

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rTEVA-NADOLOL

(nadolol)

Comprimés de 40 mg et de 80 mg

USP

Antiangineux / Antihypertenseur

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
Le 28 septembre 2011

Numéro de contrôle de la préparation : 149913

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-NADOLOL
(nadolol)

Comprimés de 40 mg et de 80 mg

USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiangineux / Antihypertenseur

MODE D'ACTION

TEVA-NADOLOL (nadolol) est un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques non cardiosélectif. Il ne possède pas d'effet stabilisant sur la membrane, ou activité sympathomimétique intrinsèque (agoniste partiel).

On ignore le mécanisme exact à l'origine de l'effet antiangineux du nadolol, mais il se pourrait que la réduction des besoins du myocarde en oxygène, par suite du blocage de l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression systolique et de la vitesse ainsi que de l'ampleur de la contraction du myocarde induites par les catécholamines en fasse partie. D'autres effets peuvent cependant entraîner une augmentation des besoins en oxygène, par exemple l'allongement des fibres du ventricule gauche ainsi que l'augmentation de la pression télodiastolique. Lorsque l'effet global du nadolol est bénéfique dans l'angine de poitrine, il se manifeste en retardant l'apparition de la douleur angineuse et en diminuant la fréquence et l'intensité des crises lors d'un effort ou d'un stress. Par conséquent, TEVA-NADOLOL peut augmenter la tolérance à l'effort des patients et leur capacité à faire de l'exercice.

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur du nadolol n'a pas encore été élucidé, mais les facteurs suivants pourraient en être à l'origine :

- a) diminution du débit cardiaque par antagonisme compétitif de la tachycardie induite par la stimulation des récepteurs bêta du cœur par les catécholamines ;
- b) inhibition de la libération de rénine par les reins ;
- c) inhibition des centres vasomoteurs.

Pharmacocinétique

Le nadolol est absorbé lentement chez l'homme, environ 37 % de la dose orale atteignant la circulation. Dans le sérum, environ 30 % du nadolol présent se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques. Le nadolol se distribue abondamment dans les tissus extravasculaires. Les concentrations sériques maximales de nadolol sont atteintes 2 à 4 heures après

l'administration orale et l'état d'équilibre, après 5 à 6 jours. Aux doses thérapeutiques, la demi-vie sérique du nadolol se situe entre 17 et 24 heures.

Le nadolol n'est pas métabolisé de manière détectable chez l'homme. Après administration par voie orale, l'excrétion urinaire et l'excrétion fécale du nadolol sont d'environ 25 % et 75 % respectivement. La quantité présente dans les selles comprend la fraction non absorbée du médicament ainsi que la fraction absorbée excrétée par le foie. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'élimination du nadolol est proportionnelle à la clairance de la créatinine. En présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 mL/min/1,73 m²), l'intervalle posologique doit être de 40 à 60 heures plutôt que de 24 heures. Le nadolol est dialysable.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart type) de deux préparations de nadolol à 80 mg — TEVA-NADOLOL et CORGARD[®] — mesurés dans une étude de biodisponibilité comparative dans laquelle les sujets ont reçu tour à tour une dose unique de chacun des médicaments.

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)			
	TEVA-NADOLOL (1 x 80 mg)	CORGARD[®] (1 x 80 mg)	Pourcentage de CORGARD[®]
ASC _t (ng•h/mL)	1636 1775 (37)	1604 1682 (31)	102
ASC _i (ng•h/mL)	1772 1890 (33)	1737 1803 (28)	102
C _{max} (ng/mL)	162 184 (44)	147 167 (49)	110
t _{max} * (h)	2,85 (1,08)	3,17 (0,92)	—
t _{1/2} * (h)	16,05 (4,27)	15,56 (5,67)	—

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (écart-type).

INDICATIONS

Angine de poitrine

TEVA-NADOLOL (nadolol) est indiqué dans le traitement prophylactique de l'angine de poitrine.

Hypertension

TEVA-NADOLOL est indiqué pour le traitement de l'hypertension légère ou modérée. On l'administre habituellement en association avec d'autres médicaments — en particulier avec des

diurétiques thiazidiques —, mais si le médecin juge que le traitement devrait être amorcé avec un bêtabloquant plutôt qu'avec un diurétique, TEVA-NADOLOL peut être administré seul.

Le nadolol est compatible avec les diurétiques se révèle généralement plus efficace lorsqu'il est administré en concomitance avec de tels agents plutôt que seul. Aucune incompatibilité entre le nadolol et les vasodilatateurs périphériques n'a été observée dans les quelques cas où cette association a été utilisée.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-NADOLOL (nadolol) est contre-indiqué en présence de :

1. rhinite allergique, bronchospasme (y compris l'asthme bronchique) et bronchopneumopathie chronique obstructive grave (voir PRÉCAUTIONS).
2. bradycardie sinusale ;
3. bloc AV du deuxième ou du troisième degrés ;
4. insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire ;
5. insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE) ;
6. choc cardiogénique ;
7. anesthésie avec un agent produisant une dépression du myocarde (p. ex., éther).

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque

Il faut se montrer particulièrement prudent lorsqu'on utilise TEVA-NADOLOL (nadolol) chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque. En effet, la stimulation sympathique est essentielle au maintien de la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque, aussi l'inhibition par un bêtabloquant comporte-t-elle toujours le risque de déprimer davantage le myocarde et de précipiter une insuffisance cardiaque. Avec le temps, la dépression continue du myocarde peut parfois entraîner une insuffisance cardiaque chez les patients qui n'ont pourtant pas d'antécédents. Par conséquent, dès les premiers signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque imminente, il faut administrer au patient un traitement digitalique complet et(ou) des diurétiques, puis observer de près la réponse à cette intervention.

L'action du nadolol est sélective, aussi cet agent ne bloque-t-il pas l'effet inotrope des digitaliques sur le cœur. Cependant, lorsque les deux sont administrés en concomitance, l'effet inotrope positif des digitaliques peut être amoindri par l'effet inotrope négatif du nadolol. Les effets dépresseurs du nadolol et des digitaliques sur la conduction AV sont additifs. L'administration de TEVA-NADOLOL doit être interrompue si l'insuffisance cardiaque ne cède pas malgré l'administration de digitaliques et de diurétiques (voir MISES EN GARDE ci-dessous).

Interruption brusque du traitement par le nadolol

Les patients qui souffrent d'angine doivent être avertis du risque que présente une interruption brusque du traitement par le nadolol. En effet, des cas d'exacerbation grave de l'angine et d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires ont été signalés par suite de l'interruption brusque du traitement par d'autres bêtabloquants chez des patients qui souffraient d'angine de poitrine. L'exacerbation de l'angine de poitrine peut précéder ou non la survenue de ces deux complications. Par conséquent, lorsqu'on envisage d'interrompre l'administration de nadolol chez un patient atteint d'angine de poitrine, on doit réduire la posologie graduellement, sur une période d'environ deux semaines, tout en observant le patient de près. La fréquence des prises doit demeurer la même. Dans les cas plus urgents, la diminution graduelle de la dose de nadolol doit se faire par paliers et sous observation encore plus étroite. Si les symptômes d'angine se détériorent ou qu'une insuffisance coronarienne apparaît, on recommande de reprendre rapidement l'administration de nadolol, du moins pendant un certain temps.

Syndrome oculo-muco-cutané

Diverses éruptions cutanées associées aux bêtabloquants, dont le nadolol, ont été signalées. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) — dont les signes comprennent des éruptions psoriasiformes, une xérophtalmie due à la fibrose des glandes lacrymales, l'otite, la péritonite fibreuse et le syndrome lupique — s'est manifesté lors de l'administration prolongée d'un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques particulier (le practolol). Bien que ce syndrome n'ait pas été observé avec le nadolol, le médecin doit être conscient qu'une réaction de ce genre peut survenir, auquel cas il devra mettre fin au traitement.

Bradycardie sinusale

Faute d'inhibition de l'activité vagale, une bradycardie grave survient chez environ 2 % des patients après l'administration de nadolol. En pareil cas, on doit soit réduire la posologie, soit envisager l'administration d'atropine par voie intraveineuse. Si l'état du patient ne s'améliore pas, considérer l'administration intraveineuse d'isoprotérénol.

Thyréotoxicrose

Comme il réduit les manifestations périphériques de l'hyperthyroïdie sans pour autant améliorer la fonction thyroïdienne, le nadolol peut faire croire à tort que l'état des patients souffrant de thyrotoxicose s'améliore. Par conséquent, l'interruption brusque d'un traitement par le nadolol peut être suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, voire d'une crise thyrotoxique.

PRÉCAUTIONS

Le nadolol peut bloquer la bronchodilatation produite par la stimulation des récepteurs β -adrénergiques par les catécholamines endogènes ou exogènes, aussi TEVA-NADOLOL (nadolol) doit-il être utilisé avec prudence chez les patients sujets au bronchospasme non allergique (comme la bronchite chronique et l'emphysème).

TEVA-NADOLOL doit être administré avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux (en particulier chez ceux dont le diabète est labile), car les bêtabloquants adrénergiques peuvent masquer les signes et symptômes annonciateurs d'une hypoglycémie aiguë. Le blocage des récepteurs β -adrénergiques réduit également la libération d'insuline en réponse à l'hypoglycémie, raison pour laquelle il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques.

La posologie de TEVA-NADOLOL doit être ajustée au cas par cas lorsque d'autres antihypertenseurs sont administrés en concomitance (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients qui reçoivent TEVA-NADOLOL en concomitance avec des médicaments qui entraînent un appauvrissement des catécholamines (comme la réserpine ou la guanéthidine) doivent être surveillés de près, car l'action inhibitrice additionnelle du nadolol sur les catécholamines peut entraîner une réduction excessive de l'activité sympathique.

La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, et des épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées à intervalles appropriés. Comme le nadolol est excrété principalement par le rein, il peut être nécessaire de réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients qui prennent des bêtabloquants. En effet, ces derniers peuvent présenter une réaction plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes inhérents aux variations liquidiennes. L'épinéphrine doit être administrée avec prudence, car il se pourrait qu'elle n'exerce pas son action habituelle dans le traitement de l'anaphylaxie. Il est en effet possible que, d'une part, de plus fortes doses soient nécessaires pour enrayer le bronchospasme et que, d'autre part, ces mêmes doses entraînent une stimulation α -adrénergique excessive pouvant mener à une hypertension, à une bradycardie réflexe, à un bloc cardiaque et même à une potentialisation éventuelle du bronchospasme. Au lieu d'administrer de fortes doses d'épinéphrine, on peut recourir à des mesures de soutien énergiques, telles que l'administration parentérale de liquides et d'agonistes des récepteurs β , dont le salbutamol et l'isoprotérénol (pour maîtriser le bronchospasme), et la norépinéphrine (pour maîtriser l'hypotension).

Patients devant subir une chirurgie urgente ou non

La prise en charge des patients sous β -bloquants devant subir une chirurgie urgente ou non est controversé. En effet, bien que le blocage des récepteurs β -adrénergiques inhibe la capacité du cœur à répondre à des stimuli réflexes à médiation β -adrénergique, l'interruption brusque du traitement par le nadolol peut entraîner de graves complications (voir MISES EN GARDE). Certains patients recevant des bêtabloquants ont présenté une hypotension prononcée en cours d'anesthésie. On a également signalé des cas où le rétablissement et le maintien du rythme cardiaque ont été difficiles à obtenir. Par conséquent, le traitement par TEVA-NADOLOL doit être interrompu graduellement chez les patients angineux devant subir une intervention chirurgicale non urgente, conformément aux recommandations indiquées sous *Interruption*

brusque du traitement par le nadolol (voir MISES EN GARDE). Selon les données dont on dispose, après l'arrêt du traitement, les effets cliniques et physiologiques du blocage β -adrénergique auront tous disparu au bout de 5 jours.

Étant donné que le nadolol est un inhibiteur compétitif des agonistes β -adrénergiques, l'administration de doses suffisantes d'un agoniste, comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol, peut permettre, si besoin est, d'en abolir les effets en chirurgie d'urgence.

Emploi durant la grossesse ou l'allaitement

Comme les effets du nadolol n'ont pas été évalués durant la grossesse chez l'être humain, cet agent ne doit pas être administré chez les femmes enceintes. L'emploi de quelque médicament que ce soit chez les femmes en âge de procréer requiert que les bienfaits prévus soient évalués par rapport aux risques possibles. Des cas de bradycardie ainsi que d'hypoglycémie accompagnée des symptômes habituels ont été observés chez des nouveau-nés dont la mère recevait du nadolol au moment de l'accouchement.

Des effets embryotoxiques et fœtotoxiques ont été observés chez le lapin par suite de l'administration de doses de nadolol allant de 100 à 300 mg/kg, mais non chez le rat ni chez le hamster. Aucun pouvoir tératogène n'a été observé chez l'une ou l'autre de ces espèces animales.

Le nadolol traverse d'emblée le placenta chez les rates gravides. Il se retrouve également dans le lait des rates durant la lactation. Faute de données chez l'être humain cependant, l'administration du nadolol n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

Emploi chez les enfants

Il n'existe pas de données sur l'emploi du nadolol chez les enfants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus sérieux du nadolol à avoir été observés sont l'insuffisance cardiaque, le bloc AV et le bronchospasme.

Les réactions indésirables signalées le plus fréquemment sont la bradycardie grave (2 %), les étourdissements (1,5 %), la fatigue (1,5 %), l'hypotension (1 %), l'insuffisance cardiaque (0,5 %) et la sensation de froideur (1 %).

Les effets indésirables du nadolol présentés ci-dessous ont été regroupés par appareil ou système.

Appareil cardiovasculaire

Syndrome d'Adams-Stokes, fibrillation auriculaire, bloc AV, syncope, bigéminisme, bradycardie, sensation de froideur, insuffisance cardiaque, hypotension, hypotension orthostatique, infarctus du myocarde, œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque, douleur thoracique, insuffisance vasculaire périphérique, comprenant la claudication intermittente.

Appareil respiratoire

Bronchospasme, dyspnée, toux.

Système nerveux

Anxiété, étourdissements, fatigue, céphalées, insomnie, nervosité, irritabilité, cauchemars, léthargie, coups de barre, picotements dans les doigts, faiblesse et manque de stabilité, dépression, paresthésie, acouphène, troubles de l'élocution, hallucinations.

Appareil digestif

Douleur ou oppression abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, flatulence, gastrite, anorexie.

Dermatologie (voir MISES EN GARDE)

Éruptions cutanées, prurit, xérodémie.

Ophthalmologie

Conjonctivite, vue brouillée, xérophtalmie.

Effets divers

Impuissance, diminution de la libido, hyperthyroïdie, congestion nasale, xérostomie, transpiration, gain pondéral.

Épreuves de laboratoire

La valeur des paramètres suivants s'est généralement retrouvée en dehors des limites de la normale : triglycérides sériques, glucose sanguin, potassium sérique, LDH, azote uréique du sang, ASAT, ALAT.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les signes de surdosage les plus fréquents des bloqueurs β -adrénergiques sont la bradycardie, l'insuffisance cardiaque, l'hypotension, le bronchospasme et l'hypoglycémie.

Tous les cas de surdosage commandent une interruption de l'administration de TEVA-NADOLOL (nadolol) et une surveillance étroite du patient. De plus, les mesures thérapeutiques suivantes sont recommandées, si besoin est :

1. Bradycardie : Administrer de l'atropine ou un autre anticholinergique.

2. Bloc cardiaque (1^{er} ou 2^e degrés) : Administrer de l'isoprotérénol ou poser un stimulateur cardiaque transveineux.
3. Insuffisance cardiaque : Administrer le traitement classique.
4. Hypotension (selon les facteurs associés) : L'administration d'épinéphrine plutôt que d'isoprotérénol ou de norépinéphrine peut être utile, en sus de l'atropine et des digitaliques.
5. Bronchospasme : Administrer de l'aminophylline ou de l'isoprotérénol.
6. Hypoglycémie : Administrer du glucose par voie intraveineuse.

Le nadolol étant un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol, l'administration de fortes doses d'isoprotérénol devrait pouvoir contrecarrer plusieurs des effets causés par la prise d'une dose trop élevée de TEVA-NADOLOL. Cela dit, il faut pas sous-estimer non plus les complications qu'une dose excessive d'isoprotérénol peut entraîner.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On recommande d'administrer TEVA-NADOLOL (nadolol) en une seule dose quotidienne. Étant donné que la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'a pas d'effet sur la vitesse et le taux d'absorption du nadolol, TEVA-NADOLOL peut être administré sans égard aux repas.

La posologie de TEVA-NADOLOL doit toujours être ajustée en fonction des besoins personnels du patient ainsi que conformément aux lignes directrices suivantes.

Angine de poitrine

Le traitement par TEVA-NADOLOL commence par l'administration de 80 mg par jour. Si aucune réponse appropriée n'est obtenue après une semaine, la dose peut être augmentée par paliers de 80 mg à intervalles d'une semaine, jusqu'à obtention d'une réponse satisfaisante. La dose quotidienne maximale recommandée est de 240 mg. Si l'état du patient est stable avec 80 mg par jour, on peut essayer de réduire la posologie de moitié, la dose de 40 mg/jour s'étant révélée efficace dans certains cas.

L'efficacité et l'innocuité de doses supérieures à 240 mg par jour dans le traitement de l'angine de poitrine n'ont pas été évaluées.

Hypertension

Le traitement par TEVA-NADOLOL commence par l'administration de 80 mg par jour. Si aucune réponse appropriée n'est obtenue après une semaine, la dose peut être augmentée par paliers de 80 mg à intervalles d'une semaine, jusqu'à obtention d'une réponse satisfaisante. La dose quotidienne maximale recommandée est de 320 mg, mais la plupart des patients s'en tirent avec 240 mg ou moins.

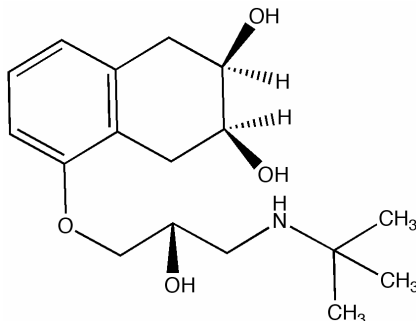
L'efficacité et l'innocuité de doses supérieures à 320 mg par jour n'ont pas encore été évaluées.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom générique : Nadolol
Dénomination systématique : (2*R*,3*S*)-5-((*S*)-3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxy)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2,3-diol

Formule développée :



Formule et masse moléculaires : C₁₇H₂₇NO₄ ; 309,40

Description : Le nadolol se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé pratiquement inodore. Il est entièrement soluble dans l'eau, l'alcool et le méthanol et se dissout légèrement dans le chloroforme.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION

- 40 mg : Comprimés biconvexes ronds de couleur blanche à blanc cassé portant la marque « **no|vo** » gravée du côté rainuré et « **40** » de l'autre. Offert en flacons de 100, 500 et 1000 comprimés.
- 80 mg : Comprimés convexes standard ronds de couleur blanche à blanc cassé portant la marque « **no|vo** » gravée du côté rainuré et « **80** » de l'autre. Offert en flacons de 100, 500 et 1000 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Pharmacocinétique

Les principaux détails concernant la pharmacocinétique du nadolol chez l'homme sont présentés sous MODE D'ACTION.

Une fois l'état d'équilibre atteint, les concentrations plasmatiques moyennes auxquelles donne lieu l'administration quotidienne de 80, 160 ou 320 mg sont respectivement d'environ 25,5 – 35,5 ng/mL, 51,7 – 74,1 ng/mL et 154,0 – 191,4 ng/mL.

Après administration intraveineuse, 70 % de la dose de nadolol est excrétée par les reins et environ 20 % est éliminée par voie gastro-intestinale, c'est-à-dire *via* la bile.

Le volume de distribution du nadolol après administration d'une dose unique intraveineuse de 2 mg chez les patients souffrant d'hypertension essentielle légère est d'environ 2 L/kg (1,4 – 3,4 L/kg).

Effets sur la fonction cardiovasculaire

Les études menées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal montrent que le nadolol a des effets antagonistes sur la stimulation des récepteurs β -adrénergiques par les catécholamines. On a aussi montré que le nadolol bloque systématiquement la tachycardie et la dépression du tonus vasculaire induites par l'isoprotérénol chez le chien et le chat anesthésiés, ainsi que chez le chien et le singe non anesthésiés.

Le nadolol ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque importante ou effet stabilisant sur la membrane (effet quinidine-like).

Le nadolol, a-t-on montré, inhibe la tachycardie induite par l'isoprotérénol ou résultant d'un effort. Une inhibition maximale de la tachycardie provoquée par l'effort a été observée 4 heures après l'administration orale d'une dose de 40, 80 ou 160 mg. Une inhibition significative durable (24 heures au moins) de l'augmentation du produit de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle provoquée par l'effort a été observée après l'administration d'une dose orale de 10 à 80 mg.

L'administration de 0,3 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de nadolol à 5 patients atteints d'hypertension essentielle et à 3 sujets en bonne santé suivant un régime alimentaire hyposodé a entraîné une diminution de l'activité rénine plasmatique au repos.

Une étude sur les effets du nadolol sur l'hémodynamie chez l'homme a montré que cet agent réduit l'index cardiaque sans modifier l'index systolique.

Selon des études menées chez le chien anesthésié ou utilisant des préparations d'oreillette du cobaye ou de muscle papillaire du chat, le nadolol, en doses nettement supérieures à celles requises pour produire un blocage β -adrénergique complet, n'entraîne qu'une dépression directe

minime du myocarde. Cependant, une diminution de la fréquence cardiaque a été observée chez le chien anesthésié lors d'autres études dans lesquelles les animaux ont reçu une perfusion intraveineuse de nadolol de 0,05 à 1 mg/kg.

Le nadolol a prolongé la période réfractaire du ventricule et a produit une dépression de la conduction dans le nœud AV chez le chien anesthésié lors d'études visant à déterminer l'effet de l'administration intraveineuse de nadolol sur l'excitabilité et la période réfractaire du tissu auriculaire et du tissu ventriculaire, ainsi que sur la vitesse de conduction dans ces tissus.

L'administration intraveineuse d'une dose de nadolol de 0,03 mg/kg a prévenu les modifications électrocardiographiques causées par l'occlusion de l'artère coronaire chez le chien anesthésié. Le nadolol a aussi prévenu l'exacerbation de ces modifications par l'isoprotérénol.

Les résultats des études menées chez l'être humain indiquent que le nadolol possède une certaine activité antiarythmique.

Une diminution significative (12 %) de la clairance moyenne du PAH (indice de l'efficacité du débit plasmatique rénal) et une diminution non significative de la clairance moyenne de l'inuline ont été observées durant une période de 4 heures chez 7 sujets ayant reçu une dose intraveineuse unique de 0,1 mg/kg de nadolol lors d'un essai mené chez 51 patients jouissant d'une fonction rénale normale.

Ont également été observées une réduction de 5 % de la tension artérielle moyenne et une diminution de 12 % de la fréquence cardiaque. Un effet antinatriurétique important a été constaté.

Des résultats semblables ont été rapportés par suite de l'administration intraveineuse de nadolol à des sujets hypertendus ainsi qu'à des personnes normales suivant un régime alimentaire hyposodé.

Effets sur la fonction respiratoire

Les études menées chez le chat anesthésié sur les effets du nadolol sur la résistance des voies respiratoires bronchiques et sur la constriction induite par l'histamine montrent que le nadolol augmente la résistance de ces voies respiratoires. Il potentialise également quelque peu l'augmentation de la résistance induite par l'histamine.

Chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'administration orale d'une dose de nadolol de 240 mg a produit une diminution de la capacité vitale (CV) et du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS).

Autres effets

L'administration d'une dose quotidienne de 160 mg de nadolol pendant 7 jours a légèrement accéléré la vitesse de disparition du glucose sérique après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez six patients souffrant d'hypertension modérée ou d'arythmies cardiaques. Le nadolol a également entraîné une diminution d'environ 30 % à 35 % de la réponse

moyenne à l'insuline une et deux heures après l'ingestion d'une charge de glucose. Le nadolol n'a eu aucun effet significatif sur la glycémie et les taux d'insuline à jeun.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce animale	Sexe	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)
Souris (CR-CD1)	M	Orale	3530 – 6200
	F	Orale	2700 – 5600
	M	Intraveineuse	60 – 67
	F	Intraveineuse	56 – 72
Rat	M/F	Orale	4280 – 5300

Chez la souris, les signes de toxicité observés habituellement moins de 5 minutes après l'administration intraveineuse ou dans les 24 heures de l'administration orale comprenaient l'ataxie et des convulsions. Chez le rat, les signes observés dans les 24 heures suivant l'administration orale comprenaient l'ataxie, des convulsions, des spasmes abdominaux et une cyanose.

La création expérimentale d'une lésion hépatique ou rénale a fait augmenter la toxicité du nadolol chez la souris.

L'administration concomitante de chlorhydrate d'hydralazine, d'hydrochlorothiazide, de digoxine, de furosémide, de noréthindrone/mestronne, de sulfate de quinidine, de nitroglycérine, de méthyldopa ou de carbonate de lithium n'a pas potentialisé la toxicité aiguë du nadolol (le nadolol a été administré en doses graduées, en concomitance avec une dose sublétales de chacun de ces produits). Une toxicité additive aiguë (diminution significative de la DL₅₀ du nadolol) a cependant été observée avec le furosémide, le sulfate de quinidine et le chlorhydrate d'hydralazine. La méthyldopa a semble-t-il fait diminuer la toxicité aiguë du nadolol.

Toxicité subaiguë

Chien

Des groupes de beagles comprenant deux mâles et deux femelles chacun ont reçu pendant un mois des doses quotidiennes totales de nadolol de 0, 1,25, 3,75 ou 12,5 mg/kg de nadolol, administrées en doses fractionnées deux fois par jour sous forme de solution à 0,5 % tamponnée avec du phosphate de sodium. La seule manifestation associée au médicament a été la bradycardie, effet qui a été observé pendant toute la période posologique, chez tous les chiens traités.

Singe

Une étude de 12 semaines sur les effets du nadolol (en suspension dans de la gélose) administré par gavage oral a été menée chez des singes rhésus au nombre de deux mâles et de une femelle par groupe. Le médicament a été administré deux fois par jour, la dose quotidienne totale s'élevant à 0, 25, 75 et 250 mg/kg. Les manifestations associées au médicament, toutes observées chez un seul animal ayant reçu la dose élevée, comprenaient une diminution du gain pondéral et une perte d'appétit ainsi qu'une légère diminution des paramètres érythrocytaires et une hausse de la numération leucocytaire. Une très légère amylose focale (primitive) a été observée dans un petit nombre de corpuscules spléniques chez la seule femelle de ce groupe, de même qu'une légère hépatite granulomateuse focale. Aucune des modifications macroscopiques ou histopathologiques n'a été considérée comme attribuable au nadolol.

Toxicité chronique

Souris

Deux études d'une durée de 2 ans ont été menées chez la souris Charles River CD-1, dans lesquelles le nadolol a été administré par voie alimentaire pendant 18 mois à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour. Étude pilote expérimentale, la première n'a été menée que chez des femelles et ne comprenaient qu'un seul niveau posologique. Environ 50 % des animaux traités et des animaux témoins de cette étude ont survécu pendant la totalité des deux ans de l'étude. Dans la deuxième étude, trois niveaux posologiques ont été utilisés et le médicament a été administré aux femelles comme aux mâles. Bien que le nombre d'animaux encore en vie à la fin de l'étude fût plutôt faible en raison des multiples sacrifices ayant été effectués à divers intervalles, plus de 57 % des 120 mâles et femelles combinés dans l'un ou l'autre des groupes posologiques au départ ont survécu pendant au moins 18 mois.

Exception faite d'une diminution de 9 % du gain pondéral à la fin des 18 mois chez les animaux traités par rapport aux témoins, le nadolol a été bien toléré dans les deux études et aucun signe de pouvoir tumorigène n'a été observé.

Rat

Deux études de 2 ans ont également été menées chez le rat Charles River CD. Le nadolol a été administré à même l'alimentation pendant 18 mois. Étude pilote expérimentale, la première n'a été menée que chez un groupe de mâles qui ont reçu des doses quotidiennes moyennes estimées de 230, 490 et 670 mg/kg pendant une semaine dans chaque cas, de 975 et 1250 mg/kg pendant deux semaines dans chaque cas, de 1550 mg/kg pendant environ 37 semaines et de 1000 mg/kg pendant environ 34 semaines. Dix animaux traités sur cinquante et cinq témoins sur vingt-cinq ont été sacrifiés après onze mois. Au bout de deux ans, 31 rats traités et 13 rats témoins étaient en vie. Dans la deuxième étude, trois niveaux posologiques ont été administrés aux mâles comme aux femelles, le plus élevé étant de 1000 mg/kg/jour. Malgré les multiples sacrifices ayant été effectués à divers intervalles, au moins 45 % des 60 mâles et 60 femelles dans l'un ou l'autre des groupes posologiques au départ ont survécu jusqu'à la fin de l'étude.

Les effets indésirables du nadolol (observés dans les études menées chez la souris et dans celles menées chez le rat) se sont limités à une diminution du poids corporel par rapport aux témoins (réduction de plus de 10 % au bout de 18 mois dans les groupes sous posologie élevée) et à des

selles molles. Tous ces effets étaient dose-dépendants et ont diminué ou ont disparu après la fin du traitement. Une augmentation de la fréquence d'hyperplasie focale (légère ou très légère) de la médullosurrénale a été observée chez les mâles et les femelles de l'étude standard de 2 ans, la fréquence observée à 1000 mg/kg/jour étant nettement plus élevée chez les animaux traités que chez les animaux témoins. Cette manifestation n'a pas été considérée comme étant liée au traitement et n'a pas été observée dans l'étude pilote. Aucun signe de pouvoir tumorigène n'a été observé.

Chiens

Dans une autre étude menée chez le beagle, des groupes de 4 mâles et de 4 femelles ont reçu pendant 1 an des doses quotidiennes de 0, 24, 60 ou 150 mg/kg de nadolol administrées par le biais de leur alimentation sous forme de suspension dans de la gélose. Un mâle et une femelle par groupe ont été sacrifiés après 6 mois, 2 mâles et 2 femelles ont été sacrifiés après 12 mois, et le reste des animaux ont été sacrifiés après une période de sevrage de 3 semaines. Les observations associées au médicament comprenaient une perte de poids modérée durant les 4 premiers mois chez deux chiens ayant reçu la dose élevée (lesquels ont regagné le poids perdu au bout de la 32^e semaine), une diminution temporaire de la consommation de nourriture chez 4 chiens dans chacun des groupes à posologie intermédiaire et à posologie élevée (suffisante pour abaisser l'apport calculé de médicament à 140 et 56 mg/kg dans les groupes à dose élevée et à dose intermédiaire respectivement), une diminution de la fréquence cardiaque dans tous les groupes ayant reçu le nadolol, et une diminution légère ou modérée de la tolérance à une charge glucidique administrée par voie IV, associée à une diminution de la réponse à l'insuline (la tolérance au glucose et la fréquence cardiaque sont retournées à la normale après la fin de la période d'administration du médicament).

Pouvoir carcinogène

Trois groupes de rats Charles River CD/Sprague Dawley comprenant 60 mâles et 60 femelles chacun ont reçu du nadolol par voie alimentaire pendant 18 mois, à raison de 160, 400 ou 1000 mg/kg/jour. Dans une étude semblable, du nadolol a été administré par le biais de l'alimentation à trois groupes de souris Charles River CD-1 comprenant chacun 60 mâles et 60 femelles, qui ont reçu des doses de 80, 200 ou 500 mg/kg/jour pendant 18 mois. Dans ces conditions, le nadolol n'a pas eu d'incidence sur le développement de tumeurs.

Études sur la reproduction

Dans le cadre d'études sur la fécondité menées chez le rat, des doses de 100 ou 300 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale à des mâles pendant 10 semaines, et à des femelles pendant deux semaines avant l'accouplement. La moitié des femelles ont reçu le nadolol jusqu'au 13^e ou au 14^e jour de la gestation et les autres, pendant toute la gestation et jusqu'au 21^e jour de l'allaitement. Le nadolol n'a affecté ni la gestation, ni la viabilité des nouveau-nés à la naissance et au jour 4.

Pouvoir tératogène

L'administration orale de doses de nadolol de 100 ou 300 mg/kg à des rates et des hamsters gravides n'a pas affecté le développement fœtal et n'a pas induit de malformations congénitales chez les petits.

L'administration orale de doses quotidiennes de nadolol de 100 ou 300 mg/kg à des lapines Small Russian du 6^e au 18^e jour de la gestation a eu des effets embryotoxiques et fœtotoxiques. Des effets semblables ont été observés chez le lapin blanc New Zealand avec l'administration orale de doses quotidiennes de 100 mg/kg du 7^e au 18^e jour de la gestation, mais non chez l'espèce Small Russian aux doses de 25 ou 50 mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Devlin RG, Duchin KL, Fleiss PM. Nadolol in human serum and breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:393-6.
2. Dreyfuss J, Griffith DL, Singhvi SM, Shaw JM, Ross JJ, Vukovich RA, Willard DA. Pharmacokinetics of nadolol, a beta-receptor antagonist administration of therapeutic single- and multiple-dosage regimens. *J Clin Pharmacol* 1979; 19:712-20.
3. Dreyfuss J, Shaw JM, Miller TJ. Nadolol: placental transfer and excretion in the milk of rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 39:275-82.
4. Frishman W. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 9. Nadolol: A new long-acting beta-adrenoceptor blocking drug. *Am Heart J* 1980; 99:124-8.
5. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Nadolol: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs* 1980; 20:1-23.
6. Ichihara K, Abiko Y. Effect of nadolol, a β -adrenoceptor blocking agent, on myocardial metabolism in the dog ischaemic heart. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39:604-8.
7. Lee RJ, Evans DB, Baky SH, Laffan RJ. Pharmacology of nadolol (SQ 11725), a β -adrenergic antagonist lacking direct myocardial depression. *Eur J Pharmacol* 1975; 33:371-82.
8. McKinstry DN, Vukovich RA, Willard DA. Effects of beta-adrenergic blockade with nadolol and propranolol on glucose and lipid metabolism in man. *Clin Res* 1977; 25:548A.
9. Morganroth J, Duchin KL. Effectiveness of low- dose nadolol for ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 58:273-8.
10. Sibley PL, Keim GR, Kulesza JS, Murphy 8F, Myhre JL, Parish HM, Yoon YH, Zaidi IH. Preclinical toxicologic evaluation of nadolol, a new β -adrenergic antagonist. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 44:379-89.
11. Turner GG, Nelson RR, Nordstrom LA, Diefenthal HC, Gobel FL. Comparative effect of nadolol and propranolol on exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Br Heart J* 1978; 40:1361-70.
12. Valvo E, Gammara L, Bedogna V, Cavaggioni M, Tonon M, Lupo A, Loschiavo C, Tessitore N, Oldrizzi L, Rugiu G, Maschio G. Effects of nadolol on systemic and renal hemodynamics in patients with renoparenchymal hypertension and various degrees of renal function. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24:202-6.

13. Wilkinson R, Burr WA. A comparison of propranolol and nadolol pharmacokinetics and clinical effects in thyrotoxicosis. *Am Heart J* 1984; 108:1160-6.
14. Wilson AL, Matzke GR. The treatment of hypertension in pregnancy. *Drug Intell Clin Pharm* 1981; 15:21-6.
15. United States FDA Summary Basis for Approval Documents for Nadolol. NDA 18-063 and 18-064, December 10, 1979.
16. AHFS Drug Information 1987. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda, MD, U.S.A. 1987; 743-6.
17. Étude à deux traitements sur la biodisponibilité d'une dose unique de nadolol administrée sous forme de comprimés Nadolol à 80 mg chez des volontaires sains de sexe masculin. Août 1992.