

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-PINDOLOL

pindolol

Comprimés de 5 mg, 10 mg et 15 mg

USP

Antihypertenseur/Antiangineux

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

Date de révision :
Le 23 avril 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 225972

NOM DU MÉDICAMENT

PrTEVA-PINDOLOL
pindolol

Comprimés de 5 mg, 10 mg et 15 mg

USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur/Antiangineux

MODE D'ACTION

TEVA-PINDOLOL (pindolol) est un bloqueur des récepteurs β -adrénergiques doté d'une activité agoniste partielle (activité sympathomimétique intrinsèque), utilisé pour le traitement de l'hypertension ainsi que pour la prévention de l'angine de poitrine.

Hypertension

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur du pindolol n'a pas 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) réduction de la résistance périphérique totale;
- c) inhibition des centres vasomoteurs;
- d) inhibition de la libération de rénine par les reins.

Angine de poitrine

Le mécanisme à l'origine de l'effet antiangineux du pindolol n'a pas été établi, mais l'un des facteurs pourrait être la réduction, quel que soit l'effort, 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. Cependant, d'autres effets peuvent entraîner une augmentation des besoins en oxygène, par exemple l'allongement des fibres du ventricule gauche ainsi que l'augmentation de la pression télodiastolique et du volume 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.

Chez l'homme, le pindolol administré par voie orale est absorbé rapidement et presque totalement ($\geq 95\%$) dans le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité absolue observée après l'administration orale du pindolol est d'environ 87 % à 92 % en moyenne. Des concentrations plasmatiques de 10 à 30 ng/mL sont associées à l'efficacité thérapeutique. L'administration d'une dose unique de 5 mg de pindolol a donné lieu à une concentration plasmatique maximale (C_{\max}) moyenne de $33,1 \pm 5,2$ ng/mL (t_{\max} : 1 – 2 h). L'élimination du pindolol est indépendante de la

dose. La demi-vie d'élimination du pindolol est de 3 à 4 heures et la clairance générale du médicament se situe entre 400 et 500 mL/min. Le pindolol se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 40 %. Le pindolol se distribue rapidement et abondamment dans tout l'organisme; son volume de distribution moyen se chiffre entre 2 et 3 L/kg. L'élimination du pindolol, décrite au moyen d'un modèle monocompartmental, suit une fonction mono-exponentielle.

Le pindolol est métabolisé partiellement dans le foie, aussi quelque 30 % à 40 % de la dose orale est-elle éliminée telle quelle dans l'urine. Les 60 % à 70 % restant sont transformés par le foie en métabolites hydroxylés inactifs, lesquels sont excrétés par les reins et le foie sous forme de glucuronides et d'éthersulfates. 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 %.

Environ 80 % de la dose orale est éliminée dans les urines au bout de 24 heures.

Les deux tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart type) de deux préparations de pindolol à 15 mg et de deux préparations à 5 mg — TEVA-PINDOLOL et VISKEN® — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative dans laquelle les sujets ont reçu tour à tour une dose unique de chacun des médicaments.

Préparation à 15 mg

	TEVA-PINDOLOL 1 × 15 mg	VISKEN® 1 × 15 mg	Pourcentage de VISKEN®
ASC _t * (ng•h/mL)	399 (28)	361 (21)	111
ASC _i * (ng•h/mL)	493 (28)	446 (21)	111
C _{max} * (ng/mL)	68 (24)	63 (16)	109
t _{max} ⁺ (h)	1,16 (0,54)	1,34 (0,60)	—
t _{1/2} ⁺ (h)	4,9 (1,9)	4,9 (1,6)	—

* Moyenne géométrique (CV).

⁺ Moyenne arithmétique (ÉT).

Préparation à 5 mg

	TEVA-PINDOLOL 2 × 15 mg	VISKEN® 2 × 15 mg	Pourcentage de VISKEN®
ASC _t * (ng•h/mL)	195 (22)	195 (24)	100
ASC _i * (ng•h/mL)	214 (22)	219 (25)	98

(ng•h/mL)			
C _{max} * (ng/mL)	37 (16)	37 (22)	100
t _{max} ⁺ (h)	1,9 (0,38)	1,31 (0,44)	—
t _{1/2} ⁺ (h)	3,03 (0,65)	3,20 (0,94)	—

* Moyenne géométrique (CV).

+ Moyenne arithmétique (ÉT).

INDICATIONS

Hypertension

TEVA-PINDOLOL (pindolol) 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-PINDOLOL peut être utilisé en monothérapie.

Le pindolol est compatible avec les diurétiques et les vasodilatateurs périphériques et se révèle généralement plus efficace lorsqu'il est administré en concomitance avec de tels agents plutôt que seul. D'après l'expérience limitée que l'on possède, il n'existe pas d'incompatibilité entre le pindolol et les autres antihypertenseurs, y compris la méthyldopa.

TEVA-PINDOLOL n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

Angine de poitrine

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

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de TEVA-PINDOLOL (pindolol) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir la liste complète, voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, 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;
- 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

Il faut se montrer particulièrement prudent lorsqu'on utilise TEVA-PINDOLOL (pindolol) 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. Le pindolol peut réduire l'action inotrope des digitaliques sur le muscle cardiaque, mais il ne l'abolit pas. Cependant, lorsque ces deux agents sont administrés en concomitance, l'effet inotrope positif des digitaliques peut être amoindri par l'effet inotrope négatif du pindolol. Les effets dépresseurs des bêtabloquants et des digitaliques sur la conduction AV sont additifs. Avec le temps, la dépression continue du myocarde peut parfois entraîner une insuffisance cardiaque chez les patients qui n'ont pas 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. Si l'insuffisance cardiaque ne cède pas malgré l'administration de digitaliques et de diurétiques, l'administration de TEVA-PINDOLOL doit être interrompue immédiatement.

b) Interruption brusque du traitement par TEVA-PINDOLOL

Les patients qui souffrent d'angine doivent être avertis du risque que présente une interruption brusque du traitement par TEVA-PINDOLOL (pindolol). 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 TEVA-PINDOLOL

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 de la dose de TEVA-PINDOLOL doit se faire par paliers et sous étroite observation.

Si les symptômes d'angine se détériorent ou qu'une insuffisance coronarienne apparaît, on recommande de reprendre rapidement l'administration de TEVA-PINDOLOL, du moins pendant un certain temps.

- c) Diverses éruptions cutanées et des cas de xérosis conjonctival associés aux bêtabloquants, dont le pindolol, ont été signalés. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) — dont les signes comprennent une conjunctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérite sclérosante — 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 pindolol, le médecin doit être conscient qu'une réaction de ce genre peut survenir, auquel cas il devra mettre fin au traitement. Il pourrait être recommandé de changer d'agent thérapeutique.
- d) Une bradycardie sinusale grave peut se manifester pendant l'utilisation de TEVA-PINDOLOL, le blocage des récepteurs β_1 -adrénergiques ne s'opposant pas à l'activité vagale. Cependant, comme il possède une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), le pindolol cause moins de bradycardie au repos que certains autres bloqueurs β -adrénergiques. En cas de bradycardie excessive, réduire la posologie de TEVA-PINDOLOL.
- e) Les effets délétères possibles d'un traitement prolongé par le pindolol n'ont pas encore été évalués de façon adéquate chez les patients présentant une thyrotoxicose. Le blocage β -adrénergique peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie persistante ou de ses complications, faisant ainsi croire à tort que l'état du patient s'améliore. Par conséquent, la fonction thyroïdienne de ces patients doit être surveillée de près. L'interruption brusque d'un traitement par le pindolol peut être suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, voire d'une crise thyrotoxique.
- f) **Administration concomitante d'inhibiteurs calciques :**
Il ne faut pas administrer de vérapamil par voie intraveineuse chez un patient qui reçoit déjà TEVA-PINDOLOL 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** : Étant donné que les bêtabloquants peuvent aggraver le psoriasis, l'administration de TEVA-PINDOLOL chez les patients qui ont des antécédents de psoriasis ne doit être prescrite qu'après évaluation méticuleuse des risques et bienfaits associés à l'emploi de cet agent.

PRÉCAUTIONS

- a) Étant donné que TEVA-PINDOLOL (pindolol) peut bloquer la bronchodilatation produite par la stimulation des récepteurs β -adrénergiques par les catécholamines endogènes ou exogènes, cet agent doit être utilisé avec prudence chez les patients sujets au bronchospasme non allergique (comme la bronchite chronique et l'emphysème).
- b) TEVA-PINDOLOL doit être administré avec prudence aux patients atteints de rhinite allergique qui sont prédisposés au bronchospasme.

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).

- c) TEVA-PINDOLOL 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 s'ils n'inhibent pas la transpiration, les β -bloquants adrénergiques peuvent néanmoins masquer les signes et symptômes annonciateurs d'une hypoglycémie aiguë (p. ex. les palpitations, la tachycardie et les tremblements). L'administration concomitante de bêtabloquants et d'antidiabétiques doit toujours être surveillée, afin de s'assurer que le diabète demeure bien équilibré.
- d) La posologie de TEVA-PINDOLOL doit être ajustée au cas par cas lorsque d'autres antihypertenseurs sont administrés en concomitance (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

- e) Les patients qui reçoivent 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 pindolol sur les récepteurs β -adrénergiques peut entraîner une réduction excessive de l'activité sympathique. TEVA-PINDOLOL ne doit pas être associé à d'autres bêtabloquants.
- f) Des épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées à intervalles réguliers pendant le traitement au long cours.
- g) La prise en charge des patients sous β -bloquants qui doivent 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 pindolol peut entraîner de graves complications (voir **MISES EN GARDE**).

Certains patients recevant des bêtabloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée 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-PINDOLOL 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 pindolol* (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 48 heures.

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

h) **Insuffisance hépatique ou rénale**

Les bêtabloquants doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Si le dysfonctionnement rénal n'a que des effets mineurs sur la clairance du pindolol, le dysfonctionnement hépatique peut en revanche entraîner une hausse substantielle des concentrations sanguines de pindolol.

Seuls de rares cas de détérioration accrue de la fonction rénale ont été observés par suite de l'administration de pindolol chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave.

i) **Réaction anaphylactique**

Les réactions anaphylactiques déclenchées par d'autres agents peuvent être particulièrement graves chez les patients qui prennent des bêtabloquants – surtout des bêtabloquants non sélectifs –, et il se pourrait qu'elles ne répondent pas aux doses

habituelles d'épinéphrine. Dans la mesure du possible, l'emploi des bêtabloquants doit être évité chez les patients exposés à un risque accru d'anaphylaxie.

j) **Phéochromocytome**

L'administration d'un bêtabloquant chez un patient atteint de phéochromocytome doit toujours être accompagnée de l'administration concomitante d'un alphabloquant (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

k) **Emploi durant la grossesse**

Comme les effets du pindolol 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. Le pindolol traverse le placenta.

l) **Allaitement**

Le pindolol se retrouve en petites quantités dans le lait maternel.

m) **Fécondité**

L'administration d'une dose de pindolol de 10 mg/kg chez le rat, soit 17 fois la dose recommandée chez l'être humain, n'a entraîné aucun effet délétère sur la fécondité ou la performance de reproduction. Par contre, les rates ayant reçu des doses de 30 mg/kg ou plus se sont accouplées 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) **Emploi chez les enfants**

Comme il n'existe pas de données sur l'emploi du pindolol chez les enfants, l'emploi de TEVA-PINDOLOL n'est pas indiqué dans ce groupe d'âge.

o) **Emploi chez les patients âgés**

Bien qu'aucune donnée ne suggère la nécessité de modifier la posologie chez les personnes âgées, la prudence demeure de mise. En effet, une diminution excessive de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque pourrait se solder par un apport insuffisant de sang aux organes vitaux.

p) Étant donné que l'administration de bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques peut causer des étourdissements ou de la fatigue au début du traitement, les patients appelés à conduire un véhicule ou à utiliser des machines doivent se montrer prudents en attendant de savoir comment ils réagissent au médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

Appareil cardiovasculaire

Possibilité d'insuffisance cardiaque et de bradycardie grave (voir **MISES EN GARDE**).
Syncope, sensation de tête légère et hypotension orthostatique peuvent se manifester,

Allongement de l'espace PR, bloc AV du 2^e degré, palpitations, douleur thoracique, refroidissement des membres, phénomène de Raynaud, claudication, bouffées vasomotrices et, dans de très rares cas, arythmie et insuffisance coronarienne peuvent survenir.

Système nerveux central

Insomnie, cauchemars, rêves d'apparence réelle, fatigue, somnolence, faiblesse, étourdissements, vertiges, acouphène, céphalées, dépression mentale, nervosité. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : agressivité, troubles moteurs, confusion.

Appareil digestif

Diarrhée, constipation, flatulence, brûlures d'estomac, nausées et vomissements, douleur abdominale et sécheresse buccale.

Appareil respiratoire

Essoufflement et/ou dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme.

Allergie/dermatologie (voir MISES EN GARDE)

Exanthème, transpiration, prurit, éruptions psoriasiformes.

Yeux

Démangeaisons, sensation de brûlure ou sécheresse oculaires, sensation d'avoir du sable dans les yeux.

Effets divers

Crampes musculaires, stimulation de l'appétit, gain pondéral, pollakiurie.

Épreuves de laboratoire

Rares cas de variation des paramètres suivants : Hausse des transaminases, de la phosphatase alcaline, de la LDH et de l'acide urique sérique. Cas de réduction de la bilirubine.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables suivants sont, dans la plupart des cas, légers et passagers, aussi l'interruption du traitement n'est-elle que rarement nécessaire (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Les effets indésirables indiqués ci-dessous (tableau I) ont été observés après la commercialisation du pindolol. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence avec précision, raison pour laquelle figure la mention « inconnue ». Les effets indésirables sont classés par système, appareil ou

organe touchés selon le système de classification MedDRA. Dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau I — Effets indésirables du médicament (fréquence inconnue)

Troubles psychiatriques
 Troubles du sommeil, dépression, hallucinations

Troubles du système nerveux
 Tremblements, étourdissements, céphalées

Troubles cardiaques
 Bradycardie, troubles de la conduction, insuffisance cardiaque

Troubles vasculaires
 Hypotension, symptômes évoquant des troubles vasculaires périphériques (froideur des membres), symptômes évoquant le phénomène de Raynaud

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
 Bronchospasme, dyspnée

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
 Réaction cutanée, hyperhidrose, aggravation du psoriasis

Troubles musculosquelettiques et troubles des tissus conjonctifs
 Crampes musculaires

Organisme entier et point d'administration
 Fatigue

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Tableau II — Interactions médicament-médicament potentielles ou établies

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	C, T	Le traitement combiné avec un agent de cette classe peut augmenter le risque d'hypotension, d'hypotension orthostatique, de bradycardie et d'insuffisance cardiaque, en raison d'une diminution excessive de l'activité sympathique. Théoriquement, une hypertension potentiellement importante peut survenir jusqu'à 14 jours après la fin du traitement par l'IMAO.	Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) peuvent potentialiser les effets pharmacologiques des bêtabloquants, agents qui produiraient une inhibition compétitive des catécholamines au niveau des neurones adrénergiques cardiaques et périphériques. Leur emploi en concomitance avec un bêtabloquant est

			déconseillé.
Antidiabétiques	T	Les bêtabloquants peuvent perturber la réponse hémodynamique habituelle provoquée par l'hyperglycémie et entraîner une hausse de la tension artérielle associée à une bradycardie grave.	Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques réduit la libération d'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 à des épisodes d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).
Bloqueurs des canaux calciques (p. ex. vérapamil, diltiazem)	ÉC (Carruthers, 1991)	En raison de leur effet potentiel sur la conduction et la contractilité cardiaques, les inhibiteurs calciques ne doivent pas, si possible, être administrés par voie intraveineuse. S'il est jugé absolument nécessaire, le traitement par voie orale doit faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier 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

			<p>début du traitement, est recommandée (voir MISES EN GARDE).</p> <p>Survenue possible d'une chute marquée de la tension artérielle et d'une insuffisance cardiaque en cas d'administration concomitante de pindolol et d'un dérivé dihydropyridinique, comme la nifédipine, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque latente.</p>
Anti-adrénergiques	T	Risque d'hypotension orthostatique consécutive à la potentialisation de l'effet antihypertenseur des alphabloquants — tels que la guanéthidine, la béthanidine, la réserpine, la méthyl dopa ou la clonidine — par les bêtabloquants.	Afin de réduire le risque de crise hypertensive causée par le sevrage de clonidine (effet rebond) lors de l'interruption du traitement, l'administration du bêtabloquant doit être interrompue graduellement plusieurs jours avant l'arrêt du traitement par la clonidine chez les patients qui reçoivent ces deux agents en concomitance. Une surveillance de la tension artérielle est recommandée au cours du sevrage de l'inhibiteur adrénergique.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	L'administration concomitante d'AINS, dont 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	Les AINS peuvent entraîner une diminution des effets antihypertenseurs des bêtabloquants, ce qui peut donner lieu à une hypertension non maîtrisée. La surveillance est de mise.

		AINS.	
Phénothiazines	ÉC	L'administration concomitante de pindolol et de thioridazine, a-t-on signalé, entraîne une augmentation modérée des taux sériques de thioridazine et de deux de ses métabolites, ainsi que des concentrations sériques de pindolol supérieures à celles prévues.	L'administration concomitante de bêtabloquants et de phénothiazines entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des deux agents, ce qui peut se solder par l'apparition d'une hypotension, d'une tachycardie ventriculaire et d'une rétinopathie pigmentaire. La surveillance est de mise.
Agents sympathomimétiques	T	En raison d'effets antagonistes, l'administration concomitante de sympathomimétiques tels que l'épinéphrine, la norépinéphrine, l'isoprénaline, l'éphédrine, la phényléphrine, la phénylpropanolamine ou les dérivés de la xanthine et d'un bêtabloquant non sélectif peut augmenter la réponse pressive et provoquer une hypertension grave.	Le pindolol peut contrecarrer les effets des sympathomimétiques et des dérivés de la xanthine et donner ainsi lieu à une hypertension grave. La surveillance est de mise.
Anesthésiques	ÉC	Administrés ensemble, les bêtabloquants et certains anesthésiques peuvent avoir un effet cardiodépresseur additif et entraîner une hypotension grave et prolongée (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).	On recommande d'éviter d'administrer des anesthésiques qui dépriment le myocarde, comme le cyclopropane et le trichloréthylène.
Antiarythmiques	ÉC	L'administration concomitante de bêtabloquants et d'antiarythmiques de classe I — tels que le disopyramide, le tocaïnide, le flécaïnide ou l'amiodarone — a un effet potentialisateur sur le temps de conduction auriculaire et provoque un effet inotrope	Bien que cet effet additif soit faible, la possibilité d'interactions entre les antiarythmiques et le pindolol ne peut être écartée. La surveillance est de mise.

		négatif susceptible d'entraîner une dépression du myocarde, une insuffisance cardiaque, une hypotension, de la bradycardie, un bloc auriculo-ventriculaire et une asystole.	
Glucosides cardiotoniques	T	Administrés ensemble, les bêtabloquants et les glucosides cardiotoniques peuvent avoir un effet dépresseur additif sur la conduction myocardique, en particulier dans le nœud auriculoventriculaire.	L'administration concomitante de glucosides cardiotoniques peut induire une bradycardie ou un bloc cardiaque grave et doit donc être évitée.
Alcaloïdes de l'ergot	T	L'effet vasoconstricteur des alcaloïdes de l'ergot peut être accru en cas d'administration concomitante avec des bêtabloquants.	L'administration de bêtabloquants en concomitance avec des alcaloïdes de l'ergot peut accentuer la vasoconstriction, ce qui entraîne une hypertension.
Cimétidine	ÉC	La cimétidine entraîne une inhibition modérée de plusieurs enzymes du cytochrome P ₄₅₀ , notamment du CYP2D6, 3A4, 2C19, 2E1, 2C9 et 1A2. L'administration concomitante de cimétidine peut donc inhiber le métabolisme hépatique du pindolol et provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ce dernier, ce qui peut se traduire par une hypotension.	La surveillance est de mise.
Fingolimod	ÉC	Bradycardie	L'utilisation concomitante de fingolimod avec des bêtabloquants 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; EC : Étude clinique; T : Interaction théorique

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage d'un bêtabloquant peut entraîner les manifestations suivantes : 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 TEVA-PINDOLOL, peut entraîner de la tachycardie et une hypertension. La prise concomitante d'alcool, d'antihypertenseurs, d'antidépresseurs ou d'antiarythmiques peut aggraver les signes et symptômes du surdosage.

Tous les cas de surdosage commandent une interruption de l'administration de TEVA-PINDOLOL (pindolol) 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 (voir **PRÉCAUTIONS** pour ce qui a trait aux précautions concernant l'usage de l'épinéphrine).
5. Bronchospasme : Administrer de l'aminophylline ou de l'isoprotérénol.
6. Hypoglycémie : Administrer du glucose par voie intraveineuse.

Il faut se rappeler que le pindolol 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-PINDOLOL. Cela dit, il faut pas sous-estimer non plus les complications qu'une dose excessive d'isoprotérénol peut entraîner.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

a) Hypertension

TEVA-PINDOLOL (pindolol) est habituellement administré en concomitance avec d'autres antihypertenseurs, en particulier avec des diurétiques thiazidiques, mais il peut également être utilisé seul (voir **INDICATIONS**).

TEVA-PINDOLOL doit être pris avec les repas.

La posologie de TEVA-PINDOLOL doit toujours être ajustée en fonction des besoins personnels du patient et conformément aux lignes directrices ci-dessous.

Le traitement par TEVA-PINDOLOL commence par l'administration 5 mg avec le petit déjeuner et de 5 mg avec le dîner. Si aucune réponse satisfaisante n'est obtenue après une à deux semaines de traitement, la dose peut être portée à 10 mg par jour, en deux doses fractionnées égales.

Si on n'obtient toujours pas de réponse satisfaisante au bout d'une à 2 autres semaines, on peut porter la posologie à 30 mg par jour, administrés à raison de 15 mg au petit déjeuner et de 15 mg avec le repas du soir.

Les doses supérieures à 30 mg par jour doivent être administrées en trois prises.

Les patients qui présentent une réponse satisfaisante avec une dose quotidienne de TEVA-PINDOLOL de 10 à 20 mg peuvent poursuivre le traitement à cette posologie et recevoir la dose complète en une seule prise le matin, avec le petit déjeuner.

La dose d'entretien habituelle se situe entre 15 et 45 mg par jour, maximum à ne pas dépasser. Certains patients peuvent cependant recevoir une dose d'entretien plus faible lors d'un traitement au long cours.

b) Angine de poitrine

La posologie de TEVA-PINDOLOL doit toujours être ajustée en fonction des besoins personnels du patient.

Dans le traitement de l'angine de poitrine, TEVA-PINDOLOL est administré à raison de 3 ou 4 fois par jour. Le traitement par TEVA-PINDOLOL commence par l'administration de trois doses fractionnées de 5 mg chacune, prises avec les repas. La posologie peut être augmentée après une ou deux semaines si aucune réponse adéquate n'est obtenue jusque là. La dose d'entretien habituelle se situe entre 15 mg et 40 mg par jour, maximum à ne pas dépasser.

c) Populations et cas particuliers

Insuffisance hépatique ou rénale

Les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale peuvent généralement être traités aux doses habituelles. Ce n'est que dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique grave qu'une diminution de la dose quotidienne peut s'avérer nécessaire (voir **PHARMACOLOGIE – Populations et cas particuliers**).

Enfants

L'efficacité et l'innocuité de TEVA-PINDOLOL n'ayant pas été établies chez les enfants, cet agent n'est pas indiqué dans ce groupe d'âge.

Patients âgés

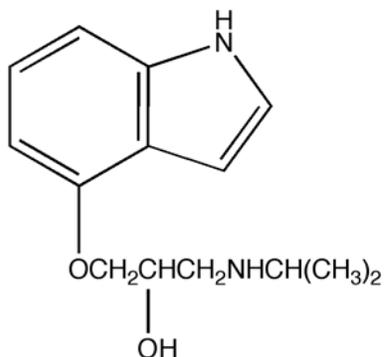
Bien qu'aucune donnée ne suggère la nécessité de modifier la posologie chez les personnes âgées, la prudence demeure de mise (voir **PRÉCAUTIONS** et **PHARMACOLOGIE – Populations et cas particuliers**).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom de marque : TEVA-PINDOLOL

Nom générique : Pindolol

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{14}H_{20}N_2O_2$

Masse moléculaire : 248,3

Dénomination systématique : 4-(2-hydroxy-3-isopropyl-amino-propoxy)-indole

Description : Le pindolol se présente sous forme de poudre cristalline blanche dégageant une faible odeur. Pratiquement insoluble dans l'eau, il est légèrement soluble dans le méthanol et très légèrement dans le chloroforme.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

- 5 mg : Comprimés à bords biseautés, plats, de forme ronde et de couleur blanche, portant une rainure unique d'un côté et la marque « novo » au-dessus de « 5 » gravée de l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.
- 10 mg : Comprimés à bords biseautés, plats, de forme ronde et de couleur blanche, portant une rainure unique d'un côté et la marque « novo » au-dessus de « 10 » gravée de l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.
- 15 mg : Comprimés à bords biseautés, plats, de forme ronde et de couleur blanche, portant une rainure unique d'un côté et la marque « novo » au-dessus de « 15 » gravée de l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.

Ingrédients non médicinaux

Comprimés de 5 mg, 10 mg et 15 mg : amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés TEVA-PINDOLOL (pindolol) entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant fermé hermétiquement rangé à l'abri de la lumière.

PHARMACOLOGIE

Effets sur la fonction cardiovasculaire

Chez le chien non anesthésié, l'administration intraveineuse de respectivement 0,05 mg/kg et 2 mg/kg de pindolol a produit une inhibition de 70 % de la tachycardie et des variations de la pression sanguine induites par l'isoprotérénol, et une inhibition complète a été observée après l'administration d'une dose de 0,1 à 5,0 mg/kg i.v. Chez le chien anesthésié, l'administration de doses de 0,2 à 2,0 mg/kg de pindolol par voie intraveineuse a produit une diminution dose-dépendante de la pression sanguine. Les variations de la fréquence cardiaque, qui n'étaient pas liées à la dose, ont accusé une réduction de 12 % et de 4 % après l'administration intraveineuse de 0,2 mg/kg et 2 mg/kg respectivement.

Chez le chien anesthésié, l'administration intra-artérielle de 0,2 à 1 mg/kg de pindolol a contrecarré la vasodilatation induite par l'isoprotérénol, tandis qu'une réduction de 25 % à 40 % de la résistance vasculaire a été observée après l'administration, intra-artérielle toujours, de 50 et 200 mg/kg. L'administration de doses intraveineuses de 2 mg/kg de pindolol a entraîné une vasodilatation périphérique ainsi qu'une réduction de la résistance périphérique totale associée.

Lors d'études *in vivo* chez le cobaye, le pindolol a produit un antagonisme dose-dépendant de l'effet inotrope et de l'effet chronotrope positifs de l'épinéphrine sur l'oreillette.

Un antagonisme de la tachycardie et de la variation de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque induites par l'isoprotérénol a été observé 30 minutes après l'administration d'une dose orale unique de 10 mg de pindolol à 5 volontaires en bonne santé, effet qui a persisté pendant 24 heures.

La diminution de la pression sanguine observée chez 10 patients hypertendus ayant reçu du pindolol à raison de 20 à 40 mg en dose fractionnées pendant une période de 16 mois à été associée à une réduction statistiquement significative de la résistance vasculaire des vaisseaux de l'avant-bras et de l'ensemble de l'organisme au repos comme à l'effort. Le tonus veineux a accusé une chute significative pendant et après l'effort. Aucune variation significative du débit cardiaque n'a été signalée par suite de l'utilisation prolongée du composé (voir **MODE D'ACTION**).

Le pindolol ne stabilise que peu la membrane. Sa capacité à prolonger la période réfractaire relative des cellules cardiaques de l'oreillette isolée du cobaye équivaut à environ un douzième de celle de la quinidine. Le pindolol est dépourvu d'activité anesthésique locale lorsque appliqué sur la cornée en concentrations allant jusqu'à 5 %.

Le pindolol possède une activité agoniste partielle (activité sympathomimétique intrinsèque). Chez le chat réserpinisé, surrénalectomisé ou vagotomisé, l'administration d'une perfusion i.v. de 0,16 µg/kg à 2,5 mg/kg de pindolol a entraîné une augmentation durable de l'activité du myocarde, se manifestant par une action chronotrope positive.

Le pindolol réduit le taux de consommation basale du myocarde en oxygène et bloque l'augmentation induite par la hausse de l'activité sympathique du système nerveux.

Le pindolol possède une activité antiarythmique. En effet, chez le chien anesthésié, l'administration d'une dose de pindolol de 8 mg/kg a entraîné une augmentation de la dose d'ouabaïne requise pour provoquer une arythmie ventriculaire. Le pindolol a retardé l'apparition de l'arythmie ventriculaire induite par l'ouabaïne chez le cobaye et le chien. Chez le chien, il a entraîné un rétablissement du rythme sinusal.

Le pindolol, a-t-on signalé, aurait réduit l'activité rénine plasmatique chez certains patients. Celle-ci peut toutefois ne subir aucune variation ou encore augmenter par suite du traitement. En fait, il ne semble pas exister de relation significative entre l'action antihypertensive du pindolol et la variation de l'activité rénine plasmatique.

Effets sur la fonction pulmonaire

Des doses orales de pindolol de 15, 30 et 60 mg ont été administrées à 58 hypertendus jouissant d'une fonction respiratoire normale. Aucune modification importante du volume expiratoire maximal, du taux de ventilation volontaire maximal, du débit expiratoire maximal ou du débit expiratoire maximal médian n'a été observée.

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

Autres effets

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de doses orales de 5 et de 10 mg de pindolol a été suivie de divers changements électroencéphalographiques, dont [une accélération] des ondes rapides bêta et des ondes thêta, et une diminution de l'activité des ondes alpha. Chez le rat, l'administration de 5,2 mg/kg par voie sous-cutanée a bloqué le ptosis induit par la tétrabénazine, mais non la catalepsie. Chez la souris, l'administration de doses de pindolol de 1 à 30 mg/kg i.v. a contré l'hypothermie induite par la réserpine.

Populations et cas particuliers

Personnes âgées

En raison de l'effet combiné du ralentissement du métabolisme du médicament, de la réduction du débit sanguin hépatique et de la diminution de l'élimination rénale observés chez les personnes âgées, les concentrations plasmatiques de pindolol peuvent être plus élevées 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 la pharmacocinétique du pindolol, ce qui suggère une augmentation du volume de distribution et de la clairance totale.

Insuffisance hépatique ou rénale

Les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale peuvent généralement être traités aux doses habituelles. Ce n'est que dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique grave qu'une diminution de la dose quotidienne peut s'avérer nécessaire. Dépendamment de la gravité de l'une et l'autre affections, la demi-vie plasmatique du pindolol peut s'élever jusqu'à 11,5 heures chez les insuffisants rénaux et jusqu'à 30 heures chez les cirrhotiques.

TOXICOLOGIE

a) Toxicité aiguë

Espèce animale	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)
Souris	i.v.	29 ± 1,2
Souris	p.o.	200 ± 22
Rat	i.v.	35 ± 1,7
Rat	p.o.	260 ± 36
Lapin	i.v.	10 ± 0,9
Lapin	p.o.	650 ± 102
Chien	p.o.	≥ 30

a) Toxicité subaiguë

Espèce/Souche	Sexe M/F	N^{bre} de groupes	N/groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée (semaines)	Effets toxiques
Rat	40/40	4	10M/10F	0, 16, 66, 246	p.o.	13	246 mg/kg : Taux de mortalité de 20 %. 66 et 246 mg/kg : Arrêt de la spermatogenèse chez les mâles et hypoplasie de l'utérus chez les femelles. 16, 66 et 246 mg/kg : Augmentation légère ou modérée de la SGPT et diminution de la consommation alimentaire, de l'utilisation efficace de celle-ci, du poids des organes et du poids corporel. Fréquence d'infections plus élevée chez les animaux traités que chez les témoins. 246 mg/kg : Présence d'inclusions cellulaires dans le foie et les grandes surrénales et augmentation du nombre de gouttelettes lipidiques dans les cellules des tubules rénaux. Des modifications semblables mais moins prononcées ont été observées à la dose de 66 mg/kg. Cas isolés d'involution du thymus, d'atrophie des vésicules séminales et d'atrophie de la prostate. Coloration verdâtre de l'urine.
Rat	40/40	4	10M/10F	0, 5, 25, 130	p.o.	26	130 mg/kg/jour : Diminution du gain pondéral et cyanose.
Chien/ Beagle	8/8	4	2M/2F	0, 5, 20, 80 (6 jours/sem.)	p.o.	13	80 mg/kg/jour : Convulsions, troubles gastro-intestinaux, mydriase, érythème secondaire à la vasodilatation cutanée. Diminution de la consommation alimentaire et du gain pondéral.
Chien/ Beagle	12/12	4	3M/3F	0, 5, 15, 45	p.o.	26	45 mg/kg : Taux de mortalité de 50%. 15 et 45 mg/kg/jour : Hypertrophie des hépatocytes et présence de gouttelettes hyalines et de pigment lipochrome dans les cellules hépatiques et les cellules de Kupffer. Dégénérescence de quelques cellules hépatiques. Coloration verdâtre de l'urine.

Espèce/Souche	Sexe M/F	N ^{bre} de groupes	N/groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée (semaines)	Effets toxiques
							Augmentation transitoire des phosphatases alcalines chez un chien de chacun des groupes à 5, 15, et 45 mg/kg/jour. 45 mg/kg/jour : Convulsions, troubles gastro-intestinaux, arrêt de la spermatogenèse, perte de poids et diminution des lipides cortico-surréaliens.
Rat	30/30	3	10M/10F	0, 1, 3	i.v.	4	Aucun
Chien/ Beagle	2/2 4/4	1 2	2M/2F 2M/2F	0 1,5	i.v.	4	1,5 mg/kg : Érythème secondaire à la vasodilatation cutanée.
Rat	5/5 10/10	1 1	5M/5F 10M/10F	0 5	i.m.	4	5 mg/kg : Légère irritation au point d'injection.

b) Toxicité chronique

Espèce/Souche	Sexe M/F	N ^{bre} de groupes	N/groupe	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée (années)	Effets toxiques
Rat	120/120	4	30M/30F	0, 2, 14, 98	p.o.	2	98 mg/kg : Coloration verdâtre de l'urine. 2, 14 et 98 mg/kg : Dépôt de pigments brun-vertâtre dans les cellules de Kupffer.
Chien/ Beagle	16/16	4	4M/4F	0, 2, 6, 18	p.o.	2	Tachycardie pendant une semaine. Érythème dose-dépendant, secondaire à la vasodilatation cutanée. Vomissements et selles molles.
Singe/ Rhésus	9/9	3	3M/3F	0, 2,5, 25	p.o.	1	2,5 mg/kg : Ralentissement de 15 % à 20 % de la fréquence cardiaque. 25 mg/kg : Bradycardie. Coloration verdâtre de l'urine.

d) Dépôt de pigments

Chez le rat, l'administration d'une dose orale de pindolol de 200 mg/kg/jour pendant 26 semaines a donné lieu à un dépôt de pigments (ressemblant à la mélanine) dans le foie, la rate, les glandes surrénales et le tissu sous-cutané. Ces pigments ont partiellement disparu des cellules de Kupffer dans les quatre semaines ayant suivi l'arrêt du traitement.

Chez le chien, l'administration orale de doses de pindolol de 5, 15 et 45 mg/kg/jour pendant 26 semaines a donné lieu à une augmentation dose-dépendante des lipides intrahépatocytaires.

Toutefois, nonobstant ces dépôts pigmentaires et l'élévation des lipides dans les cellules hépatiques, tous les résultats des épreuves des fonctions hépatique, splénique et surrénale ont été normaux. On ignore la portée clinique des dépôts pigmentaires et des modifications lipidiques.

e) Tératologie et reproduction

i. Tératologie

Les paramètres évalués chez le rat et le lapin lors des études sur la tératologie ont été les suivants : nombre total de grossesses, d'implantations, de fœtus viables, de fœtus morts et de morts prénatales, et pourcentage de fœtus anormaux parmi les fœtus vivants.

Rat :

Des rates gravides (souche Sandoz) au nombre de 20 par groupe ont reçu des doses orales de pindolol de 30 et de 100 mg/kg du jour 7 au jour 16 de la gestation. Le traitement par le pindolol n'a pas eu d'effet délétère sur les paramètres étudiés.

Lapin :

Des lapines gravides (souche Swiss Hare) au nombre de 13, 16 et 15 par groupe ont reçu des doses orales de pindolol de respectivement 8, 23 et 80 mg/kg du jour 6 au jour 18 de la gestation. Aucun des paramètres étudiés n'a été affecté de manière significative.

ii. Reproduction

Rat : Des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg ont été administrées par voie orale à des groupes de 15 rats mâles (souche Sandoz) et de 30 rats femelles (souche Carworth Wistar CFE). Le traitement des mâles a commencé 70 jours avant l'accouplement et s'est poursuivi pendant cette période. Le traitement des femelles a débuté 15 jours ou moins avant l'accouplement et s'est poursuivi pendant toute la période couvrant l'accouplement, la gestation et l'allaitement, pour se terminer au 21^e jour du post-partum. Certains animaux ont été sacrifiés le jour 13 de la gestation.

La spermatogenèse et la fécondité ont diminué aux doses de 30 mg/kg/jour mais non aux doses de 100 mg/kg/jour. Une atrophie tubulaire des testicules a été observée chez les rats ayant reçu les doses de 30 et de 100 mg/kg/jour.

Le taux de mortalité de la progéniture a augmenté de façon significative au cours des 4 premiers jours du post-partum dans le groupe de femelles recevant la dose de 100 mg/kg/jour. Pareille augmentation a également été observée du 4^e au 21^e jour du post-partum chez celles 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 le pouvoir carcinogène

Souris : Des souris mâles et des souris femelles (souche Sandoz OFI) au nombre de 50 par groupe ont reçu des doses de pindolol d'environ 124 mg/kg/jour, administrées pendant 82 semaines à même leur ration alimentaire. Le groupe témoin comprenait la même quantité de souris au total. La fréquence de nodules et de masses observés lors de l'autopsie des animaux traités était comparable à celle observée chez les animaux du groupe témoin. Cette souche de souris, a-t-on déjà montré, est sensible aux carcinogènes chimiques.

Rat : Des rats mâles et des rats femelles (souche Sandoz OFA) au nombre de 50 par groupe ont reçu des doses moyennes de pindolol de 50 mg/kg/jour pendant 83 semaines. Un groupe semblable, constitué de 100 rats également, a servi de témoin. La mortalité et la fréquence des tumeurs ont été comparables dans les deux groupes. Cette souche de rats, a-t-on déjà montré, est sensible à la carcinogenèse chimique provoquée par le 2AAF.

RÉFÉRENCES

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 (prinodolol) in angina pectoris. A comparative long-term 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 Harmançi 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 -adrenoreceptor Blocking Agents: The pharmacological basis of clinical use. Saxena PR, Forsyth RP (ed), Amsterdam, Holland Publishing Co., 1976, 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-isopropyl aminopropoxy)-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 anti-hypertensive 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, p55.
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 isopropyl-aminopropoxy)-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* I: 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: pp192-196, 1972.
30. Thorpe P. Pindolol (Visken) and angina pectoris: a double-blind multicentre trial. *NZ 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.
32. Monographie de produit de Visken[®] (pindolol), Aralez Pharmaceuticals Canada Inc., Numéro de contrôle : 218168, Date de révision : 8 août 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-PINDOLOL (comprimés de pindolol)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-PINDOLOL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-PINDOLOL. 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 :

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

TEVA-PINDOLOL 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 :

TEVA-PINDOLOL 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 TEVA-PINDOLOL régulièrement même si vous vous sentez bien.

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

Ne prenez pas TEVA-PINDOLOL si :

- vous êtes allergique au pindolol ou à tout autre bêtabloquant ou encore à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux de TEVA-PINDOLOL énumérés dans la section ci-dessous intitulée « Les ingrédients non médicinaux sont »;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'asthme ou d'une autre maladie pulmonaire (comme la bronchopneumopathie chronique obstructive, communément appelée BPCO);
- vous présentez une insuffisance cardiaque;
- vous avez une hypertension artérielle qui affecte les artères des poumons et le côté droit du cœur;
- vous présentez une réduction du débit sanguin vers le cœur entraînant une lourdeur, une oppression ou une douleur à la poitrine;
- vous présentez des battements cardiaques lents (moins de 45 à 50 battements par minute);
- vous êtes atteint d'une maladie où, soudainement, votre

cœur ne pouvait pas pomper assez de sang, provoquant :

- rythme cardiaque rapide
- essoufflement
- transpiration
- perte de conscience
- vous devez subir une chirurgie nécessitant une anesthésie générale;
- vous présentez certains types de battements cardiaques anormaux causés par un mauvais fonctionnement du stimulateur cardiaque naturel du cœur;
- vous 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);
- vous souffrez d'un type de tumeur des glandes surrénales appelé phéochromocytome.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le pindolol.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 5 mg, 10 mg et 15 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'entreprendre un traitement par TEVA-PINDOLOL dans les cas suivants :

- 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;
- 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 (TEVA-PINDOLOL 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 TEVA-PINDOLOL**. Votre médecin en tiendra compte avant et durant le traitement par TEVA-PINDOLOL. 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 TEVA-PINDOLOL. 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 TEVA-PINDOLOL. 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 TEVA-PINDOLOL pendant une longue période.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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 TEVA-PINDOLOL :

- 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 TEVA-PINDOLOL;
- 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 TEVA-PINDOLOL. Prenez TEVA-PINDOLOL exactement comme prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour.

TEVA-PINDOLOL doit être pris avec de la nourriture.

N'arrêtez pas de prendre TEVA-PINDOLOL 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 :

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de TEVA-PINDOLOL, 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 TEVA-PINDOLOL, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, TEVA-PINDOLOL 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

Fréquents	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquents			
Nausées	√		
Peu fréquents			
Sécheresse oculaire		√	
Fréquence inconnue			
Réaction allergique : 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 accompagnée : soudaine et oppressive			√
Froideur, sensation de brûlure, picotement ou engourdissement des bras ou des jambes		√	
Difficulté à respirer accompagnée d'une respiration sifflante ou de toux		√	
Hallucinations : perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas		√	
Faible tension artérielle	√		
Essoufflement	√		
Fatigue	√		
Étourdissements	√		
Maux de tête	√		
Tremblements	√		
Nausées,	√		
Vomissements	√		
Douleur abdominale	√		
Diarrhée	√		
Crampe musculaire	√		
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 exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-PINDOLOL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- N'utilisez plus ce médicament une fois passée la date de péremption indiquée sur la boîte.
- Conservez-le dans son emballage original, à l'abri de la lumière, entre 15 °C et 30 °C.
- Rangez-le hors de la vue et de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
 Courriel : druginfo@tevacanada.com
 Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 Canada
 M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 23 avril 2019