

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}APO-PINDOL
(comprimés de pindolol USP)
Comprimés de 5, 10 et 15 mg

Antihypertenseur / Antiangineux

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

DATE DE RÉVISION :
12 octobre 2018

Numéro de contrôle : 219137

NOM DU MÉDICAMENT

PrAPO-PINDOL

(comprimés de pindolol USP)

Comprimés de 5, 10 et 15 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur / Antiangineux

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

APO-PINDOL (pindolol) est un agent bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques possédant aussi une activité agoniste partielle (activité sympathomimétique intrinsèque – ASI). Il est utilisé dans le traitement de l'hypertension et (ou) comme prophylaxie de l'angine de poitrine.

Hypertension :

Le mécanisme de ses effets antihypertensifs est encore mal connu. Parmi les effets susceptibles de contribuer à cet effet, on compte :

- (a) Une action compétitive sur la tachycardie induite par les catécholamines, qui s'exerce au niveau des sites bêta-récepteurs du cœur, diminuant ainsi le débit cardiaque;
- (b) la diminution de la résistance périphérique totale;
- (c) l'inhibition des centres vasomoteurs;
- (d) l'inhibition de la libération de rénine par les reins.

Angine de poitrine

Le mécanisme de l'effet antiangineux du pindolol n'a pas encore été totalement élucidé. Le pindolol est en mesure de réduire les besoins en oxygène du myocarde de n'importe quel niveau d'effort en bloquant l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression systolique et de la rapidité et de la force de contraction du myocarde induite par une décharge de catécholamines. Toutefois, les facteurs suivants peuvent accroître la consommation d'oxygène : augmentation de la longueur des fibres du ventricule gauche, pression télédiastolique et volume d'éjection systolique. Lorsque l'effet global du pindolol est bénéfique dans l'angine de poitrine, il se manifeste à l'effort et lors d'un stress en retardant l'apparition de la douleur angineuse et en diminuant la fréquence et l'intensité des crises d'angor.

Chez l'homme, le pindolol administré par voie orale est rapidement et presque totalement absorbé ($\geq 95\%$) dans le tube digestif. Après l'administration du pindolol par voie orale, sa biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 87 à 92 %. Des concentrations plasmatiques de 10 à 30 ng/mL sont associées à l'efficacité thérapeutique. Après l'administration d'une dose unique de 5 mg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne du pindolol s'établissait à $33,1 \pm 5,2$ ng/mL (T_{max} : 1 à 2 heures). L'élimination du pindolol est indépendante de la dose. La demi-vie d'élimination d'APO-PINDOL est de 3 à 4 heures, et la clairance générale du médicament se situe entre 400 et 500 mL/min. La liaison du pindolol aux protéines plasmatiques est d'environ 40 %. Le pindolol diffuse rapidement et largement dans tout l'organisme, son

volume de distribution moyen se chiffrant entre 2 à 3 L/kg. De façon générale, la cinétique d'élimination a été décrite comme suivant une fonction mono-exponentielle qui s'opère selon un modèle monocompartimental.

Le pindolol est partiellement métabolisé dans le foie, et environ 30 à 40 % de la dose orale est éliminée sous forme inchangée dans les urines. Les 60 à 70 % restants sont transformés par le foie en métabolites inactifs, soit l'hydroxylate, qui est excrété par les reins et le foie sous forme de glucuronides et de sulfate éthéré. Les métabolites polaires inactifs ont une demi-vie d'élimination de 8 heures. La fraction éliminée dans la bile est d'environ 6 à 8 %.

On retrouve 80 % de la dose orale dans les urines 24 heures après son administration.

Une étude de biodisponibilité a été réalisée auprès de volontaires en bonne santé afin de mesurer et de comparer la vitesse et l'ampleur d'absorption du médicament suivant la prise d'une seule dose par voie orale de Visken à 10 mg ou d'APO-PINDOL à 10 mg. Les résultats sont résumés ci-dessous :

	Visken à 10 mg	APO-PINDOL à 10 mg	Différence (%)
ASC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)	325,0	301,4	-7,3
C _{max} (ng/mL)	51,79	49,58	-4,3
T _{max}	1,34	1,22	-9,0
T _{1/2} (h)	3,9	3,9	+0,0

Le pic des concentrations plasmatiques a été observé entre 0,5 et 3 heures.

INDICATIONS

A) Hypertension

APO-PINDOL (pindolol) est indiqué dans le traitement de l'hypertension légère à modérée. Le pindolol est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec les diurétiques thiazidiques. Il peut, cependant, être administré seul comme traitement initial chez les patients qui, de l'avis du médecin, doivent recevoir pour commencer un bêtabloquant plutôt qu'un diurétique.

L'association d'pindolol à un diurétique et à un vasodilatateur périphérique s'est avérée compatible et, en général, s'est montrée plus efficace que le pindolol employé seul. Une expérience limitée sur son association avec d'autres antihypertenseurs, y compris le méthylidopa, n'a pas mis en évidence d'incompatibilité entre ces produits et pindolol.

APO-PINDOL n'est pas recommandé dans le traitement d'urgence des crises hypertensives.

B) Prophylaxie de l'angine de poitrine

APO-PINDOL (pindolol) est indiqué dans le traitement prophylactique de l'angine de poitrine.

CONTRE-INDICATIONS

APO-PINDOL (pindolol) ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants

duproduit. Pour obtenir la liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ;

- Patients présentant un bronchospasme, y compris l'asthme bronchique ou la bronchopneumopathie chronique grave (voir PRÉCAUTIONS) ;
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE) ;
- Patients présentant une insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire ;
- Patients atteints d'angor de Prinzmetal (variante angine de poitrine)
- Patients atteints de bradycardie sinusale (< 45 à 50 battements/minute) ;
- Patients présentant un choc cardiogénique ;
- Patients présentant un bloc auriculoventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré ;
- Patients atteints d'une maladie du sinus ;
- Patients présentant des troubles graves de la circulation artérielle périphérique ;
- Patients présentant un phéochromocytome non traité ;
- Patients subissant une anesthésie avec des agents qui provoquent une dépression du myocarde, p. ex. de l'éther.

MISES EN GARDE

A) Insuffisance cardiaque :

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre APO-PINDOL (pindolol) à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. En effet, la stimulation sympathique joue un rôle vital dans le maintien de la fonction circulatoire dans l'insuffisance cardiaque et son inhibition par blocage des récepteurs bêta-adrénergiques comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité myocardique et de déclencher ainsi de l'insuffisance cardiaque. Le pindolol peut diminuer sans l'abolir l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Cependant, l'action inotrope positive de la digitale peut être diminuée par l'effet inotrope négatif du pindolol lorsque ces deux médicaments sont administrés de façon concomitante. Les effets dépresseurs des bêtabloquants et de la digitale sur la conduction AV sont additifs. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression prolongée du myocarde peut, dans certains cas, aboutir à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès les premiers signes d'insuffisance cardiaque menaçante, digitaliser suffisamment les patients ou leur administrer un diurétique, ou les deux, en surveillant leur réaction de très près. Si, en dépit d'une digitalisation suffisante et de l'administration d'un diurétique, l'insuffisance cardiaque aiguë se poursuit, le traitement par le APO-PINDOL doit être immédiatement interrompu.

B) Arrêt brusque du traitement par le APO-PINDOL :

Il faut prévenir les patients atteints d'angine de poitrine de ne pas arrêter brusquement leur traitement par le APO-PINDOL, car il a été signalé qu'une aggravation de l'angine de poitrine et un infarctus du myocarde ou des arythmies ventriculaires peuvent se manifester chez les angineux à la suite d'une interruption brusque d'un traitement par les bêtabloquants. Ces deux dernières complications peuvent apparaître avec ou sans aggravation préalable de l'angine de poitrine. En conséquence, lorsqu'on envisage d'arrêter le traitement par APO-PINDOL chez des angineux, on doit réduire progressivement la dose, tout en respectant la fréquence des prises, sur une période de deux semaines environ, et surveiller étroitement le patient. Dans les cas plus urgents, le traitement par le APO-PINDOL doit être arrêté, par paliers, et sous surveillance médicale encore plus rigoureuse.

Si l'angine de poitrine s'aggrave, ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, il faut reprendre le traitement par le APO-PINDOL sans délai et de le poursuivre au moins pendant un certain temps.

- C) Diverses éruptions cutanées et de la xérophtalmie ont été signalées lors de l'administration de bêtabloquants, y compris le pindolol. Un syndrome grave (oculo-muco-cutané), dont les signes consistent en conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otite, sérite sclérosante, s'est manifesté lors de l'utilisation chronique d'un bloquant bêta-adrénergique (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec le pindolol. Cependant, les médecins ne doivent pas oublier la possibilité de telles réactions qui exigent l'arrêt du traitement. Il pourrait être recommandé de changer d'agent thérapeutique.
- D) Une bradycardie sinusale due à un reste d'activité vagale non inhibée par le blocage des récepteurs bêta₁-peut se manifester au cours du traitement par APO-PINDOL. Toutefois, en raison de son activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), le pindolol cause moins de bradycardie au repos que d'autres inhibiteurs bêta-adrénergiques. En cas de bradycardie excessive, il faut réduire la posologie du APO-PINDOL.
- E) Chez les patients atteints de thyrotoxicose, la possibilité d'un effet nocif dû à l'administration à long terme du pindolol n'a pas été évaluée de façon appropriée. Le blocage-bêta peut masquer les signes cliniques de l'hyperthyroïdie ou de ses complications et donner une fausse impression d'amélioration. En conséquence, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne. La suppression brusque du APO-PINDOL peut donc être suivie d'une aggravation des symptômes de l'hyperthyroïdie, et même donner lieu à une crise thyroïdienne aiguë.

F) Administration concomitante d'inhibiteurs calciques :

Il ne faut pas administrer de vérapamil par voie intraveineuse chez un patient qui reçoit déjà APO-PINDOL en raison des risques d'arrêt cardiaque qui y sont associés.

Les inhibiteurs calciques oraux (vérapamil ou diltiazem) ne doivent pas être administrés aux patients qui reçoivent un bêtabloquant car les effets dépresseurs sur la contractilité myocardique, la fréquence cardiaque et la conduction AV peuvent être additifs. Toutefois, dans des cas exceptionnels, lorsque selon l'avis du médecin une administration concomitante est jugée essentielle, celle-ci doit être instaurée progressivement, en milieu hospitalier et sous surveillance médicale étroite. En cas de traitement concomitant, une surveillance étroite des signes vitaux et de l'état clinique doit être effectuée et la nécessité d'un traitement concomitant continu doit être évaluée périodiquement.

Le vérapamil et le diltiazem ne protègent pas contre les dangers d'un arrêt brusque des bêtabloquants et cet arrêt doit se faire par la diminution progressive de la dose de bêtabloquant. L'inhibiteur calcique peut ensuite être instauré à la dose habituelle.

- G) **Psoriasis** : Comme les bêtabloquants peuvent aggraver le psoriasis, APO-PINDOL ne doit être prescrit aux porteurs d'antécédents psoriasiques qu'après avoir soigneusement pris en compte les bienfaits et les risques associés à son emploi.

PRÉCAUTIONS

- A) Le pindolol doit aussi être employé avec précaution chez les patients prédisposés aux bronchospasmes non allergiques (ex. : bronchite chronique, emphysème) puisque APO-PINDOL (pindolol) peut inhiber la bronchodilatation provoquée par la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques par les catécholamines endogènes et exogènes.
- B) Administrer le APO-PINDOL avec prudence aux patients atteints de rhinite allergique qui sont prédisposés aux bronchospasmes.

Il peut s'avérer plus difficile de traiter les patients souffrant d'une réaction allergique à qui on administre des bêtabloquants.

Chez ces derniers, la réaction peut être plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes reliés aux changements hydriques. Administrer l'adrénaline avec prudence puisqu'elle peut ne pas produire ses effets habituels lors du traitement de l'anaphylaxie. D'une part, il peut être nécessaire d'administrer de fortes doses d'adrénaline pour vaincre le bronchospasme, tandis que d'autre part, ces doses mêmes peuvent être reliées à une stimulation alpha-adrénergique excessive donnant lieu à de l'hypertension, à de la bradycardie réflexe et à un bloc cardiaque ainsi qu'une potentialisation possible du bronchospasme. On peut envisager comme solution de rechange d'utiliser des mesures de soutien rigoureuses telles que des liquides et des bêta-agonistes y compris le salbutamol par voie parentérale ou l'isoprotérénol pour vaincre le bronchospasme, et la noradrénaline pour corriger l'hypotension.

- C) La prudence est de rigueur chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée et chez les diabétiques (particulièrement ceux atteints de diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques sont susceptibles de cacher les signes avant-coureurs (p. ex., palpitations, tachycardie, tremblements) d'hypoglycémie aiguë, mais la transpiration n'est pas inhibée. L'emploi concomitant de bêtabloquants et d'antidiabétiques doit toujours être surveillé afin de s'assurer que le diabète continue d'être bien équilibré.
- D) La posologie du APO-PINDOL doit être adaptée à chaque cas particulier lorsqu'il est administré en concomitance d'autres antihypertenseurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- E) Il faut surveiller de près les patients qui reçoivent des médicaments connus pour provoquer la déplétion des catécholamines tels que la réserpine et la guanéthidine, puisque l'effet inhibiteur du pindolol sur les récepteurs bêta-adrénergiques vient s'ajouter à celui des autres médicaments et pourrait provoquer une diminution excessive de l'activité sympathique. Il ne faut pas associer le APO-PINDOL à d'autres bêtabloquants.
- F) Des examens de laboratoire appropriés doivent être effectués à intervalles réguliers pendant le traitement de longue durée.
- G) Le traitement des patients soignés par des bêtabloquants devant subir une intervention chirurgicale d'urgence ou élective est encore sujet à controverse. Bien que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la capacité du cœur à réagir aux stimulations d'origine bêta-adrénergique, l'arrêt brusque du traitement par le APO-PINDOL peut être suivi de complications graves (voir MISES EN GARDE).

Certains patients traités par des bêtabloquants ont été sujets à une hypotension grave et prolongée au cours de l'anesthésie. Des difficultés lors de la relance cardiaque et du maintien des battements ont également été signalées.

Pour toutes ces raisons, chez les patients souffrant d'angine de poitrine et devant subir une intervention chirurgicale électorale, le APO-PINDOL devra être interrompu progressivement, selon les mêmes recommandations figurant au chapitre Arrêt brusque du traitement par le pindolol (voir MISES EN GARDE). Selon les données actuelles, tous les effets cliniques et physiologiques du blocage bêta-adrénergique disparaissent 48 heures après l'arrêt du médicament.

Intervention chirurgicale d'urgence : puisque le pindolol est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être, au besoin, contrés par des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol ou le lévartérénol.

- H) **Insuffisance rénale ou hépatique** : Les bêtabloquants doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Un dysfonctionnement rénal n'affecte que légèrement la clairance d'APO-PINDOL, mais une insuffisance hépatique peut augmenter les taux sanguins d'APO-PINDOL de façon importante.

Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave, une détérioration accrue de la fonction rénale n'a que rarement été observée au cours du traitement par le pindolol.

- I) **Réaction anaphylactique** : Des réactions anaphylactiques déclenchées par d'autres agents peuvent être particulièrement graves chez les patients qui prennent des bêtabloquants, surtout des bêtabloquants non sélectifs, et elles pourraient s'avérer résistantes aux doses habituelles d'adrénaline. Dans la mesure du possible, l'emploi des bêtabloquants devrait être évité chez les patients exposés à un risque accru d'anaphylaxie.
- J) **Phéochromocytome** : Si un bêtabloquant est administré chez un patient atteint de phéochromocytome, un alphabloquant doit toujours être administré en concomitance (voir CONTRE-INDICATIONS).
- K) **Administration au cours de la grossesse** : Puisque le pindolol n'a pas été étudié dans la grossesse, il ne doit pas être administré à la femme enceinte. L'emploi de tout médicament chez la femme en âge de procréer exige que le médecin pèse les avantages prévus et les risques éventuels. Le pindolol traverse la barrière placentaire.
- L) **Utilisation chez les mères qui allaitent** : Le pindolol passe dans le lait en petites quantités.
- M) **Fertilité** : Administré chez le rat à une dose de 10 mg/kg, qui est 17 fois supérieure à la dose recommandée chez l'être humain, APO-PINDOL (pindolol) n'a entraîné aucun effet délétère sur la fertilité ou la capacité de reproduction. À des doses de 30 mg/kg et plus, on a observé que les rates traitées s'accouplaient moins fréquemment que les animaux non traités. Il faut cependant tenir compte du fait que les effets observés chez l'animal ne sont pas toujours prédictifs de la réponse chez l'être humain (voir TOXICOLOGIE).

- N) **Usage pédiatrique** : Comme le pindolol n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants, son emploi n'est pas indiqué dans cette population.
- O) **Usage chez la personne âgée** : Il n'existe aucune donnée permettant d'affirmer que la posologie doit être modifiée chez la personne âgée. Cependant, la prudence est de mise. Une diminution excessive de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peut limiter l'apport sanguin aux organes vitaux.
- P) Puisque des étourdissements ou de la fatigue peuvent se manifester au début du traitement par des bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques, les patients devant conduire des automobiles ou utiliser des machines doivent être prudents jusqu'à ce que leur réponse individuelle ait été définie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Appareil cardiovasculaire

De l'insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE) et une bradycardie grave (voir Mises en garde) peuvent se manifester. Des syncopes, une sensation ébrieuse et une hypotension orthostatique sont possibles. Allongement de l'intervalle PR, bloc auriculoventriculaire (AV) du 2e degré, palpitations, douleurs précordiales, froideur des extrémités, syndrome de Raynaud, claudication, bouffées de chaleur et, très rarement, arythmie et insuffisance coronarienne peuvent aussi se manifester.

Systeme nerveux central

Insomnie, cauchemars, rêves d'apparence réelle, fatigue, somnolence, faiblesse, étourdissements, vertiges, bourdonnements d'oreilles, céphalées, dépression mentale, nervosité. Rarement, les réactions suivantes ont été signalées : agressivité, troubles moteurs, confusion.

Appareil gastro-intestinal

Diarrhée, constipation, flatulence, pyrosis, nausées et vomissements, douleurs abdominales et sécheresse de la bouche.

Appareil respiratoire

Dyspnée ou respiration d'asthmatique, bronchospasme.

Allergie, appareil cutané (voir Mises en garde)

Exanthème, transpiration, prurit, éruptions psoriasiformes.

Ophthalmique

Démangeaisons, brûlures, sensation de grattage, sécheresse.

Divers

Crampes musculaires, stimulation de l'appétit, gain de poids, fréquence urinaire plus élevée.

Examens de laboratoire

En de rares occasions, les changements suivants ont été observés : élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la LDH et de l'acide urique plasmatique et diminution de la bilirubine.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants sont, dans la plupart des cas, légers et passagers et n'entraînent que rarement l'interruption du traitement par le pindolol (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Les effets indésirables énumérés ci-dessous (tableau 1) ont été observés après la mise en marché d'APO-PINDOL. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence avec précision, qui est pour cette raison classée comme « inconnue ». Les effets indésirables sont catégorisés d'après MedDRA, par système, appareil ou organe touché. Au sein de chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables du médicament (fréquence inconnue)

Psychiatrie

Troubles du sommeil, dépression, hallucinations

Système nerveux

Tremblements, étourdissements, céphalées

Cœur

Bradycardie, troubles de la conduction, insuffisance cardiaque

Vaisseaux

Hypotension, symptômes évoquant des troubles vasculaires périphériques (froideur des extrémités), symptômes évoquant un syndrome de Raynaud

Poumons, thorax et médiastin

Bronchospasme, dyspnée

Appareil digestif

Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale et diarrhée)

Peau et tissu sous-cutané

Réaction cutanée, hyperhidrose, aggravation du psoriasis

Appareil locomoteur et tissu conjonctif

Crampes musculaires

Organisme entier et point d'administration

Fatigue

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Produit	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	C, T	L'association avec un agent de cette classe de médicaments peut augmenter le risque d'hypotension, d'orthostasie, de bradycardie et d'insuffisance cardiaque entraîné par une baisse excessive de l'activité des nerfs sympathiques. En théorie, une hypertension possiblement importante pourrait également survenir dans les 14 jours qui suivent l'arrêt du traitement par un IMAO.	Les IMAO peuvent potentialiser l'effet pharmacologique des bêtabloquants, que l'on croit exercer une action compétitive sur les catécholamines des neurones cardiaques et d'autres neurones adrénergiques périphériques. Leur emploi en concomitance avec un bêtabloquant est déconseillé.
Antidiabétiques	T	Les bêtabloquants peuvent nuire à la réponse hémodynamique habituelle consécutive à l'hyperglycémie et entraîner une hausse de la tension artérielle associée à une bradycardie grave.	Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques réduit la libération de l'insuline consécutive à l'hyperglycémie. Il peut donc être nécessaire de modifier la dose de l'antidiabétique. L'emploi des bêtabloquants doit être évité chez

			les patients dont le diabète n'est pas équilibré (patients qui présentent des fluctuations importantes et imprévisibles de la glycémie ou chez qui l'équilibre glycémique est difficilement atteint) et qui sont sujets aux épisodes d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).
Inhibiteurs calciques (p. ex. vérapamil, diltiazem)	ÉC (Carruthers, 1991)	En raison d'un effet possible sur la conduction et la contractilité cardiaques, il faut éviter d'administrer les inhibiteurs calciques par voie intraveineuse. S'il est jugé absolument nécessaire, le traitement par voie orale doit faire l'objet d'une surveillance étroite, particulièrement lorsque le bêtabloquant est associé à un inhibiteur calcique de type vérapamil.	À utiliser avec beaucoup de prudence en association avec d'autres inhibiteurs calciques, particulièrement le chlorhydrate de diltiazem et le maléate de diltiazem. La prudence est de mise lors de l'association d'inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (vérapamil et diltiazem) et de bêtabloquants car des effets additifs sur la contractilité myocardique, la fréquence cardiaque, la conduction AV ou la tension artérielle (p. ex. bradycardie marquée, arrêt sinusal et insuffisance cardiaque) ont été observés. Une surveillance médicale étroite et une surveillance ECG, particulièrement au début du traitement, est recommandée (voir MISES EN GARDE). Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente, la survenue d'une chute marquée de la tension artérielle et d'une insuffisance cardiaque est possible lors de l'administration concomitante du pindolol et d'un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines, tel que la nifédipine.
Alphabloquants	T	L'effet antihypertenseur des alphabloquants tels que la guanéthidine, la béthanidine, la réserpine, la méthyl dopa ou la clonidine peut être potentialisé par les bêtabloquants et ainsi causer une hypotension orthostatique.	Lors de l'arrêt du traitement chez les patients sous bêtabloquant et clonidine administrés en concomitance, la prise du bêtabloquant doit être cessée graduellement plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine, pour réduire le risque de crise hypertensive causée par le retrait de la clonidine (effet rebond). Une surveillance de la tension artérielle est recommandée au cours du sevrage.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	L'administration concomitante d'AINS, notamment les inhibiteurs de la COX-2, et d'un bêtabloquant peut diminuer l'effet antihypertenseur de ce dernier, possiblement en raison de l'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines et de la rétention sodique et liquidienne causées par les AINS.	Les effets antihypertenseurs des bêtabloquants peuvent être diminués par les AINS, ce qui peut entraîner une hypertension non maîtrisée. La surveillance est de rigueur.
Phénothiazines	ÉC	Il a été signalé que l'administration concomitante de pindolol et de thioridazine entraîne une augmentation modérée des taux sériques de thioridazine et de deux de ses métabolites, ainsi que des taux sériques de pindolol supérieurs à ceux attendus.	L'emploi concomitant de bêtabloquants et de phénothiazines entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des deux agents pouvant se solder par l'apparition d'une hypotension, d'une tachycardie ventriculaire et d'une rétinopathie pigmentaire. La surveillance est de rigueur.
Sympathomimétiques	T	L'administration concomitante de sympathomimétiques tels que l'adrénaline, la noradrénaline, l'isoprénaline, l'éphédrine, la phényléphrine, la phénylpropanolamine ou les dérivés xanthiques et d'un bêtabloquant non sélectif peut augmenter la réaction vasopressive et provoquer une hypertension grave en raison d'effets antagonistes.	Le pindolol peut s'opposer aux effets des sympathomimétiques et des dérivés xanthiques et ainsi donner lieu à une hypertension grave. La surveillance est de rigueur.
Anesthésiques	ÉC	Administrés ensemble, les bêtabloquants et certains anesthésiques peuvent avoir un effet cardiopresseur additif et entraîner une hypotension grave et prolongée (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).	Il vaut mieux éviter d'administrer des anesthésiques dépresseurs du myocarde, comme le cyclopropane et le trichloréthylène.
Antiarythmiques	ÉC	L'administration concomitante de bêtabloquants avec des antiarythmiques de	Bien que cet effet additif soit faible, la possibilité d'interactions entre les antiarythmiques et le

		classe I tels que le disopyramide, la tocainide, la flécaïnide ou l'amiodarone potentialise l'effet sur le temps de conduction auriculaire et provoque un effet inotrope négatif qui peut entraîner une dépression myocardique, une insuffisance cardiaque, une hypotension, une bradycardie, un bloc auriculo-ventriculaire et une asystole.	pindolol ne peut être éliminée. La surveillance est de rigueur.
Glucosides digitaliques	T	Administrés ensemble, les bêtabloquants et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet dépresseur additif sur la conduction myocardique, en particulier dans le nœud auriculo-ventriculaire.	Comme l'administration concomitante de glucosides digitaliques peut provoquer une bradycardie grave ou un bloc cardiaque, celle-ci doit être évitée.
Alcaloïdes de l'ergot	T	L'administration de bêtabloquants en concomitance avec des alcaloïdes de l'ergot peut accroître l'effet vasoconstricteur de ces derniers.	L'administration de bêtabloquants en concomitance avec des alcaloïdes de l'ergot peut accroître la vasoconstriction, qui entraîne une hypertension.
Cimétidine	ÉC	La cimétidine est un inhibiteur modéré de nombreux enzymes du cytochrome P450, notamment CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2E1, CYP2C9 et CYP1A2. L'administration concomitante de la cimétidine et du pindolol inhibe le métabolisme hépatique de ce dernier et provoque une augmentation de ses concentrations plasmatiques, qui peut causer une hypotension.	La surveillance est de rigueur.
Fingolimod	ÉC	Bradycardie	L'utilisation concomitante de fingolimod avec des β-bloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandée. Lorsqu'une telle administration concomitante est jugée nécessaire, une surveillance appropriée au début du traitement, c'est-à-dire au moins une surveillance pendant la nuit, est recommandée.

Légende : C = étude de cas; ÉC = étude clinique; T = théorique

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE

Le surdosage d'un bêtabloquant peut entraîner : bradycardie marquée, hypotension, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, anomalies de la conduction, arrêt cardiaque, dyspnée, bronchospasme, vomissements, hypoglycémie, altération du niveau de conscience, convulsions généralisées, coma et décès. Dans de rares circonstances, le surdosage de bêtabloquants qui possèdent une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), comme APO-PINDOL, peut entraîner une tachycardie et une hypertension. La prise concomitante d'alcool, d'antihypertenseurs, d'antidépresseurs ou d'antiarythmiques peut aggraver les signes et les symptômes du surdosage.

Dans le cas d'un surdosage, on doit arrêter l'administration d'APO-PINDOL (pindolol) et surveiller étroitement les patients. En cas de nécessité, on peut avoir recours aux mesures thérapeutiques suivantes :

1. Bradycardie : atropine ou autre médicament anticholinergique.
2. Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré) : isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux (pacemaker).
3. Insuffisance cardiaque congestive : traitement classique.
4. Hypotension : (selon les facteurs associés) en plus de l'atropine et de la digitale, l'adrénaline (de préférence à l'isoprotérénol ou à la noradrénaline) peut s'avérer utiles (voir PRÉCAUTIONS au sujet de l'adrénaline).
5. Bronchospasme : aminophylline ou isoprotérénol.

6. Hypoglycémie : glucose i.v.

On ne doit pas oublier qu'APO-PINDOL étant un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol, on peut s'attendre à ce que des doses élevées d'isoprotérénol inversent l'action de doses excessives d'APO-PINDOL. Cependant, les complications dues à des doses excessives d'isoprotérénol ne doivent pas être passées outre.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

A) Hypertension :

APO-PINDOL (pindolol) est habituellement utilisé en association à d'autres antihypertenseurs, en particulier un diurétique thiazidique, mais il peut aussi être employé seul (voir INDICATIONS).

APO-PINDOL doit être pris au moment du repas.

La posologie d'APO-PINDOL doit toujours être adaptée aux besoins du patient, selon le schéma suivant :

Commencer le traitement par une dose de 5 mg prise le matin avec le petit-déjeuner et de 5 mg avec le repas du soir. Si après une ou deux semaines de traitement, une réaction suffisante n'est pas obtenue, augmenter la dose à 10 mg, deux fois par jour.

Si, au terme d'une ou deux semaines supplémentaires, une réaction suffisante n'est toujours pas observée, la posologie peut être augmentée à 30 mg par jour, à raison de 15 mg administrés le matin avec le petit-déjeuner et 15 mg avec le repas du soir.

Les doses supérieures à 30 mg doivent être réparties en trois prises quotidiennes.

Les malades qui réagissent de façon satisfaisante à des doses quotidiennes allant de 10 à 20 mg peuvent prendre la dose totale en une seule fois, le matin avec le petit-déjeuner.

La dose habituelle, qui est de l'ordre de 15 à 45 mg/jour, ne doit pas être dépassée. Toutefois, au cours de traitements de longue durée, certains patients peuvent poursuivre leur traitement d'entretien avec des doses plus faibles.

B) Angine de poitrine :

On doit toujours adapter la posologie d'Apo-Pindol aux besoins du patient.

Dans l'angine de poitrine, APO-PINDOL doit être administré à raison de trois ou quatre doses par jour. Le traitement doit être amorcé par des doses de 5 mg trois fois par jour, pris avec le repas. Si après 1 ou 2 semaines une réaction suffisante n'est pas observée, la posologie doit être augmentée. La dose d'entretien usuelle est de 15 à 45 mg (dose maximale) par jour.

Populations particulières :

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Les patients qui présentent une altération de la fonction rénale ou hépatique peuvent généralement être traités au moyen des doses habituelles. Une diminution de la dose quotidienne peut s'avérer nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique grave seulement (voir PHARMACOLOGIE – POPULATIONS PARTICULIÈRES).

Enfants

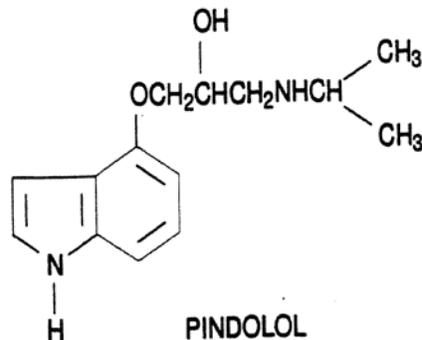
Comme l'efficacité et l'innocuité d'Apo-Pindol n'ont pas été établies chez l'enfant, son emploi n'est pas indiqué dans cette population.

Usage chez la personne âgée

Il n'existe aucune donnée indiquant que la posologie doit être modifiée chez les personnes âgées. Il faut cependant user de prudence pendant le traitement de ces patients (voir PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE – Populations Particulières).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom commercial : APO-PINDOL
Dénomination commune : Pindolol (en comprimés USP)
Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₄H₂₀N₂O₂

Poids moléculaire : 248,3g/mol

Nom chimique : 4-(2-hydroxy-3-isopropyl-aminio-propoxy)-indole

Description : APO-PINDOL consiste en du pindolol sous forme de base. Il s'agit d'une poudre blanche, inodore, soluble dans le méthanol et l'acide acétique.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

APO-PINDOL en comprimés :

- 5 mg : Comprimé rond, blanc, à bords biseautés, rainuré et portant l'inscription APO | P5 d'un côté
- 10 mg : Comprimé rond, blanc, à bords biseautés, rainuré et portant l'inscription APO | P10
- 15 mg : Comprimé rond, blanc, à bords biseautés, rainuré et portant l'inscription APO | P15 d'un côté

APO-PINDOL est offert en flacons de 100 et 500 comprimés, en emballages de 100 doses unitaires (10x10), et en emballages de doses unitaires Apotex pour unités de soins de longue durée (Paquets Apo-LTC) de 620 (20x31) et 700 doses (20x35).

Ingrédients non médicinaux

Comprimés de 5 mg, 10 mg et 15 mg : cellulose microcristalline (PH102), croscarmellose sodique, lactose hydraté (séché par pulvérisation) et stéarate de magnésium.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante 15°C et 30 °C. Protéger de l'humidité. Garder à l'abri de la

lumière.

PHARMACOLOGIE

Effet sur l'appareil cardiovasculaire

Des doses de 0,05 mg/kg et de 2 mg/kg de pindolol administrées par voie intraveineuse au chien non anesthésié ont entraîné une inhibition de 70 % de la tachycardie et de modifications de la tension artérielle provoquées par l'isoprotérénol. Un antagonisme complet a été observé à des doses de pindolol de 0,1 à 5 mg/kg i.v. chez le chien anesthésié, 0,2 à 2 mg/kg i.v. ont provoqué une baisse de la pression sanguine liée à la dose. La fréquence cardiaque a diminué de 12 % après une dose i.v. de 0,2 mg/kg et de 4 % après une dose i.v. de 2 mg/kg : ces modifications étaient cependant indépendantes de la dose.

Chez le chien anesthésié, 0,2 à 1 mg/kg de pindolol intra-artériel a inhibé la vasodilatation provoquée par l'isoprotérénol, alors qu'une diminution passagère de la résistance vasculaire de l'ordre de 25 à 40 % a été observée à la suite de doses intra-artérielles de 50 à 200 mg/kg. Des doses intraveineuses de 2 mg/kg de pindolol ont provoqué une vasodilatation périphérique, parallèlement à une diminution de la résistance périphérique totale.

In vivo des études sur les oreillettes du cochon d'Inde ont indiqué que le pindolol s'opposait à l'action inotrope positive et chronotrope provoquée par l'adrénaline, en fonction de la dose administrée.

Chez cinq volontaires sains, une dose orale unique de 10 mg de pindolol a provoqué un antagonisme de la tachycardie déclenchée par l'isoprotérénol; des modifications de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ont été observées 30 minutes après l'ingestion du médicament; ces réactions se sont poursuivies pendant 24 heures.

Chez 10 hypertendus recevant du pindolol pendant 16 mois en doses fractionnées allant de 20 à 40 mg, la baisse tensionnelle a été associée à une réduction statistiquement significative de la résistance vasculaire dans l'avant-bras, et de la résistance totale, au repos et à l'effort. Le tonus veineux a diminué de façon significative pendant et après l'effort. Aucun changement significatif du débit cardiaque n'a été signalé à la suite d'un traitement prolongé (voir MODE D'ACTION).

Le pindolol ne possède qu'un faible effet stabilisant de membrane, sa capacité de prolonger la période réfractaire dans l'oreillette isolée du cochon d'Inde équivalant à 1/12 de celle de la quinidine. Du pindolol à une concentration allant jusqu'à 5 % s'est révélé exempt d'effet anesthésique local sur la cornée.

Le pindolol possède une activité agoniste partielle (sympathomimétique intrinsèque). Une augmentation prolongée de l'activité du myocarde qui s'est manifestée par une action chronotrope positive a été observée à la suite de perfusion de pindolol à des doses allant de 0,16 µg/kg à 2,5 mg/kg chez le chat réserpine, surrénalectomisé et vagotomisé.

Le pindolol diminue la consommation basale d'oxygène du myocarde et s'oppose à toute augmentation de la consommation provoquée par une activité accrue du système sympathique.

Le pindolol exerce une action antiarythmique. À des doses de 8 mg/kg chez le chien anesthésié, le pindolol augmente la dose d'ouabaine nécessaire pour provoquer une arythmie ventriculaire. Chez le cochon d'Inde et le chien, il retarde la survenue de l'arythmie ventriculaire provoquée par l'ouabaine et, chez le chien, rétablit le rythme sinusal.

On a démontré que le pindolol est en mesure d'abaisser l'activité rénine plasmatique chez quelques patients. Cependant, la rénine plasmatique peut demeurer inchangée ou augmenter à la suite du traitement. Il ne semble pas exister de relation entre l'activité antihypertensive du pindolol et les modifications de l'activité de la rénine plasmatique.

Effet sur la fonction respiratoire

Des doses de 15, 30 et 60 mg de pindolol ont été administrées par voie orale au cours d'une étude portant sur 58 hypertendus avec fonction respiratoire normale, et aucun changement significatif n'a été observé dans le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS), le débit de la ventilation maximale, le débit expiratoire maximum et le débit expiratoire maximum médian.

Une diminution du VEMS a toutefois été signalée dans d'autres études.

Autres effets

Les modifications de l'EEG consécutive à des doses orales de 3 et de 10 mg chez des volontaires sains ont consisté en une accélération de rythmes thêta et bêta et en une diminution du rythme alpha. Chez le rat, une dose de 5,2 mg/kg de pindolol administrée par voie sous-cutanée a inhibé le ptôsis (mais non pas la catalepsie) provoqué par la tétrabenzine. Chez la souris, le pindolol à des doses i.v. allant de 1 à 30 mg/kg a démontré un effet antagoniste envers l'hypothermie provoquée par la réserpine.

Populations particulières

Personnes âgées

Les personnes âgées peuvent présenter des concentrations plasmatiques accrues de pindolol attribuables à un ralentissement du métabolisme du médicament, à une réduction du débit sanguin hépatique et à une diminution de l'élimination rénale observées dans cette population.

Grossesse

La demi-vie d'élimination du pindolol chez la femme enceinte n'est pas significativement différente de celle observée chez la femme non enceinte (voir PRÉCAUTIONS).

Le passage transplacentaire du pindolol n'est pas stéréosélectif. La grossesse peut modifier le devenir pharmacocinétique du pindolol, ce qui évoque une augmentation du volume de distribution et de la clairance totale.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Les patients qui présentent une altération de la fonction rénale ou hépatique peuvent généralement être traités au moyen des doses habituelles. Une réduction de la dose quotidienne peut s'avérer nécessaire dans les cas d'insuffisance grave seulement. Chez les insuffisants rénaux, la demi-vie plasmatique du pindolol peut s'élever à 11,5 heures (selon le degré d'atteinte), alors que chez les patients cirrhotiques, elle peut s'élever à 30 heures (selon la gravité de la cirrhose).

TOXICOLOGIEa) toxicité aiguë :

Espèce	Voie	DL ₅₀ mg/kg
Souris	i.v.	29±1,2
Souris	orale	200±22
Rat	i.v.	35±1,7
Rat	orale	260±36
Lapin	i.v.	10±0,9
Lapin	orale	650±102
Chien	orale	≥ 30

b) Toxicité subaiguë :

Espèce/ Souche	Souche	Sexe M/F	Nombre de groupes	Nombre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée de l'étude	Effets toxiques
Rats		40/40	4	10 M 10 F	0, 16, 66, 246	Orale	13 sem.	À une dose de 246 mg/kg, le taux de mortalité a été de 20 %. Un arrêt de la spermatogenèse chez le rat mâle, et une hypoplasie de l'utérus chez le rat femelle ont été observés à des doses de 66 et de 246 mg/kg. Des doses de 16, 66 et 246 mg/kg ont augmenté, légèrement ou modérément, la SGPT, et ont diminué la prise alimentaire, l'utilisation efficace de celle-ci, le poids des organes et le poids corporel. Les animaux traités ont démontré une tendance plus accentuée à l'infection que les témoins. Des inclusions cellulaires dans le foie et les grandes surrénales, et un nombre plus élevé de gouttelettes de graisse dans les cellules des tubules rénaux ont été observés à une dose de 246 mg/kg. Des modifications identiques, mais moins accentuées, ont également eu lieu à une dose de 66 mg/kg. Des cas d'involution du thymus, d'atrophie des vésicules séminales et de diminution de la prostate ont été observés. Une décoloration verdâtre de l'urine a été enregistrée.

b) Toxicité subaiguë (suite)

Espèce/ souche	Sexe		Nombre de groupe s	Nombre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée de l'étude	Effets toxiques
	M	F						
Rats	40	40	4	10 M 10 F	0, 5, 25, 130	Orale	26 semaines.	Une dose de 130 mg/kg/jour a entraîné une diminution pondérale et une cyanose.
Chiens/ Beagle	8	8	4	2 M 2 F	5, 20, 80 (6 jours/sem.)	Orale	13 semaines.	À une dose de 80 mg/kg/j, des convulsions, des troubles gastro-intestinaux, de la mydriase et un érythème secondaire à la vasodilatation cutanée ont été observés. La prise alimentaire et le poids corporel ont diminué.
Chiens/Beagle	12	12	4	3 M 3 F	0, 5, 15, 45	Orale	26 semaines.	La mortalité a été de 50 % à une dose de 45 mg/kg. Des doses de 15 et 45 mg/kg/jour ont donné lieu à un gonflement des cellules hépatiques et à l'apparition de gouttelettes d'hyaline et de pigment lipochrome dans les cellules hépatiques et les cellules de Kupffer et à la dégénérescence de quelques cellules hépatiques. Une décoloration verdâtre de l'urine a été observée à des doses de 15 et de 45 mg/kg/jour. Un chien dans chaque groupe ayant reçu 5, 15, et 45 mg/kg/jour a accusé une augmentation transitoire des phosphatases alcalines. Dans le groupe ayant reçu 45 mg/kg/j, des convulsions des troubles gastro-intestinaux, un arrêt de la spermatogenèse, une perte de poids et une diminution des lipides cortico-surrénaux ont été observés.

b) Toxicité subaiguë (suite)

Espèce/souche	Sexe		Nombre de groupes	Nombre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée de l'étude	Effets toxiques
	M	F						
Rats	30	30	3	10 M 10 F	0, 1, 3	I.V.	4 semaines.	Aucun
Chien/ Beagle	2 4	2 4	1 2	2 M/2 F 2 M/2 F	0 1,5	I.M.	4 semaines.	1,5 mg/kg : Érythème secondaire à la vasodilatation cutanée.
Rats	5 10	5 10	1 1	5 M/5 F 10 M/10 F	0 5	I.M.	4 semaines.	– 5 mg/kg : Légère irritation au point d'injection

c) Toxicité chronique :

Espèce/souche	Sexe		Nombre de groupes	Nombre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée de l'étude	Effets toxiques
	M	F						
Rats	120	120	4	30 M 30 F	0, 2, 14, 98	Orale	2 ans	Une décoloration verdâtre de l'urine à des doses de 98 mg/kg. À des doses de 2, 14 et 98 mg/kg, il s'est produit un dépôt de pigments brun verdâtre dans les cellules de Kupffer du foie.
Chien/Beagle	16	16	4	4 M 4 F	0, 2, 6, 18	Orale	2 ans	On a observé une tachycardie qui s'est prolongée pendant une semaine et un érythème secondaire à une vasodilatation cutanée, indépendant de la dose. Vomissements et selles molles.
Singes/Rhésus	9	9	3	3 M 3 F	0, 2,5, 25	Orale	1 an	À une dose de 2,5 mg/kg, la fréquence cardiaque a diminué de 15 à 20 %. De la bradycardie et une décoloration verdâtre de l'urine ont été observées à une dose de 25 mg/kg.

d) Dépôt pigmentaire

Une administration orale de pindolol à des rats à une dose de 200 mg/kg/jour pendant 26 semaines a donné lieu à un dépôt de pigment (ressemblant à la mélanine) dans le foie, la rate, les glandes surrénales et le tissu sous-cutané. La disparition de ce pigment dans les cellules de Kupffer du foie a eu lieu quatre semaines après l'arrêt du pindolol.

Chez le chien, des doses de 5, 15 et 45 mg/kg/jour administrées par voie orale pendant 26 semaines ont donné lieu à une augmentation, proportionnelle à la dose, des lipides dans les cellules hépatiques.

Toutefois, en dépit des dépôts pigmentaires et d'une élévation des lipides dans les cellules hépatiques, tous les tests effectués pour évaluer le fonctionnement du foie, de la rate et des glandes surrénales ont été normaux. La signification clinique des dépôts pigmentaires et des modifications lipidiques reste inconnue.

e) Études sur la tératologie et la reproduction :

i) Tératologie :

Les paramètres analysés chez les rats et les lapins dans les études sur la tératologie ont été les suivants : nombre total de gestations, de nidations, de fœtus viables, de fœtus morts et de morts prénatales, et pourcentage de fœtus anormaux parmi les fœtus vivants.

Rat : Des doses de 30 et de 100 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 20 rates gravides (de race Sandoz) du 7^e au 16^e jour de gestation. Le traitement au pindolol n'a pas eu d'effet nocif sur les paramètres étudiés.

Lapin : Des doses de 8, 23 et 80 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 13, 16 et 15 lapines gravides (race : lièvre suisse) respectivement, du 6^e au 18^e jour de la gestation. Aucun des paramètres étudiés n'a été affecté de façon significative.

ii) Reproduction

Rat : Des doses de 10, 30 et 100 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 15 rats mâles (de race Sandoz) et de 30 rats femelles (de race Carworth Wistar CFE). Les mâles ont été traités pendant 70 jours, avant et pendant la période de l'accouplement. Les femelles ont été traitées jusqu'à 15 jours avant la période de l'accouplement et pendant toute la période de l'accouplement, de la gestation et de la lactation jusqu'au 21^e jour du *post-partum*. Certains animaux ont été sacrifiés au 13^e jour de la gestation.

La spermatogenèse et la fertilité ont diminué à des doses de 30 mg/kg/jour, mais non à des doses de 100 mg/kg/jour. Une atrophie tubulaire des testicules des rats traités par des doses de 30 et de 100 mg/kg/jour a été observée.

Le taux de mortalité de la progéniture a augmenté de façon significative au cours des 4 premiers jours du *post-partum* parmi le groupe de femelles traitées par une dose de 100 mg/kg/jour, de même qu'au cours du 4^e et 21^e jour du *post-partum* chez le groupe ayant reçu 30 mg/kg/jour. Cette augmentation de la mortalité est peut-être la conséquence d'une insuffisance de soins maternels, d'une inhibition de la lactation ou de la présence du médicament dans le lait maternel.

f) Études sur la carcinogénèse :

Souris : Le pindolol a été administré à 50 souris mâles et à 50 souris femelles (de race Sandoz OFI) à des doses d'environ 124 mg/kg/jour, dans la ration alimentaire, pendant 82 semaines; les animaux ayant servi de témoins étaient au même nombre. La fréquence de nodules et de masses observés à l'autopsie a été comparable à celle des animaux du groupe témoin. Cette race de souris s'était avérée sensible à la carcinogénèse chimique.

Rat : Du pindolol a été administré à 50 rats mâles et à 50 rats femelles (de race Sandoz OFA) à une dose moyenne de 50 mg/kg/jour pendant 83 semaines. Un groupe semblable également constitué de 100 rats a servi de témoin. La mortalité et l'incidence de tumeurs ont été comparables dans les deux groupes. Cette race de rats s'était avérée sensible à la carcinogénèse provoquée chimiquement par le 2AAF.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aellig WH. β -adrenoceptor blocking activity and duration of action of pindolol and propranolol in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 3: 251-257, 1976.
2. Alexandre JM, Menard J, Chevillard C, and Schmitt H. Increased plasma renin activity induced in rats by physostigmine and effects of α - and β -receptors blocking drugs thereon. *Eur J Pharmacol* 12: 127-131, 1970.
3. Arstila M, Kallio V, and Wendelin H. Propranolol and LB 46 (pindolol) in angina pectoris. A comparative longterm ergometric study. *Ann Clin Res* 5: 91-100, 1973.
4. Atterhog JH, Duner H, and Pernow B. Experience with pindolol, a β -receptor blocker, in the treatment of hypertension. *Am J Med* 60: 872-876, 1976.
5. Binak K, Sirmaci N, Tavsanoğlu S, and Harmanci N. β -adrenergic blocker LB-46 and isosorbide dinitrate synergism in angina pectoris. *New Istanbul Contr Clin Sci* 11: 8-23, 1974.
6. Bjerle P and Jacobsson KA. Pindolol (Visken®) and alprenolol (Aptin) in angina pectoris: a comparative clinical study with special reference to ergometer working capacity tests. *Curr Ther Res* 16: 101-116, 1974.
7. Buhler FR, Marbet G, Patel U, and Burkart F. Renin-suppressive potency of various β -adrenergic blocking agents at supine rest and during upright exercise. *Clin Sci & Molecular Med* 48 Suppl. 2: 61s-64s, 1975.
8. Clark BJ. Pharmacology of β -adrenoceptor blocking agents. In: β -adrenoceptor Blocking Agents: The pharmacological basis of clinical use. Saxena PR, Forsyth RP (ed), Amsterdam, Holland Publishing Co., 1976, p. 45-76.
9. Clark B and Saameli K. Pharmacological properties of a new β -receptor blocking agent. *Triangle* 9: 300-308, 1970.
10. Cocco G, Strozzi C, Chu D, Amrein R, and Castagnoli E. Therapeutic effects of pindolol and nifedipine in patients with stable angina pectoris and asymptomatic resting ischemia. *Eur J Card* 10: 59-69, 1979.
11. Frishman W, Kostis J, Strom J, Hossler M, Elkayam U, Goldner S, Silverman R, Davis R, Weinstein J, and Sonnenblick E. Clinical pharmacology of the new β -adrenergic blocking drugs. Part 6. A comparison of pindolol and propranolol in treatment of patients with angina pectoris. The role of intrinsic sympathomimetic activity. *American Heart Journal* 98: 526-535, 1979.
12. Frithz G and Nordgren L. Pindolol and alprenolol in angina pectoris: a comparative clinical study. *Curr Ther Res* 17: 133-138, 1975.
13. Giudicelli JF, Schmitt H, and Boissier JR. Studies on d1-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-indole (LB-46), a new potent β -adrenergic blocking drug. *J Pharmacol Exp Ther* 168: 116-126, 1969.

14. Gugler R, Bodem G, and Dengler HJ. Pharmacokinetics of β -blocking agents in relation to their antihypertensive effect. In: 4th Meeting of the International Society of Hypertension. Sydney, Australia, Feb. 24-26, 1976. The International Society of Hypertension and The National Heart Foundation of Australia, 1976, p. 55.
15. Gugler R, Herold W, and Dengler HJ. Pharmacokinetics of pindolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 7: 17-24, 1974.
16. Javor T. Treatment of angina pectoris with Visken®. *Cardiol Hungarica Suppl* 2A: 67-71, 1973.
17. Lancaster R, Goodwin TJ, and Peart WS. The effect of pindolol on plasma renin activity and blood pressure in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 3: 453-460, 1976.
18. Leary WP and Asmal AC. Treatment of coexistent angina pectoris and hypertension with pindolol. *S Afr Med J* 49: 11-12, 1975.
19. Malmborg RO, Isacson SO, and Kallivroussis G. The effect of β -blockade and/or physical training in patients with angina pectoris. *Curr Ther Res* 16: 171-183, 1974.
20. Meier J. Pindolol: A pharmacokinetic comparison with other β -adrenoceptor blocking agents. *Curr Med Res Opin* 4 Suppl. 5: 31-38, 1977.
21. Meier J and Nuesch E. Pindolol, a β -adrenoceptor blocking agent with a negligible first-pass effect. *Br J Clin Pharmacol* 4: 371-372, 1977.
22. Meurice E, Remy-Schmetz J, Denys WJ, and Spruyt L. Essai préliminaire d'un β -bloqueur (pindolol) chez trois schizophrènes et trois malades psychiatriques non psychotiques. Différence de sensibilité de la fréquence cardiaque. *Acta Psychiat Belg* 74: 294-304, 1974.
23. Nager F and Favre H. Double-blind study with propranolol and LB-46 in angina pectoris. In: *Coronary Heart Disease. International Symposium, Frankfurt, Jan. 22-24, 1970.* Kaltenbach M and Lichtlen P (ed), Stuttgart, Georg Thieme-Verlag, 1971, pp. 224-226.
24. Nair DV. A double-blind study of a new β -adrenergic blocking agent LB-46 [4(2 hydroxy 3 isopropylaminopropoxy)- indole] in the treatment of angina pectoris. *Kerala Med J* 12: No. 4, 155-164, 1971.
25. Nigam PD and Malhotra AS. Prolonged action of pindolol. *Br Med J* 1: pp. 742-743, 1973.
26. Ohnhaus EE, Nuesch E, Meier J, and Kalberer F. Pharmacokinetics of unlabelled and ¹⁴C-labelled pindolol in uraemia. *Eur J Clin Pharmacol* 7: 25-29, 1974.
27. Roubicek J. Effect of β -adrenoceptor blocking drugs on EEG. *Br J Clin Pharmacol* 3: 661-665, 1976.
28. Singh BN and Vaughan Williams EM. Effects on cardiac muscle of the β -adrenoceptor blocking drugs INPEA and LB-46 in relation to their local anesthetic action on nerve. *Br J Pharmacol* 43: 10-22, 1971.

29. Sainani GS and Mukherjee AK. A double-blind trial of LB-46 (Visken®) in angina pectoris. Indian Heart J 24, Suppl. 1: pp. 192-196, 1972.
30. Thorpe P. Pindolol (Visken®) and angina pectoris: a double-blind multicentre trial. N Z Med J 76: 171-173, 1972.
31. Vetter W, Zaruba K, Armbruster H, Beckernoff R, Vetter H, Nussberger J, Schmied U, Reck G, Fontana A, and Siegenthaler W. Effect of propranolol and pindolol in renin secretion in normal supine man. Klin Wschr 53: 709-711, 1975.

DONNÉES

32. Données internes, Services médicaux, Novartis Pharma Canada inc., 385, boul. Bouchard, Dorval (Québec) H9S 1A9.
32. A Loew D. Investigations on neuropharmacological effects of LB-46. Sandoz Limited, Basle, Switzerland, 20.1.70, voir ci-dessus.
32. B Saameli K. Pharmacological properties of a new β -receptor blocking agent, LB-46. Sandoz Limited, Basle, Switzerland, 30.1.69, voir ci-dessus.
33. Monographie de produit – VISKEN® (comprimés de pindolol USP) comprimés
Monographie de produit . Aralez Pharmaceuticals Canada Inc. Date of Revision: August 08, 2018; numéro de contrôle: 218268.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr APO-PINDOL (comprimés de pindolol USP)

La présente notice constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'APO-PINDOL pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-PINDOL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-PINDOL réduit l'hypertension artérielle (haute pression). Il peut être utilisé seul ou en association à d'autres médicaments pour traiter cette maladie.

APO-PINDOL est également utilisé pour le traitement des douleurs thoraciques (angine) résultant d'une cardiopathie ischémique (maladie causée par l'accumulation de plaque le long des parois internes des artères du cœur, qui rétrécit les artères et réduit le flux sanguin vers le cœur).

Les effets de ce médicament :

APO-PINDOL appartient à une classe de médicaments appelée « bêtabloquants ». Ces médicaments bloquent l'action sur le cœur de certaines substances chimiques qui augmentent la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre APO-PINDOL régulièrement même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Apo-Pindol si vous:

- **êtes allergique** au pindolol ou à tout autre bêtabloquant ou encore à n'importe lequel des ingrédients d'APO-PINDOL énumérés dans la section ci-dessous intitulée « Les ingrédients non médicinaux »;
- **souffrez** ou avez déjà souffert d'asthme ou d'une autre maladie pulmonaire (comme la bronchopneumopathie chronique obstructive, communément appelée BPCO) ;
- **souffrez** d'insuffisance cardiaque ;
- **souffrez** d'une hypertension artérielle qui affecte les artères des poumons et le côté droit du cœur ;

- **présentez** une réduction du débit sanguin vers le cœur entraînant une lourdeur, une oppression ou une douleur à la poitrine ;
- **présentez** des battements cardiaques lents (moins de 45 à 50 battements par minute) ;
- **avez souffert** d'une maladie où, soudainement, votre cœur ne pouvait pas pomper assez de sang, provoquant :
 - rythme cardiaque rapide
 - essoufflement
 - transpiration
 - perte de conscience
- **devrez subir** une chirurgie nécessitant une anesthésie générale ;
- **présentez** certains types de battements cardiaques anormaux causés par un mauvais fonctionnement du stimulateur cardiaque naturel du cœur ;
- **présentez** un rétrécissement des artères réduisant le flux sanguin dans les membres, ce qui peut entraîner de la pâleur ou une mauvaise circulation dans les bras et les jambes (mains et pieds froids) ;
- **souffrez** d'un type de tumeur des glandes surrénales appelé phéochromocytome.

L'ingrédient médicinal :

Pindolol

Les ingrédients non médicinaux :

Cellulose microcristalline (PH102), Croscarmellose sodique, lactose hydraté (séché par pulvérisation) et stéarate de magnésium.

La présentation :

Comprimés : 5, 10 et 15 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre APO-PINDOL, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque ;
- vous présentez l'une ou l'autre des affections suivantes :
 - diabète et vous prenez de l'insuline ou un médicament contre le diabète administré par la bouche ;
 - maladie grave du rein ;
 - maladie du foie ;
 - maladie entraînant une hyperactivité de la glande thyroïde ;
 - psoriasis (type de maladie de la peau caractérisée par des plaques épaisses et rouges ou argentées).
- vous avez déjà eu une réaction allergique grave dans le passé ;

IMPORTANT : À LIRE

- vous prenez des médicaments pour traiter l'hypertension artérielle ;
- vous souffrez d'asthme, de bronchite chronique et d'emphysème ou d'une inflammation nasale due à des allergies ;
- vous subissez une chirurgie ou un traitement dentaire quelconque ;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir ;
- vous allaitez (APO-PINDOL peut passer dans le lait maternel et être dangereux pour votre bébé) ;
- vous avez moins de 18 ans ;
- vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre (sans ordonnance).

Si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous, **informez-en votre médecin avant de prendre Apo-Pindol**. Votre médecin en tiendra compte avant et durant le traitement par APO-PINDOL. Il se peut qu'il doive surveiller étroitement votre état durant le traitement par ce médicament.

Conduite automobile et utilisation de machines
avant d'exécuter des tâches qui peuvent nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à APO-PINDOL. Il pourrait provoquer des étourdissements et/ou de la fatigue, surtout après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Battements cardiaques lents

Il se peut que vous constatiez un ralentissement de votre rythme cardiaque lorsque vous prenez APO-PINDOL. Si cela se produit, communiquez avec votre médecin. Il est possible que votre dose doive être réduite.

Examens de laboratoire

Votre médecin pourrait effectuer des examens à intervalles réguliers si vous prenez APO-PINDOL pendant une longue période.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et les médicaments en vente libre.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-PINDOL :

- des médicaments utilisés pour traiter l'arythmie cardiaque, comme la digoxine et la digitale ;
- des médicaments présents dans certains remèdes contre le rhume et les gouttes nasales (p. ex. noradrénaline, isoprénaline, éphédrine, phényléphrine, phénylpropanolamine, dérivés de la xanthine) ;

- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, notamment la clonidine et les inhibiteurs calciques (p. ex. vérapamil et diltiazem oraux). Votre médecin doit vous surveiller de près si vous prenez ces médicaments en association avec APO-PINDOL ;
- l'insuline ou des médicaments contre le diabète pris par la bouche ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur ou l'inflammation (comme l'ibuprofène, le naproxène ou le célécoxib) ;
- les alcaloïdes de l'ergot, une classe de médicaments utilisée pour prévenir et traiter les migraines ;
- la cimétidine, utilisée pour soulager les brûlures d'estomac et les ulcères gastro-intestinaux ;
- des médicaments utilisés pour traiter la dépression, les convulsions, la schizophrénie ou les troubles psychotiques (p. ex. antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines, inhibiteurs de la monoamine-oxydase) ;
- le fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques ;
- des médicaments utilisés pour l'anesthésie, comme le cyclopropane et le trichloroéthylène.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin déterminera votre dose en fonction de vos besoins médicaux particuliers et vous indiquera quand et comment prendre APO-PINDOL. Prenez APO-PINDOL exactement comme prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour. APO-PINDOL doit être pris avec de la nourriture.

N'arrêtez pas de prendre APO-PINDOL et n'en changez pas la dose sans avoir préalablement consulté votre médecin. Des effets secondaires graves, comme des douleurs thoraciques ou une crise cardiaque, peuvent survenir si vous cessez de prendre ce médicament de façon soudaine.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Traitement de l'hypertension :

La dose initiale habituelle est de 5 mg, deux fois par jour. Dans certains cas, votre médecin pourrait prescrire une dose plus élevée, jusqu'à un maximum de 45 mg par jour.

Traitement de douleurs thoraciques dues à une maladie cardiaque :

La dose initiale habituelle est de 5 mg, trois fois par jour. Dans certains cas, votre médecin pourrait prescrire une dose plus élevée si nécessaire, jusqu'à une dose maximale recommandée de 40 mg par jour.

Surdosage :

IMPORTANT : À LIRE

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de APO-PINDOL, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de APO-PINDOL, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, APO-PINDOL peut entraîner des effets secondaires. Prenez vos effets secondaires en note et consultez le tableau ci-dessous pour connaître les mesures à prendre.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Nausées	✓		
Peu fréquents	Sécheresse oculaire		✓	
Fréquence inconnue :	Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
	Battements cardiaques lents			✓
	Perturbation du rythme cardiaque			✓
	Insuffisance cardiaque			✓
	Douleur à la poitrine soudaine et oppressante			✓
	Froideur,			✓

sensation de brûlure, picotement ou engourdissement des bras ou des jambes			
Difficulté à respirer accompagnée d'une respiration sifflante ou d'une toux		✓	
Hallucinations : entendre ou voir des choses qui n'existent pas		✓	
Faible tension artérielle	✓		
Essoufflement	✓		
Fatigue	✓		
Étourdissements	✓		
Maux de tête	✓		
Tremblements	✓		
Nausées	✓		
Vomissements	✓		
Douleur abdominale	✓		
Diarrhée	✓		
Crampe musculaire	✓		
Troubles du sommeil	✓		
Dépression	✓		
Réaction cutanée	✓		
Transpiration excessive	✓		
Aggravation du psoriasis (plaques épaisses sur la peau, rouges ou argentées)	✓		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-PINDOL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Ne pas utiliser après la date d'expiration figurant sur la boîte.
- Conservez le produit dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- Conserver à température ambiante entre 15 ° C à 30 ° C. Protéger de l'humidité.
- Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-PINDOL :**

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 12 octobre 2018