raison, entre autres, de la diminution de la fonction rénale chez les personnes âgées, elle est légèrement plus longue chez cette population de patients. Lorsque le fumarate de bisoprolol est administré une seule fois par jour, l'état d'équilibre s'observe en moins de 5 jours. Conformément à ce que l'on s'attend d'un agent présentant une cinétique d'ordre premier, le bisoprolol ne s'accumule que peu dans le plasma après administrations unquotidiennes chez des sujets jeunes ou âgés, le facteur d'accumulation se situant entre 1,1 et 1,3. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose, dans la mesure où celle-ci demeure dans l'intervalle de 5 mg à 20 mg. Les caractéristiques pharmacocinétiques des deux énantiomères sont semblables.

Le fumarate de bisoprolol est éliminé en parts égales par voie rénale et par voie extrarénale. Environ 50 % de la dose est excrétée telle quelle dans l'urine, le reste apparaissant sous forme de métabolites inactifs. Chez l'homme, les métabolites connus sont labiles ou n'ont aucune activité pharmacologique connue. Moins de 2 % de la dose est excrétée dans les fèces. Le fumarate de bisoprolol n'est pas métabolisé par le cytochrome P<sub>450</sub> II D6 (débrisoquine hydroxylase).

La demi-vie plasmatique du fumarate de bisoprolol est environ trois fois plus longue chez les patients accusant une clairance de la créatinine < 40 mL/min que chez les sujets en bonne santé.

Beaucoup plus lente que chez les personnes en bonne santé, l'élimination est plus variable chez les cirrhotiques ; chez ces sujets en effet, la demi-vie plasmatique s'étend de 8,3 à 21,7 heures.

Le tableau ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques mesurés au cours d'une étude comparative bilatérale sur l'administration d'une dose unique de deux types de comprimés de 10 mg de fumarate de bisoprolol — RIVA-BISOPROLOL et MONOCOR<sup>®</sup> — à des sujets à jeun.

TABLEAU DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE  
Comprimés de RIVA-BISOPROLOL  
(1 × 10 mg)

D'après la mesure des données  
Moyenne géométrique  
Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	RIVA-BISOPROLOL	Monacor <sup>®**</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>0-t</sub> (ng•h/mL)	668,929 676,770 (16)	679,161 686,178 (15)	98,49	95,32 – 101,78
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	699,499 708,579 (17)	711,558 720,356 (16)	98,31	95,02 – 101,71
C <sub>max</sub> (ng/mL)	42,562 42,880 (11)	43,588 43,784 (10)	97,65	94,98 – 100,39
t <sub>max</sub> * (h)	2,90 (39)	2,62 (25)	—	—
t <sub>1/2</sub> * (h)	10,19 (14)	10,29 (14)	—	—

\* Valeurs exprimées sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

\*\* Les comprimés Monacor<sup>®</sup> de 500 mg sont fabriqués par Biovail Pharmaceuticals, Canada et ont été achetés au Canada.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) est indiqué dans le traitement des patients souffrant d'hypertension légère ou modérée. Il peut être utilisé seul ou encore en association avec d'autres agents antihypertenseurs, plus particulièrement avec les diurétiques thiazidiques.

RIVA-BISOPROLOL n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence de la crise hypertensive.

### **CONTRE-INDICATIONS**

RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) est contre-indiqué en cas de choc cardiogène, d'insuffisance cardiaque manifeste, de bloc AV du deuxième ou du troisième degré, d'insuffisance ventriculaire gauche secondaire à une hypertension pulmonaire ainsi qu'en cas de bradycardie sinusale.

### **MISES EN GARDE**

#### Insuffisance cardiaque

Il faut être très prudent si l'on administre RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) à un patient qui a des antécédents d'insuffisance cardiaque grave. L'innocuité et l'efficacité de doses supérieures à 10 mg par jour n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'insuffisance

cardiaque. La stimulation sympathique étant un élément vital qui soutient la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque, son inhibition par le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques comporte toujours le risque de déprimer davantage la contractilité du myocarde et de déclencher une défaillance cardiaque.

En règle générale, les bêtabloquants ne devraient pas être utilisés chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque manifeste, mais ils peuvent être nécessaires chez certains patients dont l'insuffisance est compensée. Leur utilisation à cette fin doit être guidée par la prudence. RIVA-BISOPROLOL possède une action sélective et n'abolit pas l'action de la digitoxine, mais l'effet inotrope positif de cet agent peut être réduit par l'effet inotrope négatif de RIVA-BISOPROLOL si les deux médicaments sont administrés en concomitance. Les effets des bêtabloquants et ceux de la digitoxine étant additifs, l'administration concomitante de ces deux agents déprime davantage la conduction AV.

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

La dépression continue du myocarde provoquée par les  $\beta$ -bloquants conduit parfois à l'insuffisance cardiaque chez les patients qui n'ont pas d'antécédents. Par conséquent, tout patient présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque imminente doit être traité en conséquence et sa réponse au traitement doit être surveillée de près. Si l'insuffisance persiste, il faut interrompre immédiatement l'administration de RIVA-BISOPROLOL.

#### Interruption brusque du traitement

Des cas d'exacerbation de l'angine de poitrine et, parfois, d'infarctus du myocarde ou d'arythmie ventriculaire ont été observés à la suite d'une brusque interruption du traitement par  $\beta$ -bloquants chez des patients qui souffraient de coronaropathie. Il faut donc mettre en garde le patient contre l'interruption brusque du traitement et l'avertir de ne pas cesser de prendre ses médicaments sans consulter son médecin. La dose de RIVA-BISOPROLOL doit diminuer graduellement même chez les patients qui ne souffrent pas de coronaropathie manifeste, c'est-à-dire sur une période d'environ deux semaines, intervalle pendant lequel la réponse du patient sera observée de près. La fréquence posologique demeure la même. En cas de symptômes de sevrage, reprendre l'administration de RIVA-BISOPROLOL, du moins provisoirement.

#### Maladie vasculaire périphérique

Les bêtabloquants peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'insuffisance artérielle chez les patients qui souffrent de maladie vasculaire périphérique. La prudence est donc de mise chez ces patients.

#### Syndrome oculomucocutané

Divers cas d'éruptions cutanées ont été signalés avec les  $\beta$ -bloquants, y compris avec le fumarate de bisoprolol. Un grave syndrome (le syndrome oculomucocutané), dont les signes comprennent la conjonctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, une otite ainsi qu'une sérosité sclérosante, a en outre été signalée avec l'emploi chronique de l'un des antagonistes des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (practolol). Bien que ce syndrome n'ait pas été observé avec le fumarate de bisoprolol ni avec tout autre agent du genre, le médecin doit surveiller cette possibilité et interrompre le traitement si de telles réactions se produisent.

### Bradycardie sinusale

Une bradycardie sinusale grave, résultant de l'activité vagale non compensée après le blocage bêta-adrénergique, peut survenir avec l'emploi de RIVA-BISOPROLOL. En pareil cas, réduire la posologie de RIVA-BISOPROLOL ou interrompre le traitement.

### Thyréotoxicose

Les effets délétères possibles de l'emploi prolongé du fumarate de bisoprolol chez les patients souffrant de thyrotoxicose n'ont pas été évalués adéquatement.

Le blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie — comme la tachycardie ou ses complications —, faisant croire à tort que l'état du patient s'améliore. L'interruption brusque du blocage peut déclencher une crise thyrotoxique ou être suivie d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie.

Par conséquent, s'il faut cesser d'administrer RIVA-BISOPROLOL chez de tels patients, l'interruption du traitement doit être graduelle et le sujet doit être surveillé de près.

## **PRÉCAUTIONS**

Des épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées périodiquement tout au long du traitement lors de l'emploi prolongé de RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol), afin de surveiller les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

### Maladie bronchospastique

Règle générale, les patients qui souffrent d'une affection brochospasmodique ne devraient pas recevoir de  $\beta$ -bloquants. Étant donné cependant que RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) est relativement sélectif envers les récepteurs adrénergiques  $\beta_1$ , il peut être employé avec prudence chez les patients qui ne tolèrent pas les autres antihypertenseurs ou qui n'y répondent pas. Toutefois, comme cette sélectivité n'est pas absolue, il faut employer la plus petite dose possible, avoir un agoniste  $\beta_2$  (bronchodilatateur) à portée de main, et surveiller le patient de près. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose chez les patients qui prennent déjà un bronchodilatateur.

### Anesthésie

Chez la majorité des patients, il est déconseillé d'interrompre l'administration de bêtabloquants avant la chirurgie. Il faut toutefois faire preuve de prudence lorsqu'on emploie RIVA-BISOPROLOL avec des agents anesthésiques qui peuvent déprimer le myocarde. La prédominance vagale peut être corrigée, le cas échéant, par l'administration de 1 à 2 mg d'atropine par voie intraveineuse.

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

Comme RIVA-BISOPROLOL est un antagoniste compétitif des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, ses effets peuvent être abolis par l'administration d'une dose suffisante d'un agent agoniste en cas de chirurgie d'urgence, par exemple par l'administration d'isoprotérénol ou de norépinéphrine.

#### Réaction de type allergique

Les réactions de type allergique peuvent être plus difficiles à traiter chez les patients qui reçoivent des bêtabloquants. La réaction peut être plus grave en raison des effets pharmacologiques du bêtabloquant et des problèmes liés aux changements liquidiens. L'épinéphrine doit être administrée avec prudence, car dans le traitement de l'anaphylaxie, ses effets pourraient être différents de ceux qu'elle exerce habituellement. D'une part, de fortes doses peuvent être nécessaires pour surmonter le bronchospasme, mais d'autre part, ces doses peuvent causer une stimulation alpha-adrénergique excessive, entraînant hypertension, bradycardie réflexe et bloc cardiaque ainsi qu'une aggravation potentielle du bronchospasme. Si l'on ne souhaite pas employer de fortes doses de norépinéphrine, on peut recourir à un traitement de soutien vigoureux, comme l'administration de liquides et d'agonistes  $\beta$ -adrénergiques, dont le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour vaincre le bronchospasme, ou la norépinéphrine pour compenser l'hypotension.

#### Risque de réaction anaphylactique

Les patients qui ont des antécédents de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent être plus sensibles à l'exposition répétée lors d'un traitement par  $\beta$ -bloquants, que celle-ci soit accidentelle, diagnostique ou thérapeutique. Il peut arriver que ces patients ne répondent pas aux doses habituelles d'épinéphrine utilisées pour traiter les réactions allergiques.

#### Diabète sucré et hypoglycémie

Les bêtabloquants peuvent masquer certaines manifestations de l'hypoglycémie, en particulier la tachycardie. Les  $\beta$ -bloquants non sélectifs peuvent potentialiser l'hypoglycémie induite par l'insuline, retardant ainsi le retour de la glycémie à la normale. Il faut donc utiliser RIVA-BISOPROLOL avec prudence chez les patients qui sont sujets à des épisodes hypoglycémiques spontanés et chez les diabétiques (en particulier chez les sujets souffrant de diabète instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants.

#### Insuffisance hépatique ou rénale

Des épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées périodiquement lors d'un traitement prolongé, afin de surveiller les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique. La posologie doit être ajustée avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique (voir la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### Emploi chez les personnes âgées

Le fumarate de bisoprolol a été utilisé pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les personnes âgées. Bien que le taux de réponses et la diminution moyenne de la pression diastolique observés chez ces patients soient semblables à ceux observés chez les sujets plus jeunes, on a tendance à administrer des doses plus fortes chez les aînés. Le ralentissement de la

fréquence cardiaque observé était légèrement plus élevé chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes et avait tendance à augmenter avec la dose.

### Grossesse

Le fumarate de bisoprolol n'est pas tératogène chez le rat, du moins jusqu'à la dose de 150 mg/kg/j, ce qui représente 375 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Il se révèle cependant toxique pour le fœtus (augmentation du nombre de résorptions tardives) à la dose de 50 mg/kg/j et pour la mère à la dose de 150 mg/kg/j (diminution de la consommation de nourriture et du gain pondéral). Le fumarate de bisoprolol ne s'est pas révélé tératogène jusqu'à la dose de 12,5 mg/kg/j chez le lapin — ce qui représente 31 fois la dose maximale recommandée chez l'homme —, mais il s'est montré embryocide (augmentation du nombre de résorptions précoces) à la dose de 12,5 mg/kg/j.

Aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte. RIVA-BISOPROLOL ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques pour le fœtus.

### Allaitement

De petites quantités de fumarate de bisoprolol (< 2 % de la dose) ont été décelées dans le lait de rates qui allaitaient leurs petits. On ignore si ce médicament se retrouve dans le lait maternel chez l'espèce humaine. Par conséquent, si l'administration de RIVA-BISOPROLOL est jugée essentielle, la mère devrait interrompre l'allaitement.

### Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

### Interactions médicamenteuses

**Autres  $\beta$ -bloquants :** RIVA-BISOPROLOL ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres  $\beta$ -bloquants.

**Médicaments entraînant une déplétion des catécholamines :** Les patients qui reçoivent des agents qui entraînent une déplétion des catécholamines (p. ex. réserpine ou guanéthidine) doivent être surveillés de près, car le blocage  $\beta$ -adrénergique additionnel causé par RIVA-BISOPROLOL peut produire une réduction excessive de l'activité sympathique.

**Antihypertenseurs à action centrale :** Les  $\beta$ -bloquants peuvent exacerber l'hypertension de rebond consécutive à l'interruption du traitement par la clonidine. Par conséquent, si les deux médicaments sont administrés en concomitance, il faut interrompre l'administration du  $\beta$ -bloquant plusieurs jours avant celle de la clonidine. Si l'on désire remplacer la clonidine par un  $\beta$ -bloquant, l'administration de ce dernier ne doit avoir lieu que plusieurs jours après que le patient a cessé de recevoir la clonidine (voir également les renseignements posologiques de la clonidine).

**Antiarythmiques :** RIVA-BISOPROLOL doit être utilisé avec prudence lors de l'administration concomitante d'agents qui dépriment le myocarde ou qui inhibent la conduction AV, comme

certaines antagonistes du calcium (en particulier ceux de la classe des phénylalkylamines [vérapamil] ou des benzothiazépines [diltiazem]) ou agents antiarythmiques, comme le disopyramide.

**Inhibiteurs calciques :** L'utilisation concomitante de  $\beta$ -bloquants et des inhibiteurs calciques ayant un effet inotrope négatif peut entraîner une prolongation de la conduction SA et de la conduction AV, en particulier chez les patients qui souffrent d'insuffisance ventriculaire ou de troubles de la conduction. Cette interaction peut entraîner une hypotension grave ou une bradycardie, voire une insuffisance cardiaque.

Fingolimod : L'utilisation concomitante de fingolimod avec des  $\beta$ -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'administration concomitante de rifampine augmente la clairance métabolique du fumarate de bisoprolol, ce qui réduit la demi-vie d'élimination de ce dernier. Par conséquent, les médicaments qui peuvent entraîner une induction enzymatique doivent être administrés avec prudence chez les patients qui reçoivent RIVA-BISOPROLOL. Aucune autre interaction pharmacocinétique pertinente sur le plan clinique n'a été documentée dans les études, notamment dans le cas des diurétiques thiazidiques, de la digoxine et de la cimétidine. Le fumarate de bisoprolol n'a eu aucun effet sur le temps de Quick des patients recevant des doses stables de warfarine.

Des cas de réponse hypertensive exagérée ont été signalés par suite de l'emploi concomitant d'antagonistes des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et d'agonistes des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, y compris ceux que l'on retrouve dans les préparations contre le rhume et les gouttes nasales (agents vasoconstricteurs). Les patients qui reçoivent des  $\beta$ -bloquants doivent être mis en garde contre cette interaction potentielle.

### **RENSEIGNEMENTS À COMMUNIQUER AUX PATIENTS**

Les patients doivent être informés du risque d'interrompre la prise de RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) de leur propre chef, en particulier ceux qui souffrent de coronaropathie. On doit également les informer de la nécessité de consulter un médecin en cas de difficultés respiratoires ou de signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque ou de bradycardie excessive.

Les patients prédisposés à l'hypoglycémie spontanée et les diabétiques qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémiant oraux doivent être avertis que les  $\beta$ -bloquants peuvent masquer certaines manifestations de l'hypoglycémie, en particulier la tachycardie, et qu'il faut utiliser le fumarate de bisoprolol avec prudence.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants sont ceux qui, associés ou non au médicament, ont été signalés le plus souvent (> 2 %) lors de deux études multicentriques contrôlées par placebo menées auprès de 404 patients souffrant d'hypertension légère ou modérée : 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 %).

Au total, 187 patients sur 404 (46,3 %) ont signalé avoir connu au moins un effet indésirable. Globalement, les effets signalés étaient légers ou modérés. Sur les 404 patients, 27 (6,7 %) ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables ou de maladie intercurrente.

Le tableau 1 ci-après présente les effets indésirables associés ou non au médicament, signalés par > 1 % des patients (n = 404) ayant fait partie des deux études contrôlées par placebo, dans lesquelles le fumarate de bisoprolol a été administré en doses uniquotidiennes de 2,5 à 40 mg. Les réactions indésirables qui semblent être reliées à la dose sont la bradycardie, la diarrhée, l'asthénie, la fatigue et la sinusite. Comme l'incidence de bradycardie n'a été que de 0,5 %, c'est la seule manifestation indésirable liée à la dose qui ne figure pas au tableau 1.

**Tableau 1. — Effets indésirables signalés par > 1 % des 404 patients ayant participé aux études contrôlées par placebo.**

Système ou appareil/Effet indésirable	Totalité des manifestations n (%)
Appareil locomoteur	
arthralgie	11 (2,7)
myalgie	7 (1,7)
crampes musculaires	6 (1,5)
Système nerveux central	
étourdissements	14 (3,5)
céphalées	44 (10,9)
paresthésie	5 (1,2)
hypoesthésie	6 (1,5)
Système nerveux autonome	
xérostomie	5 (1,2)
Appareil auditif et vestibulaire	
otalgie	5 (1,2)
Psychiatrie	
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)

<b>Système ou appareil/Effet indésirable</b>	<b>Totalité des manifestations n (%)</b>
vomissements	6 (1,5)
<b>Appareil respiratoire</b>	
toux	10 (2,5)
dyspnée	6 (1,5)
pharyngite	9 (2,2)
rhinite	16 (4,0)
sinusite	9 (2,2)
infection des voies respiratoires supérieures	20 (5,0)
<b>Organisme entier</b>	
asthénie	6 (1,5)
douleur thoracique	6 (1,5)
fatigue	33 (8,2)
œdème périphérique	12 (3,0)

Les effets indésirables suivants sont ceux qui, associés ou non au médicament, ont été signalés le plus souvent (> 2 %) lors d'une étude complémentaire ouverte menée pendant une période prolongée auprès de 144 patients hypertendus : arthralgie (4,2 %), myalgie (2,1 %), crampes musculaires (2,1 %), étourdissements (4,9 %), céphalées (8,3 %), otalgie (2,1 %), impuissance (2,1 %), diminution de la libido (2,1 %), douleur abdominale (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 %), douleur (2,1 %) et blessure traumatique (2,1 %).

En règle générale, les effets signalés étaient légers ou modérés. Sur les 144 patients, 79 (54,9 %) ont signalé avoir connu au moins un effet indésirable. Parmi tous les patients admis, 12 (8,3 %) ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables ou de maladie intercurrente.

Le tableau 2 ci-après dresse la liste des effets indésirables ayant été signalés par au moins 1 % des 144 patients de l'étude ouverte complémentaire, au cours de laquelle ils ont reçu des doses quotidiennes de fumarate de bisoprolol de 5 à 20 mg pendant une période prolongée.

**Tableau 2. — Effets indésirables signalés par > 1 % des 144 patients ayant participé à l'étude complémentaire ouverte de longue durée.**

<b>Système ou appareil/Effet indésirable</b>	<b>Totalité des manifestations n (%)</b>
<b>Appareil locomoteur</b>	
arthralgie	6 (4,2)
myalgie	3 (2,1)
crampes musculaires	3 (2,1)
<b>Système nerveux central</b>	
étourdissements	7 (4,9)
céphalées	12 (8,3)

<b>Système ou appareil/Effet indésirable</b>	<b>Totalité des manifestations n (%)</b>
névralgie	2 (1,4)
<b>Vue</b>	
troubles oculaires	2 (1,4)
vue anormale	2 (1,4)
<b>Appareil auditif et vestibulaire</b>	
otalgie	3 (2,1)
acouphène	2 (1,4)
<b>Psychiatrie</b>	
dépression	2 (1,4)
impuissance	3 (2,1)
diminution de la libido	3 (2,1)
insomnie	2 (1,4)
paronirie	2 (1,4)
<b>Appareil digestif</b>	
douleur abdominale	3 (2,1)
diarrhée	4 (2,8)
dyspepsie	2 (1,4)
<b>Appareil respiratoire</b>	
bronchite	4 (2,8)
bronchospasme	2 (1,4)
toux	6 (4,2)
pharyngite	6 (4,2)
rhinite	12 (8,3)
sinusite	7 (4,9)
infection des voies respiratoires supérieures	10 (6,9)
<b>Organisme entier</b>	
allergie	2 (1,4)
dorsalgie	3 (2,1)
douleur thoracique	3 (2,1)
fatigue	10 (9,6)
fièvre	3 (2,1)
bouffées de chaleur	2 (1,4)
malaise	2 (1,4)
œdème généralisé	2 (1,4)
œdème périphérique	5 (3,5)
douleur	3 (2,1)
blessure traumatique	3 (2,1)

La section suivante dresse la liste des manifestations indésirables spontanées du fumarate de bisoprolol, signalées depuis l'arrivée de cet agent sur le marché américain et sur celui de certains pays d'Europe. Par conséquent, ni l'incidence, ni le lien de causalité n'ont pu être déterminés avec précision. Les manifestations indésirables, énumérées par système ou appareil, se détaillent comme suit :

Système nerveux central : Étourdissements, vertiges, céphalées, paresthésie, somnolence, diminution de la concentration/mémoire, aphasie, insomnie, contractions musculaires (involontaires), parésie, troubles du sommeil, assoupissement, syncope, sensation de picotements, coma, encéphalopathie, troubles de l'élocution, hallucinations, confusion.

Système nerveux autonome : Xérostomie.

Appareil cardiovasculaire : Bradycardie, palpitations et autres troubles du rythme, hypotension, dyspnée à l'effort, embolie, extrasystoles, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque gauche, infarctus du myocarde, pseudosymptôme de Raynaud, hypertension, 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 polymorphe, sclérodermie, changement de couleur la peau, urticaire.

Sens spéciaux : Douleur oculaire, pression intraoculaire, larmoiement anormal, dysgueusie, agueusie, anosmie, conjonctivite, troubles de la vue.

Métabolisme : Hypoglycémie.

Appareil respiratoire : Asthme/bronchospasme, dyspnée, essoufflement, œdème pulmonaire, pneumonie, insuffisance respiratoire.

Hématologie : Purpura, vascularite, ischémie périphérique.

Appareil digestif : Vomissements, diarrhée.

Appareil locomoteur : Crampes musculaires, secousses/tremblements musculaires, arthralgie, myalgie.

Appareil génito-urinaire : Maladie de La Peyronie, galactorrhée, mastalgie, mortinatalité.

Effets indésirables généraux : Fatigue, asthénie, malaise, œdème, gain pondéral, décès, sclérodermie, effet de surdosage.

## **ANOMALIES DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE**

La triglycéridémie constitue le paramètre de laboratoire pour lequel on a le plus souvent constaté une variation dans les études cliniques, mais les augmentations observées n'étaient pas constantes.

Quelques cas d'anomalies de la fonction hépatique ont été signalés. Lors de deux études américaines bien contrôlées dans lesquelles les patients ont reçu soit du fumarate de bisoprolol, soit un placebo pendant 4 à 12 semaines, l'incidence d'élévations concomitantes de la SGOT et de la SGPT à des valeurs se situant entre 1 et 2 fois les valeurs normales a été de 3,9 % dans le

cas du bisoprolol et de 2,5 % dans le cas du placebo. Aucune augmentation dépassant 2 fois la valeur normale n'a été observée.

Dans le cadre d'études prolongées non contrôlées au cours desquelles les patients ont reçu du fumarate de bisoprolol pendant 6 à 18 mois, l'incidence d'élévations concomitantes de la SGOT et de la SGPT à des valeurs se situant entre 1 et 2 fois les valeurs normales a été de 6,2 %. L'incidence d'augmentations concomitantes multiples a été de 1,9 %. L'incidence d'élévations concomitantes de la SGOT et de la SGPT à des valeurs dépassant de deux fois la normale a été de 1,5 %. L'incidence d'élévations concomitantes multiples a été de 0,3 %. Dans plusieurs cas, soit les élévations ont été attribuées à un trouble sous-jacent, soit les valeurs sont retournées à la normale avec la poursuite du traitement.

Parmi les autres variations des paramètres de laboratoire, mentionnons une légère augmentation de l'acide urique, de la créatinine, de l'azote uréique du sang, du potassium sérique, du glucose et du phosphore. À noter également une diminution des globules blancs et des plaquettes. En règle générale, ces variations n'ont eu aucune portée clinique importante et ont rarement imposé l'interruption du traitement.

Comme dans le cas d'autres bêtabloquants, des cas de conversion d'anticorps antinucléaires ont été signalés avec l'emploi du fumarate de bisoprolol. Une séroconversion a été observée chez environ 15 % des patients ayant participé aux études de longue durée, mais environ un tiers de ceux-ci sont redevenus séronégatifs avec la poursuite du traitement.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Les signes courants les plus probables du surdosage de  $\beta$ -bloquants sont la bradycardie, l'hypotension, l'insuffisance cardiaque, le bronchospasme et l'hypoglycémie. Quelques cas de surdosage de fumarate de bisoprolol ont été signalés à ce jour. Bradycardie et(ou) hypotension ont été observées. Tous les patients s'en sont cependant sortis indemnes, certains grâce à l'administration d'un agent sympathicomimétique. En cas de surdosage, il convient généralement d'interrompre l'administration de RIVA-BISOPROLOL et d'administrer un traitement de soutien symptomatique tout en surveillant le patient de près. Selon quelques données peu nombreuses, le fumarate de bisoprolol ne serait pas dialysable.

Compte tenu de l'action pharmacologie prévue des  $\beta$ -bloquants ainsi que des recommandations concernant d'autres agents de cette classe, les mesures générales ci-après doivent être prises en considération lorsque la situation clinique le justifie.

**Bradycardie** : Administrer de l'atropine par voie IV. Si le patient ne réagit pas adéquatement à ce traitement, on peut administrer prudemment de l'isoprotérénol ou un autre agent ayant un effet chronotrope positif. Dans certains cas, la pose d'un stimulateur cardiaque transveineux peut être nécessaire. Le glucagon a été décrit comme étant utile.

**Hypotension** : Administrer des liquides ou un agent vasopresseur par voie IV, p. ex. de la dopamine ou de la norépinéphrine. Surveiller constamment la pression artérielle. L'administration de glucagon par voie intraveineuse peut être utile.

Bloc cardiaque (du deuxième ou du troisième degré) : Surveiller le patient de près et administrer une perfusion d'isoprotérénol ou installer un stimulateur cardiaque transveineux, selon le cas.

Insuffisance cardiaque : Recourir au traitement habituel (c.-à-d. digitaliques, diurétiques, agents inotropes, agents vasodilatateurs). Certains comptes rendus indiquent que le glucagon pourrait être utile.

Bronchospasme : Administrer un traitement bronchodilatateur tel qu'isoprotérénol ou terbutaline ( $\beta_2$ -stimulants) et(ou) de l'aminophylline par voie IV.

Hypoglycémie : Administrer du glucose par voie IV.

Il peut être nécessaire, selon la gravité des symptômes, d'administrer des soins intensifs ou d'utiliser l'appareillage nécessaire au maintien des fonctions cardiaque et respiratoire.

On ne doit pas oublier que RIVA-BISOPROLOL est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et que, par conséquent, l'administration de fortes doses d'isoprotérénol pourrait contrer plusieurs des effets dus à la prise d'une dose excessive de RIVA-BISOPROLOL. Par contre, il ne faut pas négliger de prendre en considération les complications que peut entraîner l'utilisation de doses élevées d'isoprotérénol.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La posologie de RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) doit être ajustée en fonction des besoins du patient souffrant d'hypertension légère ou modérée. La dose initiale habituelle est de 5 mg une fois par jour, administrée seule ou avec un diurétique. Si la réponse du patient est insatisfaisante, la dose peut être portée à 10 mg dans un premier temps, puis, au besoin, à 20 mg une fois par jour. L'augmentation de la dose devrait être effectuée sur une période de 2 semaines.

L'effet additionnel obtenu en portant la dose à plus de 20 mg une fois par jour est minime.

### Insuffisance rénale ou hépatique :

Comme pour d'autres patients, la dose initiale quotidienne chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique (hépatite ou cirrhose) ou de dysfonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min) devrait être de 5 mg. Compte tenu du risque d'accumulation, l'augmentation de la dose doit être faite avec prudence. Quelques comptes rendus donnent à penser que le fumarate de bisoprolol n'est pas dialysable, aussi n'est-il pas nécessaire de changer d'agent chez les patients sous dialyse.

### Personnes âgées :

Il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie chez la personne âgée, à moins que celle-ci ne souffre de dysfonction rénale ou hépatique importante (voir **PRÉCAUTIONS**).

Enfants :

On ne dispose pas de données concernant l'utilisation de RIVA-BISOPROLOL chez les enfants. Par conséquent, l'emploi de cet agent dans cette population n'est pas recommandé.

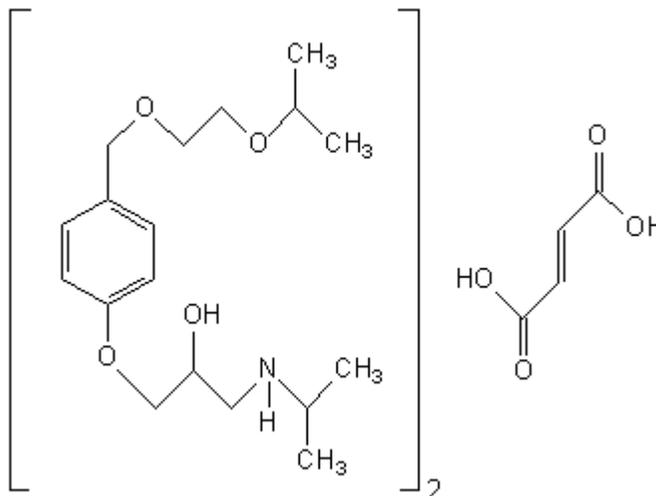
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre : Fumarate de bisoprolol

Nom systématique : (*E*)-2-butènedioate de (±)-1-[4-[[2-(1-méthyléthoxy)éthoxy]méthyl]phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]-2-propanol (sel dans un rapport de 2:1)

Formule structurale :



Masse moléculaire : 766,96 g/mol

Aspect physique : Poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Solubilité : Très soluble dans l'eau et le méthanol. Entièrement soluble dans le chloroforme, l'acide acétique glacial et l'alcool. Légèrement soluble dans l'acétone et l'acétate d'éthyle.

pH : Le pH d'une solution à 1 % se situe entre 6,0 et 7,0.

Constantes de dissociation :  $pK_{a1} = 8,95$  ;  $pK_{a2} = 11,75$

Coefficient de partage : 0,129 (Solution de fumarate de bisoprolol à 5 % (p/v) dans un mélange octanol/eau 50 mL:50 mL)

Point de fusion : 100 °C – 103 °C

Rotation spécifique : Le fumarate de bisoprolol est obtenu sous forme de racémate. Des mesures périodiques sont effectuées pour s'assurer que la rotation optique du produit demeure entre -0,2° et +0,2°.

Composition : Les ingrédients inactifs sont les suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monooléate de polyoxyéthylènesorbitan, phosphate de calcium, polyéthylèneglycol, silice et stéarate de magnésium. Les comprimés à 5 mg contiennent du AD&C rouge n° 40 AC sur substrat d'aluminium ainsi que du AD&C jaune n° 6 FCF sur substrat d'aluminium.

### **STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE**

Les comprimés RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Aucune mesure supplémentaire n'est nécessaire.

### **PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES**

RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) est offert en flacons de plastique blancs contenant 100 comprimés.

RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) est offert dans les deux teneurs suivantes :

Comprimés à 5 mg : Un comprimé pelliculé rose, rond, convexe, portant les inscriptions « **5270** » et « **93** », rainuré d'un côté mais uni de l'autre contient 5 mg de fumarate de bisoprolol.

Comprimés à 10 mg : Un comprimé blanc à blanc cassé, rond, convexe, portant les inscriptions « **5271** » sur « **93** » d'un côté mais uni de l'autre contient 10 mg de fumarate de bisoprolol.

### **PHARMACOLOGIE**

#### **Pharmacologie humaine**

Plusieurs études, menées tant chez l'animal que chez l'homme, ont prouvé que le fumarate de bisoprolol bloque les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques de manière sélective. En effet, aucune action n'a été observée aux doses thérapeutiques sur la densité des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques. On a étudié, à l'aide de tests spécifiques, la fonction pulmonaire de volontaires sains, d'asthmatiques ainsi que de sujets souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les doses de fumarate de bisoprolol allaient de 5 à 60 mg, celles d'aténolol, de 50 à 200 mg, celles de métoprolol, de 100 à 200 mg et enfin celles de propranolol, de 40 à 80 mg. Tout comme cela a été observé avec d'autres  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs, une légère augmentation asymptomatique de la résistance des voies respiratoires a été observée dans certaines études avec des doses de fumarate de bisoprolol de 20 mg ou plus, de même qu'une diminution du volume expiratoire maximum/seconde (VEMS). Un traitement bronchodilatateur a suffi pour contrer tout type de modifications induites par le blocage bêta, quel qu'ait été l'agent l'ayant causé.

## TOXICOLOGIE

Les études de toxicologie menées chez les animaux ont permis d'établir que le fumarate de bisoprolol possède une marge de sécurité étendue. Les manifestations observées dans les études à doses multiples menées chez le rat et le chien cadraient avec les effets pharmacologiques et(ou) se trouvaient être des effets de classe connus, que l'on observe également avec les autres  $\beta$ -bloquants. Il ne s'agissait donc pas d'effets spécifiques du fumarate de bisoprolol. Chez le rat, l'administration de doses plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques employées chez l'homme a provoqué une augmentation des triglycérides sériques, une nécrose focale du myocarde, une augmentation de la masse et du volume du cœur ainsi qu'une phospholipidose pulmonaire. Chez le chien, le seuil de tolérance a été déterminé par l'action pharmacologique du fumarate de bisoprolol (c.-à-d. l'hypotension), ce qui s'est soldé par le décès des animaux. Ont également été observés des corps d'inclusion hépatocytaires et une augmentation des triglycérides sériques.

### 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 résument les résultats de ces études.

**Tableau 3A. — Toxicité aiguë du bisoprolol administré seul.**

<b>Animal/souche</b>	<b>N<sup>bre</sup>/sexe/dose</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Souris EMD : NMRI (SPF)	50 M 50 F	p.o.	730
Souris EMD : NMRI (SPF)	35 M 35 F	i.v.	130
Rat EMD Wistar-AF/ (SPF)	45 M 45 F	p.o.	1112
Rat EMD Wistar-AF/ (SPF)	35 M 35 F	i.v.	50
Chien BMD : Beagle	24 M 24 F	p.o.	90
Chien BMD : Beagle	20 M 20 F	i.v.	24

**Tableau 3B. — Toxicité aiguë du bisoprolol administré en association avec de l'hydrochlorothiazide (dans un rapport de 1:2,5).**

Animal/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/dose	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (Bisoprolol + HCTZ) (mg/kg)
Souris EMD : NMRI (SPF)	150 M 150 F	p.o. (gavage)	1050 + 2620
Rat EMD Wistar-AF/ (SPF)	15 M 15 F	p.o. (gavage)	950 + 2370

Les signes cliniques observés chez les souris et les rats ont été une diminution de l'activité spontanée, le décubitus ventral et la dyspnée. Des tremblements et des convulsions ont également été observés chez les souris. Les chiens se sont révélés plus sensibles au fumarate de bisoprolol que les rongeurs. Démarche chancelante, salivation, vomissements, décubitus ventral ou latéral, dyspnée, convulsions et spasmes toniques sont les signes cliniques qui ont été observés chez les chiens. Dans tous les cas, les signes cliniques ont été observés peu après l'administration du ou des médicaments, et ils ont diminué rapidement chez les animaux ayant survécu au traitement. Aucun effet tardif n'a été observé.

Chez la souris et le rat, la DL<sub>50</sub> de l'énantiomère S(-) était semblable ou supérieure à celle du mélange racémique (fumarate de bisoprolol).

Les signes cliniques observés chez les souris et les rats ont été une diminution de l'activité spontanée, des secousses, le décubitus ventral, des tremblements, la dyspnée et la piloérection. Ces signes cliniques ont, chez les deux espèces, été observés peu après l'administration de l'agent. Ils ont diminué rapidement chez les souris ayant survécu au traitement, mais dans le cas des rats, on en a observé encore même après 6 jours. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide n'a pas accru la toxicité aiguë du fumarate de bisoprolol chez la souris ou le rat.

#### Toxicité du fumarate de bisoprolol administré en doses multiples

La toxicité du fumarate de bisoprolol a été étudiée au moyen de doses quotidiennes orales administrées pendant 6 semaines et pendant 3, 6 et 12 mois chez le rat, de même que pendant 1, 6 et 12 mois chez le chien.

Une étude a été menée chez le rat et le chien, au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses IV quotidiennes pendant 1 mois. La toxicité du fumarate de bisoprolol administré en association avec de l'hydrochlorothiazide a été étudiée chez chaque espèce au moyen de doses quotidiennes orales administrées pendant 6 mois.

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

## Nécrose du myocarde

Les tableaux 5A et 5B présentent une liste des études s'étant penchées sur la nécrose du myocarde. Une nécrose et(ou) une fibrose focales minimales du myocarde, accompagnées d'infiltrats inflammatoires en quantités variables, ont été observées dans les coupes du myocarde des animaux témoins et des animaux traités (mâles seulement) de l'étude de 6 mois portant sur l'administration du fumarate de bisoprolol en association avec de l'hydrochlorothiazide. En règle générale, la morphologie, la gravité et l'emplacement des lésions focales dans le myocarde étaient les mêmes chez les animaux témoins et chez les animaux traités. Le taux d'incidence par groupe (incidence groupée) semble être plus élevé chez les animaux traités que chez les animaux témoins.

C'est un fait connu qu'en tant que classe pharmacologique, les agents qui agissent sur le cœur produisent des modifications du myocarde chez le rat (Van Vleet et Ferrans, 1986) et, chez les rats mâles non traités, on observe souvent de minimales foyers nécrotiques ou fibreux du myocarde (Boorman, 1981 ; Greaves et Faccini, 1984). Les deux études de trois mois chez le rat ont donné lieu aux observations suivantes : 1) l'administration, seule ou en association, de doses de fumarate de bisoprolol, de métoprolol et d'hydrochlorothiazide plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques chez l'homme a entraîné une augmentation de l'incidence groupée de nécroses/fibroses focales du myocarde chez les rats mâles ; 2) l'incidence groupée de nécroses/fibroses focales du myocarde observée après administration concomitante de fumarate de bisoprolol et d'hydrochlorothiazide était légèrement plus élevée que l'incidence observée après administration de chaque agent seul ; 3) la morphologie et la gravité des lésions myocardiques étaient identiques chez les animaux témoins et chez les animaux traités.

**Tableau 4A. — Toxicité subaiguë et toxicité chronique du bisoprolol administré seul.**

Animal/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/dose	Voie	Doses (mg/kg/j)	Durée (semaines)	Observations
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	10	p.o. – gavage	0, 20, 60, 180, 540	6	<ul style="list-style-type: none"><li>• Augmentation des triglycérides sériques dépendante de la dose aux doses de 60-540 mg/kg/j.</li><li>• Augmentation de l'incidence des cas de phospholipidose pulmonaire aux doses <math>\geq</math> 180 mg/kg/j. Changements réversibles à l'arrêt du traitement.</li><li>• Nodules observés dans la corticosurrénale de toutes les femelles.</li></ul>
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	10	p.o. – alimentation	0, 100, 150, 225, 350, 500	13	<ul style="list-style-type: none"><li>• Augmentation de la masse, de la circonférence et du volume du cœur.</li></ul>

Animal/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/dose	Voie	Doses (mg/kg/j)	Durée (semaines)	Observations
					<p>Augmentation du volume et de la surface du ventricule gauche<sup>a</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de l'incidence des cas de phospholipidose pulmonaire aux doses <math>\geq 225</math> mg/kg/j.</li> <li>• Nodules observés dans la corticosurrénale de toutes les femelles traitées.</li> </ul>
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	25	p.o. – gavage	0, 15, 50, 150	26 (+ 4 sem. de récupération)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation des triglycérides sériques dépendante de la dose aux doses de 50-150 mg/kg/j.</li> <li>• Augmentation de la masse, de la circonférence et du volume du cœur. Augmentation du volume et de la surface du ventricule gauche<sup>a</sup>.</li> <li>• Nodules observés dans la corticosurrénale de toutes les femelles.</li> </ul>
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	20	p.o. – alimentation	0, 25, 75, 225	52 (+ 13 sem. de récupération)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• – Augmentation de la masse, de la circonférence et du volume du cœur. Augmentation du volume et de la surface du ventricule gauche<sup>a</sup>.</li> </ul>
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	12	IV	0, 0,2, 1, 5	4 (+ 4 sem. de récupération)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun décès associé au médicament ni observations antemortem ou postmortem.</li> </ul>
Chien : Beagle	3	p.o. - capsules	0, 3, 10, 30, 100	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremblements, léthargie et bradycardie transitoire à 100 mg/kg/j</li> </ul>

Animal/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/dose	Voie	Doses (mg/kg/j)	Durée (semaines)	Observations
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 décès à 100 mg/kg/j<sup>b</sup></li> <li>• Salivation et vomissements jusqu'à 3 h après l'administration de 100 mg/kg/j</li> </ul>
Chien : Beagle	8 6 6 8	p.o. - capsules	0 10 27 73	26 (+ 8 sem. de récupération)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 décès à 73 mg/kg/j<sup>b</sup></li> <li>• Salivation, vomissements, tremblements, démarche chancelante et léthargie à <math>\geq 27</math> mg/kg/j</li> <li>• Légère diminution de la PA systolique et de la FC moyennes chez tous les groupes tests</li> <li>• Présence de corps d'inclusion hépatocytaires à <math>\geq 27</math> mg/kg/j</li> </ul>
Chien : Beagle	6	p.o. - capsules	0, 3, 10, 30	52 (+ 8 sem. de récupération)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 décès à 30 mg/kg/j<sup>b</sup></li> <li>• Salivation et vomissements jusqu'à 3 h après la fermeture à 30 mg/kg/j</li> <li>• Augmentation de la FC moyenne à toutes les doses</li> <li>• Présence de corps d'inclusion hépatocytaires dans les groupes témoin et traités</li> </ul>
Chien : Beagle	2	IV	0, 1, 3, 10	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun décès ni toxicité</li> </ul>
Chien : Beagle	5 ou 8	p.o. - capsules	0, 3, 10, 30	52	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 décès à 30 mg/kg/j, 1 décès à 10 mg/kg</li> <li>• Salivation, vomissements, larmolement et selles molles à toutes les doses</li> <li>• Augmentation des triglycérides</li> </ul>

Animal/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/dose	Voie	Doses (mg/kg/j)	Durée (semaines)	Observations
					sériques à toutes les doses
Chien : Beagle	5 ou 8	p.o. - capsules	20, 30	52	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 décès à <math>\geq 20</math> mg/kg/j</li> <li>• Prolongation de l'intervalle PR, bloc AV du premier degré, extrasystoles auriculaires et ventriculaires chez tous les survivants</li> <li>• Salivation, vomissements, larmolement et selles molles dans les deux groupes tests</li> <li>• Augmentation des triglycérides sériques</li> </ul>

**Tableau 4B. — Toxicité subaiguë et toxicité chronique du bisoprolol administré en concomitance avec de l'hydrochlorothiazide dans un rapport de 1:2,5.**

Animal/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/dose	Voie	Doses (B+HCTZ) (mg/kg/j)	Durée (semaines)	Observations
Rat : Wistar-AF HAN/SPF	1 5 1 0	p.o. - gavage	0 10,5 (3+7,5) 35 (10+25) 105 (30+75) 7,5 (HCTZ seul) 75 (HCTZ seul)	26 (+ 8 sem. de récupération)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la FC à 10:25 mg/kg/j.</li> <li>• Enfouissement et salivation à 10:25 et à 30:75 mg/kg/j.</li> <li>• Nécrose<sup>a</sup> et(ou) fibrose focales minimales du myocarde accompagnées d'infiltrats inflammatoires en quantités diverses chez les animaux témoins et les animaux traités.</li> <li>• Incidence groupée de lésions focales myocardiques apparemment plus élevée chez les animaux ayant reçu le bisoprolol seul, l'HCTZ seul ou le</li> </ul>

Animal/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/dose	Voie	Doses (B+HCTZ) (mg/kg/j)	Durée (semaines)	Observations
					traitement concomitant que chez les animaux témoins.
Chien : Beagle	5	p.o. - capsules	0 10,5 (3+7,5) 35 (10+25) 25 (HCTZ seul)	26 (+ 8 sem. de récupération)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Légère diminution de la FC et légère prolongation de l'intervalle PQ à 3:7,5 et à 10:25 mg/kg/j.</li> <li>• Variations sporadiques de la masse des organes.</li> <li>• Augmentation des cas de nécrose hépatocellulaire de cellules isolées dans les groupes ayant reçu 10 :25 mg/kg/j et dans les groupes ayant reçu l'HCTZ.</li> <li>• Augmentation du nombre d'hépatocytes binucléés dans le groupe ayant reçu 10:25 mg/kg/j.</li> <li>• – La nécrose hépatocellulaire de cellules isolées est la seule lésion histopathologique à avoir été observée après la période de récupération.</li> </ul>

(a) En ce qui a trait à la nécrose du myocarde, voir les tableaux 5A et 5B.

(b) Collapsus cardiovasculaire dû à un trouble de la formation de l'influx et de la conduction.

**Tableau 5A. — Incidence de nécrose du myocarde chez les rats mâles ayant reçu du bisoprolol ou du bisoprolol et de l'hydrochlorothiazide dans un rapport de 1:2,5.**

Étude	Incidence de nécroses du myocarde (sommaire)			
	0	15	50	150
Doses (mg/kg)				
Bisoprolol, 3 mois	1/5	1/5	2/5	2/5
Bisoprolol, 6 mois	6/10	3/10	5/10	7/10
Bisoprolol, 6 mois Récupération, 2 mois	3/10	3/10	0/10	3/10

Étude	Incidence de nécroses du myocarde (sommaire)					
	Doses (mg/kg) :					
Bisoprolol/HCTZ	0/0	3/7,5	10/25	30/75	0/7,5	0/75
Bisoprolol, 6 mois	1/10	5/10	6/10	7/10	2/5	2/5
Bisoprolol, 6 mois Récupération, 2 mois	1/5	-	-	2/5	-	2/5

Étude	Incidence de nécroses du myocarde (sommaire)			
	Doses (mg/kg)			
Bisoprolol, 12 mois	0	25	75	225
Bisoprolol, 12 mois	5/10	8/10	5/10	7/10
Bisoprolol, 12 mois Récupération, 3 mois	5/10	4/10	4/10	5/10

**Tableau 5B. — Incidence de nécrose du myocarde chez les rats mâles ayant reçu du bisoprolol ou du métoprolol, avec ou sans hydrochlorothiazide pendant 3 mois.**

Incidence de nécroses du myocarde (sommaire)				
Groupe	Témoin	Bisoprolol	HCTZ	Bisoprolol + HCTZ
Doses (mg/kg)	0	30	75	30 + 75
Incidence	5/20	8/20	6/20	12/10
Groupe	Témoin	Métoprolol	HCTZ	Métoprolol + HCTZ
Doses (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 l'hydrochlorothiazide, sont, de même que l'HCTZ seul, associés à une augmentation de l'incidence de lésions mineures du myocarde chez le rat mâle, lorsqu'ils sont administrés à des doses plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques employées chez l'homme. Spécifiques de l'espèce et du sexe, ces atteintes myocardiques sont cependant sans gravité. Les modifications myocardiques présentées ci-dessus sont probablement un effet de classe dû au fait qu'à fortes doses, l'action pharmacologique de ces agents est exagérée. Le métoprolol est commercialisé et utilisé en clinique depuis plus de 10 ans, et l'hydrochlorothiazide, depuis plus de 20 ans. Les produits combinés qui contiennent ces deux agents en doses fixes sont utilisés depuis plusieurs années également. Par conséquent, on ne considère pas que les effets sur le myocarde observés dans ces études signifient qu'il pourrait y avoir un risque pour l'homme.

### Pouvoir carcinogène

Des études prolongées ont été menées chez la souris (20 et 24 mois) et le rat (26 mois), dans le cadre desquelles les animaux ont reçu du fumarate de bisoprolol par voie orale, dans leur alimentation. Aucun signe de pouvoir carcinogène n'a été observé jusqu'à concurrence de 250 mg/kg/j chez la souris et de 123 mg/kg/j chez le rat. En fonction du poids, ces doses sont respectivement 625 et 312 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'homme, qui est de 20 mg (ou 0,4 mg/kg/j pour une personne de 50 kg). En fonction de la surface corporelle, elles sont 59 (souris) et 64 fois (rat) supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme.

### Tératologie et reproduction

Dans les études sur la reproduction, le fumarate de bisoprolol n'a pas eu d'effet sur la fécondité ou la performance générale de reproduction des rats. Comme les autres  $\beta$ -bloquants, le fumarate de bisoprolol a eu des effets toxiques à fortes doses chez la mère et les embryons, mais il ne s'est pas montré tératogène chez le rat ou le lapin. À forte dose, des effets toxiques ont été observés chez la mère dans les études périnatales et postnatales chez le rat, et une diminution pondérale a été notée chez les nouveau-nés. Aucun autre effet sur la performance de reproduction n'a cependant été observé.

Le fumarate de bisoprolol s'est révélé toxique pour le fœtus (augmentation du nombre de résorptions tardives) à la dose de 50 mg/kg/j et toxique pour la mère (diminution de la consommation de nourriture et du gain pondéral) à la dose de 150 mg/kg/j. La fœtotoxicité chez le rat s'est manifestée lorsque la dose a dépassé de 125 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base pondérale, soit de 26 fois en fonction de la surface corporelle. La toxicité chez la mère s'est manifestée lorsque la dose a dépassé de 375 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base pondérale, soit de 77 fois en fonction de la surface corporelle. Chez le lapin, le fumarate de bisoprolol n'est s'est pas montré tératogène jusqu'à concurrence de 12,5 mg/kg/j, ce qui représente, par rapport au poids et à la surface corporelle, une dose respectivement supérieure à 31 et 12 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Le fumarate de bisoprolol s'est toutefois révélé toxique pour l'embryon (augmentation du nombre de résorptions précoces) à la dose de 12,5 mg/kg/j.

### Pouvoir mutagène

Le pouvoir mutagène du fumarate de bisoprolol a été évalué à l'aide des épreuves suivantes : test de Ames (mutagenicité microbienne), test de mutations ponctuelles et d'aberrations chromosomiques dans des cellules V79 du hamster chinois, test de synthèse non programmée de l'ADN, test du micronoyau chez la souris, essai cytogénétique chez le rat. Ces épreuves *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun signe de pouvoir mutagène.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK, Brunner HR, Scherrer U, van Brummelin P, Distler A, Philipp T, Fogari R, Mimran A, Fourcade J, dal Palu C, Prichard BNC, Backhouse CI, Reid JL, Elliott H, Zanchetti A. Double-blind comparison of the cardioselective  $\beta$ -blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovascular Pharmacol.* 1986; 8(Suppl. 11): S122-S127.
2. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovascular Pharmacol.* 1986; 8(Suppl. 11): S74-S77.
3. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovascular Pharmacol.* 1986; 8(Suppl. 11):S96-S99.
4. Kirch W, Rose I, Klingmann I, Pabst J, Ohnhaus EE. Interaction of bisoprolol with cimetidine and rifampicin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986; 31:59 - 62.
5. Kirch W, Rose I, Demers HG, Leopold G, Pabst J, Ohnhaus EE. Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated oral administration to healthy volunteers and patients with kidney or liver disease. *Clin Pharmacokin.* 1987; 13:110-117.
6. Neuss H, Conrad A, Mitrovic V, Schlepper M. Electrophysiologic effects of an acute  $\beta$ -blockade induced by bisoprolol in patients with supraventricular tachycardia as assessed by His-bundle electrograms. *J Cardiovascular Pharmacol.* 1986; 8(Suppl. 11):S167-S170.
7. Pfannenstiel P, Rummeny E, Baew-Christow T, Bux B, Cordes M, Adam W, Panitz N, Pabst J, Disselhoff G. Pharmacokinetics of bisoprolol and influence on serum thyroid hormones in hyperthyroid patients. *J Cardiovascular Pharmacol.* 1986; 8(Suppl. 11):S100-S105.
8. Tattersfield AE. Assessment of  $\beta$ -adrenoceptor selectivity of a new  $\beta$ -adrenoceptor antagonist, bisoprolol, in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1984; 18:343 - 347.
9. Weiner L, Frithz G. Antihypertensive effects of bisoprolol during once daily administration in patients with essential hypertension; a dose-ranging study with parallel groups. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986; 29:517 - 521.
10. Weiner L, Frithz G. Dose-effect relationship and long-term effects of bisoprolol in mild to moderate hypertension. *J Cardiovascular Pharmacol.* 1986; 8(Suppl. 11):S106-S112.
11. Zbinden, G. Pulmonary Lipidosis, in Progress in Toxicology Special Topics. New York, Springer Verlag. 1976; vol. II, pp 34 - 33.
12. Monographie de produit de Monacor<sup>®</sup>. Biovail Pharmaceuticals Inc., Mississauga (Ontario), Canada, 11 octobre 2002.

13. Monographie de produit : « Apo-Bisoprolol », Apotex Inc., Toronto, Ontario, Canada.  
Numéro de contrôle de la présentation : 197881, le 6 janvier 2017.

14. Étude comparative bilatérale portant sur l'administration d'une dose unique de deux types de comprimés de 10 mg de fumarate de bisoprolol à des sujets à jeun.

Terminée le 22 novembre 2003. Données internes.

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER**

## **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**

**Pr RIVA-BISOPROLOL**

**Comprimés de fumarate de bisoprolol USP**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **RIVA-BISOPROLOL**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **RIVA-BISOPROLOL**.

### **À quoi RIVA-BISOPROLOL sert-il?**

RIVA-BISOPROLOL (fumarate de bisoprolol) est utilisé pour le traitement de l'hypertension légère ou modérée. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments pour maîtriser la tension artérielle.

### **Comment RIVA-BISOPROLOL agit-il?**

RIVA-BISOPROLOL est un type de médicament appelé « bêtabloquant ». Il agit en diminuant la tension artérielle et en réduisant le travail du cœur.

### **Quels sont les ingrédients de RIVA-BISOPROLOL?**

Ingrédient médicinal : fumarate de bisoprolol

Ingrédients non médicinaux : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, monooléate de polyoxyéthylènesorbitan, phosphate de calcium, polyéthylène glycol, silice, stéarate de magnésium. Les comprimés de 5 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune.

### **RIVA-BISOPROLOL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 5 mg (rose) et 10 mg (blanc).

### **Vous ne devez pas prendre RIVA-BISOPROLOL si :**

- vous êtes allergique au fumarate de bisoprolol ou à tout autre ingrédient non médicinal que contient RIVA-BISOPROLOL.
- vous êtes enceinte, prévoyez devenir enceinte, ou si vous allaitez. Vous devez cesser d'allaiter avant de prendre RIVA-BISOPROLOL.
- vous êtes atteint d'une des maladies cardiaques suivantes : insuffisance cardiaque ou tout autre trouble cardiaque.

**Avant de prendre RIVA-BISOPROLOL, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque;
- vous souffrez d'asthme, de bronchite, d'emphysème ou d'une autre maladie pulmonaire;
- vous avez une maladie cardiaque, rénale ou hépatique;
- vous êtes atteint de diabète. RIVA-BISOPROLOL peut masquer certains des symptômes du diabète;
- vous présentez un accroissement des sécrétions de la glande thyroïde (hyperthyroïdie). RIVA-BISOPROLOL peut masquer les symptômes de l'hyperthyroïdie;
- vous devez recevoir un agent anesthésique avant de subir une intervention chirurgicale;
- vous avez des antécédents de réactions de type allergique ou êtes allergique à divers allergènes;
- vous êtes atteint d'une affection appelée maladie artérielle périphérique, ce qui signifie que le diamètre de vos artères est plus petit et que celles-ci ne transportent pas le sang vers vos jambes aussi facilement. Le traitement par RIVA-BISOPROLOL peut provoquer des symptômes ou aggraver vos symptômes.

### **Autres mises en garde pertinentes**

#### Insuffisance cardiaque

Les patients qui prennent des bêtabloquants peuvent présenter une insuffisance cardiaque. Votre médecin surveillera l'apparition de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque pendant que vous prenez RIVA-BISOPROLOL.

#### Arrêt du traitement par RIVA-BISOPROLOL

Vous devez continuer de prendre RIVA-BISOPROLOL jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter de le faire. Votre médecin vous dira de diminuer graduellement les doses sur une période de deux semaines si vous devez arrêter le traitement et lorsque le moment sera venu d'arrêter le traitement.

#### Éruption cutanée

Une éruption cutanée peut survenir pendant que vous prenez RIVA-BISOPROLOL. Informez votre médecin en cas d'éruption cutanée grave.

#### Ralentissement de la fréquence cardiaque

Votre fréquence cardiaque peut ralentir pendant que vous prenez RIVA-BISOPROLOL. Si elle ralentit trop, il se peut que votre dose soit réduite ou que votre médecin vous dise d'arrêter de prendre RIVA-BISOPROLOL.

#### Réactions allergiques

Pendant que vous prenez RIVA-BISOPROLOL :

- une réaction allergique grave peut être plus difficile à traiter;
- vous pouvez être plus susceptible de présenter une réaction allergique grave.

### Analyses de sang

Votre médecin vous prescrira des analyses de sang régulières pendant que vous prenez RIVA-BISOPROLOL, afin de surveiller vos cellules sanguines, vos reins et votre foie.

**Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce. Médicaments susceptibles d'interagir avec RIVA-BISOPROLOL :**

- Autres bêtabloquants;
- Réserpine ou guanéthidine (médicaments pour le cœur);
- Clonidine (médicament pour traiter l'hypertension);
- Vérapamil, diltiazem, disopyramide (médicaments pour traiter l'hypertension et médicaments pour le cœur);
- Fingolimod (immunosuppresseur);
- Rifampicine (antibiotique) : peut réduire l'efficacité de RIVA-BISOPROLOL, car elle entraîne une élimination plus rapide du bisoprolol dans l'organisme;
- Les médicaments contre le rhume et les gouttes nasales peuvent augmenter la tension artérielle.

### **Comment prendre RIVA-BISOPROLOL?**

- Prenez RIVA-BISOPROLOL exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- N'omettez aucune dose et ne prenez aucune dose supplémentaire, sauf indication contraire de votre professionnel de la santé. Si vous ne comprenez pas bien le mode d'emploi, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien. Il est possible que vous preniez RIVA-BISOPROLOL en association avec d'autres médicaments pour aider à maîtriser votre tension artérielle. Prenez ces médicaments comme ils vous ont été prescrits.
- Prenez RIVA-BISOPROLOL une fois par jour, environ à la même heure.
- Avalez les comprimés RIVA-BISOPROLOL entiers. Vous ne devez pas mâcher ni écraser les comprimés.

### **Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera la dose. Vous prendrez probablement entre 5 mg et 20 mg de RIVA-BISOPROLOL une fois par jour.

Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état. La dose peut changer selon l'efficacité de RIVA-BISOPROLOL.

### **Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris trop de RIVA-BISOPROLOL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Dose oubliée:**

- Si vous oubliez une dose de RIVA-BISOPROLOL, prenez-la aussitôt que vous vous en apercevez le même jour.
- Prenez la dose suivante à l'heure habituelle le jour suivant.
- Ne prenez pas plus d'une dose de RIVA-BISOPROLOL à la fois pour compenser une dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RIVA-BISOPROLOL?**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de RIVA-BISOPROLOL. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- Maux de tête
- Fatigue
- Inflammation des muqueuses nasales (rhinite ou sinusite)
- Diarrhée
- Étourdissements
- Douleurs articulaires
- Difficulté à dormir
- Nausées (envie de vomir)
- Mal de gorge
- Douleurs abdominales, indigestion
- Douleur au dos
- Toux

Informez votre professionnel de la santé si :

- l'un de ces effets vous touche gravement;
- l'un de ces effets dure plusieurs jours.

Les médicaments n'ont pas les mêmes effets d'une personne à l'autre. Ce n'est pas parce que certains patients ont présenté des effets secondaires qu'il en sera de même pour vous. Discutez de votre état sous RIVA-BISOPROLOL avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

**N'interrompez pas ou ne recommencez pas votre traitement par RIVA-BISOPROLOL par vous-même.**

<b>Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre</b>			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
Douleurs musculaires	✓		

<b>Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre</b>			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Réaction allergique :</b> Étourdissements ou troubles respiratoires, peau chaude ou démangeaisons, éruptions cutanées, enflure			✓
<b>Bronchite :</b> toux, production de mucus, fatigue, essoufflement, malaise thoracique, légère fièvre	✓		
Douleur thoracique		✓	
Dépression		✓	
Diarrhée	✓		
<b>Difficulté à respirer :</b> essoufflement, congestion nasale (nez bouché), respiration sifflante	✓		
Étourdissements	✓		
Fatigue	✓		
Fièvre	✓		
Enflure généralisée du corps		✓	
Bouffées de chaleur	✓		
<b>Impuissance (chez les hommes) :</b> difficulté à avoir ou à maintenir une érection		✓	
Arthralgie		✓	
Crampes musculaires	✓		
<b>Névralgie :</b> douleur en coup de poignard ou douleur à type de brûlure		✓	
Bruits persistants dans les oreilles	✓		
Enflure des mains, des chevilles ou des pieds		✓	
Anomalie de la vision		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher 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 en :

- 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**

Conservez RIVA-BISOPROLOL à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.  
Rangez RIVA-BISOPROLOL hors de la vue et de la portée des enfants.

#### **Pour de plus amples renseignements au sujet de RIVA-BISOPROLOL :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements à l'intention du patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr.html>) ou celui du fabricant ([www.labriva.com](http://www.labriva.com)) ou en téléphonant au 1-800-363-7988.

Ce dépliant a été rédigé par

**Laboratoire Riva Inc.**

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

[www.labriva.com](http://www.labriva.com)

Dernière révision: 28 décembre 2017