

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-NADOLOL

**Comprimés de nadolol, USP
à 40 mg et 80 mg**

Antiangineux / Antihypertenseur

**Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive
Mississauga, Ontario
L5T 2M3**

**Date de révision :
le 18 février 2020**

Numéro de contrôle : 219225

PrMINT-NADOLOL

Comprimés de nadolol, USP
à 40 mg et 80 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiangineux / Antihypertenseur

MODE D'ACTION

MINT-NADOLOL (nadolol) est un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques non cardiosélectif.

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

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

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

Pharmacocinétique

Le nadolol est absorbé lentement chez l'homme, environ 34 % de la dose orale atteignant la circulation. Dans le sérum, environ 30 % du nadolol présent se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques. Le nadolol se distribue abondamment dans les tissus extravasculaires. Les concentrations sériques maximales de nadolol sont atteintes 2 à 4 heures après l'administration orale et l'état d'équilibre, après 6 à 9 jours. Aux doses thérapeutiques, la demi-vie sérique du nadolol se situe entre 20 et 24 heures.

Le nadolol n'est pas métabolisé de manière détectable chez l'homme. Après administration par voie orale, l'excrétion urinaire et l'excrétion fécale du nadolol sont d'environ 20 % et 70 % respectivement. La quantité présente dans les selles comprend la fraction non absorbée du médicament ainsi que la fraction absorbée excrétée par le foie.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'élimination du nadolol est proportionnelle à la clairance de la créatinine. En présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 5 mL/min), la demi-vie sérique moyenne du nadolol était de 45 heures et le médicament était largement excrété par des voies autres que la voie rénale.

Le nadolol est dialysable.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude croisée et équilibrée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée en double insu auprès de sujets adultes en bonne santé et à jeun (n = 45) dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés MINT-NADOLOL à 80 mg de Mint Pharmaceuticals Inc., Mississauga, Ontario, Canada, avec les comprimés NADOLOL (Nadolol) à 80 mg comprimés d'AA Pharma Inc. Toronto, Canada.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

Nadolol (1 x 80 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (h*ng/mL)	3321,44 3530,82 (33,67)	3153,70 3297,58 (29,40)	105,3	96,0 - 115,5
ASC _I (h*ng/mL)	3414,81 3626,07 (33,29)	3236,55 3381,90 (29,23)	105,5	96,3 - 115,6
C _{max} (ng/mL)	258,60 291,24 (51,90)	246,86 275,73 (52,35)	104,8	(90,5 - 121,2)
T _{max} § (h)	3,00 (1,50-8,00)	3,17 (0,50-6,00)		
T _{1/2} € (h)	13,68 (12,16)	13,69 (13,10)		

*MINT-NADOLOL (nadolol), en comprimés à 80 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

† Nadolol (nadolol), en comprimés à 80 mg (AA Pharma Inc.) a été acheté au Canada.

§ Exprimé en tant que médian (min - max)

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

INDICATIONS

Angine de poitrine

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

Hypertension

MINT-NADOLOL est indiqué pour le traitement de l'hypertension légère ou modérée. On l'administre habituellement en association avec d'autres médicaments — en particulier avec des diurétiques thiazidiques —, mais si le médecin juge que le traitement devrait être amorcé avec un bêtabloquant plutôt qu'avec un diurétique, MINT-NADOLOL peut être administré seul.

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

MINT-NADOLOL n'est pas recommandé pour le traitement urgent des crises hypertensives.

CONTRE-INDICATIONS

Rhinite allergique, bronchospasme (y compris l'asthme bronchique) et bronchopneumopathie chronique obstructive grave;

Bradycardie sinusale;

Bloc AV du deuxième ou du troisième degré;

Insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire;

Insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE);

Choc cardiogénique;

Anesthésie avec un agent produisant une dépression du myocarde (p. ex., éther);

Hypersensibilité au nadolol.

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque :

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

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

Interruption brusque du traitement par MINT-NADOLOL :

Les patients qui souffrent d'angine doivent être avertis du risque que présente une interruption brusque du traitement par MINT-NADOLOL. En effet, des cas d'exacerbation grave de l'angine et d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires ont été signalés par suite de l'interruption brusque du traitement par d'autres bêtabloquants chez des patients qui souffraient d'angine de poitrine. L'exacerbation de l'angine de poitrine peut précéder ou non la survenue de ces deux complications. Par conséquent, lorsqu'on envisage d'interrompre l'administration de MINT-NADOLOL chez un patient atteint d'angine de poitrine, on doit réduire la posologie graduellement, sur une période d'environ deux semaines, tout en observant le patient de près. La fréquence des prises doit demeurer la même.

Dans les cas plus urgents, la diminution graduelle de la dose de MINT-NADOLOL doit se faire par paliers et sous observation encore plus étroite. Si les symptômes d'angine se détériorent ou qu'une insuffisance coronarienne apparaît, on recommande de reprendre rapidement l'administration de MINT-NADOLOL, du moins pendant un certain temps.

Diverses éruptions cutanées et une xérosis de la conjonctive associées aux bêtabloquants, dont le nadolol, ont été signalées. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) — dont les signes comprennent conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otite et sérosité 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 nadolol ni avec aucun autre agent de ce type, le médecin doit être conscient qu'une réaction de ce genre peut survenir, auquel cas il devra mettre fin au traitement.

Faute d'inhibition de l'activité vagale, une bradycardie grave survient chez environ 3 % des patients après l'administration de nadolol. En pareil cas, on doit soit réduire la posologie, soit envisager l'administration d'atropine par voie intraveineuse. Si l'état du patient ne s'améliore pas, considérer l'administration intraveineuse d'isoprotérénol.

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

PRÉCAUTIONS

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

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 P, dont le salbutamol et l'isoprotérénol (pour maîtriser le bronchospasme), et la norépinéphrine (pour maîtriser l'hypotension).

MINT-NADOLOL doit être administré avec prudence chez les patients susceptibles d'hypoglycémie spontanée, ou chez les patients diabétiques (en particulier s'ils sont atteints de diabète instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les bêtabloquants adrénergiques peuvent masquer les signes et symptômes précurseurs d'une hypoglycémie aiguë. Puisque les bêtabloquants réduisent également la libération d'insuline en réponse à l'hyperglycémie, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments antidiabétiques.

L'ajustement posologique de MINT-NADOLOL doit être personnalisé lorsque le médicament est utilisé en concomitance avec d'autres antihypertenseurs (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients qui reçoivent des médicaments qui provoquent la déplétion des catécholamines, comme la réserpine et la guanéthidine, doivent être sous étroite observation si on leur administre MINT-NADOLOL en concomitance. L'action additive de blocage des catécholamines du nadolol peut donner lieu à une réduction excessive de l'activité nerveuse sympathique au repos.

L'emploi concomitant du fingolimod avec les bêtabloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est donc pas recommandé. Lorsque la coadministration est jugée nécessaire, une surveillance appropriée (c.-à-d., garder le patient en observation pour la nuit) est recommandée à l'instauration du traitement.

Les épreuves laboratoires qui conviennent doivent être effectuées à intervalle appropriée et on doit faire preuve de circonspection chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est altérée. Compte tenu que le nadolol est excrété principalement par les reins, il peut être nécessaire de réduire la posologie en présence d'insuffisance rénale.

Utilisation chez des patients subissant une intervention chirurgicale urgente ou non urgente :

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

Par conséquent, le traitement par MINT-NADOLOL doit être interrompu graduellement chez les patients angineux devant subir une intervention chirurgicale non urgente, conformément aux recommandations indiquées sous *Interruption brusque du traitement par le nadolol* (voir MISES EN GARDE). Selon les données dont on dispose, après l'arrêt du traitement, les effets cliniques et physiologiques du blocage β -adrénergique provoqués par le nadolol auront tous disparu au bout de 5 jours.

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

Emploi durant la grossesse ou l'allaitement

Le nadolol n'a pas été évalué durant la grossesse; le médicament ne doit donc pas être administré aux 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 nadolol traverse d'emblée le placenta chez les rates gravides. Il se retrouve également dans le lait des rates durant la lactation. Faute de données chez l'être humain cependant, l'administration du nadolol n'est pas recommandée chez la femme qui allaite.

Emploi chez les enfants

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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

Les réactions indésirables signalées le plus fréquemment sont la bradycardie sévère (3 %), les étourdissements (3 %), la fatigue (2 %), l'hypotension (1 %), l'insuffisance cardiaque congestive (1 %), et les sensations de froid (1 %).

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

Appareil cardiovasculaire :

- Insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque. Troubles du rythme cardiaque ou de la conduction, dont le bloc AV, le bigéminisme, et le syndrome d'Adams-Stokes
- Douleur thoracique
- Bradycardie sévère
- Hypotension, hypotension orthostatique, et syncope
- Insuffisance vasculaire périphérique, comprenant la claudication intermittente et la sensation de froid dans les extrémités
- Œdème

Appareil respiratoire :

- Bronchospasme
- Dyspnée
- Toux

Système nerveux central :

- Étourdissements
- Dépression, anxiété, nervosité, irritabilité, et hallucinations
- Léthargie, fatigue
- Troubles du sommeil, y compris insomnie et cauchemars
- Paresthésie
- Céphalées
- Acouphène
- Troubles de l'élocution

Appareil digestif :

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

Dermatologie (voir MISES EN GARDE) :

- Éruptions cutanées
- Prurit
- Xérodermie

Ophthalmologie :

- Conjonctivite
- Vue brouillée
- Xérophtalmie

Effets divers :

- Impuissance, diminution de la libido
- Hypertrophie de la thyroïde
- Congestion nasale, xérostomie, transpiration
- Gain pondéral

Épreuves de laboratoire :

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Si vous croyez avoir pris une dose trop forte de MINT-NADOLOL, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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

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

1. Bradycardie : Administrer de l'atropine ou un autre anticholinergique.
2. Bloc cardiaque (1^{er} ou 2^e degré) : Administrer de l'isoprotérénol ou poser un stimulateur cardiaque transveineux.
3. Insuffisance cardiaque congestive : 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 les précautions relatives à l'emploi d'épinéphrine chez les patients qui prennent des bêtabloquants).
5. Bronchospasme : Administrer de l'aminophylline ou de l'isoprotérénol.
6. Hypoglycémie : Administrer du glucose par voie intraveineuse.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

Angine de poitrine :

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

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

Hypertension :

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

PRÉSENTATION

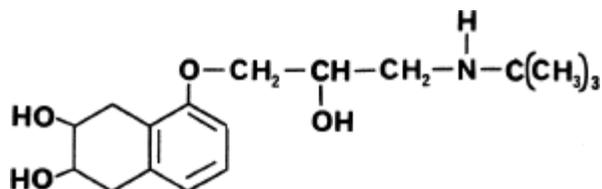
Comprimés à 40 mg : Comprimés ronds, blanc à blanc cassé, biconvexes, portant les gravures « MN » et « 40 » de part et d'autre d'une rainure sur une face et rien sur l'autre face. Disponibles en flacons de 100 comprimés.

Comprimés à 80 mg : Comprimés ronds, blanc à blanc cassé, biconvexes, portant les gravures « MN » et « 80 » de part et d'autre d'une rainure sur une face et rien sur l'autre face. Disponibles en flacons de 100 comprimés.

Conservation : Conserver dans un contenant hermétique, entre 15 °C et 30° C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PHARMACOLOGIE

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₇H₂₇NO₄

Masse moléculaire : 309,41 g/mol

Nom chimique : 2,3-cis-1,2,3,4-tétrahydro-5- (2-hydroxy-3- (tert-butylamino) propoxy) -2,3-naphtalènediol.

Description :

Le nadolol est une poudre cristalline blanche à blanc cassé, facilement soluble dans l'éthanol à 95 % et les acides dilués (pH 2,0); légèrement soluble dans le chloroforme et insoluble dans l'acétone, le benzène, l'éther éthylique, l'hexane, le propylène glycol et les tampons aqueux (pH 7,0-9,0).

Pharmacocinétique :

Les principaux détails concernant la pharmacocinétique du nadolol chez l'homme sont présentés sous MODE D'ACTION. Une fois l'état d'équilibre atteint, les concentrations plasmatiques moyennes auxquelles donne lieu l'administration quotidienne de 80, 160 ou 240 mg sont respectivement d'environ 28, 70, et 131 ng/mL.

Après administration intraveineuse, 73 % de la dose de nadolol est excrétée par les reins et environ 23 % est éliminée par voie gastro-intestinale, c'est-à-dire *via* la bile.

Dans les études sur le chien, les plus fortes concentrations de nadolol étaient présentes dans les reins, les poumons et le cœur.

Effets sur la fonction cardiovasculaire

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

Le nadolol ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque importante ou effet stabilisant sur la membrane (effet semblable à celui de la quinidine).

Le nadolol, a-t-on montré, inhibe la tachycardie induite par l'isoprotérénol ou résultant d'un effort à des doses aussi faibles que 10 mg. Une inhibition maximale a été observée 60 à 90 minutes et 3 à 8 heures respectivement, après l'administration. Une inhibition significative durable (26 heures au moins) de l'augmentation du produit de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle provoquée par l'effort a été observée après l'administration d'une dose orale de 40 à 160 mg.

L'administration intraveineuse de 0,3 à 10 µg/kg de nadolol à des patients normotensifs de sexe masculin a entraîné une diminution de l'activité rénine plasmatique périphérique. On a également observé un effet semblable chez les patients hypertendus.

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

Selon des études utilisant des préparations d'oreillette du cobaye ou de muscle papillaire du chat, ou menées chez le chien anesthésié et le lapin athéroscléreux non anesthésié, le nadolol, en doses nettement supérieures à celles requises pour produire un blocage β-adrénergique complet, n'entraîne qu'une dépression directe minime du myocarde. Cependant, dans le cadre d'autres études impliquant des chiens et chats anesthésiés, des perfusions intraveineuses de 0,05-1 mg/kg (chiens) et de 0,1 à 10 mg/kg (chats) ont donné lieu à une diminution de la fréquence cardiaque de 15 à 30 % et de 23 à 45 % respectivement.

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

L'administration intraveineuse d'une dose de nadolol de 0,03 à 1,0 mg/kg a prévenu les modifications électrocardiographiques causées par l'occlusion de l'artère coronaire chez le chien anesthésié. Le nadolol a aussi prévenu l'exacerbation de ces modifications par l'isoprotérénol.

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

Dans un essai limité impliquant 11 patients hypertendus non maîtrisés par une diurétique seul, l'ajout de nadolol au schéma thérapeutique a causé une augmentation significative (9,5 %) de la clairance moyenne du PAH (indice de l'efficacité du débit plasmatique rénal) et une diminution de 21 % de la résistance rénovasculaire moyenne après 16 semaines de traitement d'association. Une réduction significative de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque est survenue. On n'a observé aucun changement d'importance du volume plasmatique, de la créatinine sérique ou de la clairance de la créatinine.

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

Effets sur la fonction respiratoire

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

Chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'administration orale d'une dose de nadolol de 80 mg, et dans une moindre mesure, l'administration d'une dose de 120 mg, a produit une diminution de la capacité vitale (CV) et du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS).

Autres effets

L'administration d'une dose quotidienne de 60 mg de nadolol pendant 7 jours a légèrement accéléré la vitesse de disparition du glucose sérique après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez six patients souffrant d'hypertension modérée ou d'arythmies cardiaques. Le nadolol a également entraîné une diminution d'environ 30 % à 35 % des réponses moyennes de l'insuline 1 et 2 heures après ingestion de la charge de glucose. Le nadolol n'a eu aucun effet significatif sur la glycémie et les taux d'insuline à jeun.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce animale	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris albinos*	F	3 213
	M	3 774
	M/F	3 530
Rats albinos**	M/F	> 5 000

*6 groupes, de 5 animaux/sexe chacun, ont été traités par le nadolol à des doses logarithmiquement espacées.

**Le groupe unique de 5 animaux/sexe a été traité par le médicament à l'étude à une dose unique maximale de 5000 mg/kg.

La mortalité est généralement survenue sur une période de 4 heures suivant l'administration chez la souris et un rat mâle est mort au cours de la période de quatre heures suivant l'administration.

La toxicité a généralement été caractérisée par une faiblesse, de légers tremblements, une respiration laborieuse, une horripilation, et une activité motrice réduite chez la souris. Chez le rat, la toxicité a été caractérisée par un ptosis, un dos vouté, une horripilation, une ataxie, un écoulement oculaire, et une activité motrice réduite.

L'autopsie des animaux succombant au cours de l'étude a généralement démontré un rougissement des poumons et des muqueuses de l'estomac. De manière générale, les animaux sacrifiés après l'achèvement de l'étude n'ont démontré aucune anomalie tissulaire significative.

Études sur les interactions médicamenteuses aiguës après administration par voie orale :

Le nadolol a été administré par voie orale à des souris en association avec : du chlorhydrate d'hydralazine, de l'hydrochlorothiazide, de la digoxine, du furosémide, de la noréthindrone / du mestranol, du sulfate de quinidine, de la nitroglycérine, du carbonate de lithium ou du méthylidopa.

Dans le cadre de l'étude, on n'a mis en évidence aucune potentialisation de la toxicité du nadolol avec ni l'un ni l'autre des neuf composés commercialisés. Les signes de toxicité observés avec le nadolol seul ou en association avec le sulfate de quinidine, le chlorhydrate d'hydralazine, le furosémide, le méthylidopa, ou le carbonate de lithium ont été l'ataxie et les convulsions.

Toxicité subaiguë

Espèce	Souche	Sexe	Nombre d'animaux par groupe	Nombre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
Rats	Charles River COBS	M F	15 15	4 4	0, 100, 300 ou 1000 – 6 jours par semaines	Orale	12 semaines	Aucun
Rats	Sprague-Daley	M F	5 5	4 4	0, 2,5, 7,5 ou 25 (dans une solution saline)	Intrapéritonéale	4 semaines	Aucun
Chiens	Beagle	M F	1 1	4 4	0, 25, 75 ou 250	Orale	3,5 semaines	Légère perte de poids pondéral, vomissement
Chiens	Beagle	M F	2 2	4 4	1, 1,25, 3,75, ou 12,5	Intraveineuse	4 semaines	Bradycardie
Singes	Rhésus	M F	2 1	4 4	0, 25, 75, 250	Orale	12 semaines	Bradycardie

Toxicité chronique

Espèce	Souche	Sexe	Nombre d'animaux par groupe	Nombre de groupes	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
Souris	Charles River CD-1	Mâle Femelle	60 60	4 4	0, 80, 200 ou 500	Orale	18 mois	Poids corporel moyen légèrement plus faible chez tous les animaux à l'étude; augmentation (non significative sur le plan statistique) de l'incidence de lésions oculaires, comme synéchie, décollement/ dégénérescence de la rétine, iritis chronique à 500 mg/kg.
Rats	Sprague-Daley	Mâle Femelle	60 60	4 4	0, 160, 400 ou 1000	Intrapéritonéale	18 mois	Poids corporel moyen légèrement plus faible chez tous les animaux à l'étude; augmentation (non significative sur le plan statistique) de l'incidence de cataractes à 400 et 1000 mg/kg.
Chiens	Beagle	Mâle Femelle	4 4	4 4	0, 24, 60, 150	Orale	1 an	Perte de poids modérée; diminution du rythme cardiaque moyen; réduction de la tolérance au glucose; consommation réduite d'aliments; augmentations, attribuables au médicament, des taux de triglycérides dans le sang (33-61 %), dans les limites de la normale.

Études de carcinogénicité

On a administré du nadolol à 3 groupes de 60 rats et 60 rates Charles River CD Sprague-Dawley à des concentrations alimentaires de 160, 400 et 1000 mg/kg/jour, pendant 18 mois. Une étude similaire a été réalisée sur 3 groupes de 60 souris mâles et 60 souris femelles Charles River CD-1. Des doses de 80, 200 ou 500 mg/kg/jour ont été administrées dans les aliments pendant 18 mois.

Dans des conditions de test, le nadolol n'a pas influencé le développement de tumeurs.

Études de tératologie :

Rats : Des doses de 100 ou 300 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale à des rats mâles pendant 10 semaines et à des rats femelles pendant 2 semaines avant l'accouplement. La moitié des femelles ont reçu des doses jusqu'au jour 13 ou 14 de la gestation; les femelles restantes ont reçu des doses tout au long de la gestation et pendant 21 jours de lactation. Le nadolol n'a eu aucun effet sur la gestation ou sur la viabilité du nouveau-né à la naissance et à 4 jours.

Rats, Hamsters : Lorsqu'il est administré par voie orale à des rates et des hamsters gravides, des doses de 100 ou 300 mg/kg n'ont ni affecté le développement du fœtus ni provoqué des changements tératogènes chez la progéniture.

Lapins : Lorsque des doses quotidiennes de 100 ou 300 mg/kg ont été administrées par voie orale à des petits lapins russes du jour 6 au jour 18 de la gestation, le nadolol a été jugé embryo- et fœtotoxique, bien qu'aucun changement tératogène n'ait été observé chez aucun des descendants viables.

Des effets similaires ont été observés lorsqu'on a administré des doses quotidiennes de 100 mg/kg des jours 7 à 18 de la gestation à des lapines blanches et de la Nouvelle-Zélande gravides. Ces effets n'ont cependant pas été observés chez les petits lapins russes à des posologies de 25 ou de 50 mg/kg.

Rats : Des doses quotidiennes totales de 300, 900 ou 1800 mg/kg de nadolol ont été administrées à des rates du jour 15 de la gestation au jour 21 de la lactation. À ces posologies, le nadolol n'a pas eu d'effets indésirables importants sur les rates enceintes ou leur progéniture.

RÉFÉRENCES

1. Dreyfuss J, Brannick LJ, Vukovich RA, Shaw JM, Willard DA: Metabolic studies in patients with nadolol: oral and intravenous administration. *J. Clin. Pharmacol.* 1977; 17: 300-307.
2. Evans DB, Peschka MT, Lee RJ, Laffan RJ: Antiarrhythmic action of nadolol, a beta-adrenergic receptor blocking agent. *Eur J Pharmacol* 1976; 35: 17-27.
3. Gibson JK, Gelband H, Bassett AL: Possible basis of antiarrhythmic action of a new beta-adrenergic blocking compound (nadolol). *Am J Cardiol* 1976; 37: 138.
4. Gibson J K, Gelb and H, Bassett A L: Effects of S Q 11725 on the electrophysiology of isolated mammalian cardiac tissue. *Pharmacologist* 1974; 16: 201.
5. Griffith DL: Effects of diuretics on nadolol bioavailability. *Clin Res* 1977; 25: 549A.
6. Lee G, De Maria AN, Miller RR, Joye JA, Baker L, Jameson L, Low R, Mason DT: Comparative effects of nadolol and propranolol on cardiac and peripheral circulatory function in patients with coronary artery disease. *Clin Res* 1978; 26: 100A.
7. Lee RJ, Evans DB, Baky SH, Laffan RJ: Pharmacology of nadolol (SQ 11, 725), a beta- adrenergic antagonist lacking direct myocardial depression. *Eur J Pharmacol* 1975; 33: 371-382.
8. LeWinter MM, Curtis G, Shabetai R, Verba J, Bloomquist J, Engler R: Comparison of the effects of a new beta-adrenergic blocking agent (nadolol) and propranolol on left ventricular performance in patients with prior myocardial infarction. *Clin Res* 1978; 26: 101A.
9. Morales-Aquilera A, Valle JR: Neuromuscular transmission blockade produced by propranolol and 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-(2-hydroxy-3-(tert-butylamino)propoxy)-2-3-naphthalenediol (SQ 11, 725). *Fed Proc* 1974; 33: 579.
10. McKinstry DN, Vukovich RA, Willard DA: Effects of beta-adrenergic blockade with nadolol and propranolol on glucose and lipid metabolism in man. *Clin Res* 1977; 25: 548A.
11. Miller LA, Crawford MH, O'Rourke RA: Nadolol compared to propranolol for treating chronic stable angina pectoris. *Chest* 1984; 86: 189-193.
12. Prager G: Angina Pectoris: effective therapy once daily. *J Int Med Res* 1979; 7: 39-44.
13. Peschka M, Evans DB, Laffan RJ: Antiarrhythmic activity of SQ 11725, a potent non-depressant beta-adrenergic blocking agent. *Fed Proc* 1973; 32: 780.
14. Shaw JM, Dreyfuss J: Placental transfer in rats of the beta-adrenergic blocking agent, nadolol, and its excretion in milk. *Fed Proc* 1976; 35: 365.
15. Turner GG, Nelson RR, Nordstrom LA, Diefenthal HC, Gobel FL: Comparative effect of nadolol and propranolol on exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Br Heart J* 1978; 40: 1361-1370.

16. Vukovich R, Dreyfuss J, Brannick LJ, Herrera J, Willard D: Pharmacologic and metabolic studies with a new beta-adrenergic blocking agent, nadolol. Clin Res 1976; 24: 513A.
17. Vukovich R, Sasahara A, Sanchez-Zambrano S, Belko J: Beta blockade with nadolol in patient with congestive heart failure. Lancet 1978; 1: 162-163.
18. Vukovich RA, Sasahara A, Zombrano P, Belko J, Godin P, Brannick L: Anti-arrhythmic effects of a new beta-adrenergic blocking agent, nadolol. Clin Pharmacol Ther 1976; 19: 118.
19. Wong KK, Dreyfuss J, Shaw JM, Ross JJ Jr., Schreiber EC: A beta-blocking agent (SQ 11725) that is not metabolized extensively *by* dogs and monkeys. Pharmacologist 1973; 15: 245.
20. Monographie de produit des comprimés ^{Pr}Nadolol (Nadolol) à 40 mg, 80 mg, et 160 mg, Numéro de contrôle : 190672, AA Pharma Inc. Canada, Inc. (le 24 juin 2016).

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

P^rMINT-NADOLOL

**Comprimés de nadolol, USP
à 40 mg et 80 mg**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre MINT-NADOLOL et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de MINT-NADOLOL.

Pourquoi MINT-NADOLOL est-il utilisé?

MINT-NADOLOL est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (élévation de la pression artérielle) chez l'adulte. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments.

MINT-NADOLOL est également utilisé pour prévenir la douleur thoracique (aussi appelée angine de poitrine) chez les adultes.

Comment MINT-NADOLOL agit-il?

MINT-NADOLOL fait partie d'un groupe de médicaments appelés « bêtabloquants ».

- Il permet à votre cœur de battre plus lentement et avec moins de force.
- Il diminue la pression artérielle en détendant les vaisseaux sanguins, de sorte que votre sang y circule plus facilement.

Ce médicament ne permet pas de guérir votre maladie, mais il contribue à la maîtriser.

Quels sont les ingrédients de MINT-NADOLOL?

Ingrédient médicamenteux : nadolol.

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal

MINT-NADOLOL est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés : 40 mg (blanc à blanc cassé) et 80 mg (blanc à blanc cassé)

Ne prenez pas MINT-NADOLOL :

- si vous êtes allergique au nadolol ou à tout autre ingrédient de MINT-NADOLOL;
- si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque ou si vos symptômes s'aggravent, par exemple si vous êtes davantage fatigué, si vous êtes essoufflé plus souvent ou si vos chevilles enflent;
- si votre cœur est gravement endommagé et n'est plus en mesure de pomper assez de sang pour répondre aux besoins de votre corps;
- si les battements de votre cœur sont lents ou irréguliers;
- si votre fréquence cardiaque ou votre rythme cardiaque est anormal;
- si vous présentez un problème de conduction électrique du cœur (causant une douleur thoracique, une difficulté à respirer, des nausées, de la fatigue et des évanouissements);

- si vous avez une grave maladie du foie;
- si vous avez de graves problèmes de circulation sanguine dans les pieds et les jambes (maladie artérielle périphérique);
- si vous souffrez d'une des rares maladies héréditaires suivantes :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;
 - malabsorption du glucose-galactose.
- si vous êtes âgé de 18 ans et moins.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MINT-NADOLOL, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes asthmatique ou si vous avez d'autres maladies pulmonaires (comme une bronchite ou de l'emphysème);
- si vous avez déjà souffert de problèmes cardiaques;
- si vous vous êtes déjà évanoui;
- si vous êtes atteint de diabète et prenez des médicaments pour maîtriser votre glycémie, ou si votre glycémie est faible (hypoglycémie);
- si vous êtes atteint d'une maladie appelée phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale);
- si vous avez des problèmes de thyroïde;
- si vous avez une maladie des reins ou du foie;
- si vous avez des allergies ou si vous faites des réactions allergiques;
- si vous êtes enceinte ou essayez de le devenir. MINT-NADOLOL n'est généralement pas recommandé pendant la grossesse. Votre médecin évaluera les bienfaits du médicament pour vous en fonction des risques pour l'enfant à naître;
- si vous allaitez; vous ne devez pas allaiter pendant un traitement par MINT-NADOLOL;
- si vous devez subir une intervention chirurgicale et recevoir un anesthésique;
- si vous présentez une éruption cutanée pendant un traitement par MINT-NADOLOL.

Autres mises en garde à connaître :

Ne pas interrompre soudainement un traitement par MINT-NADOLOL, car cela peut provoquer une douleur thoracique ou une crise cardiaque. Si votre médecin décide que vous devez arrêter de prendre MINT-NADOLOL, il pourrait diminuer votre dose de façon à ce que vous en preniez de moins en moins avant de cesser complètement.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : attendez de savoir comment vous réagissez à MINT-NADOLOL avant d'effectuer une tâche qui demande de la vigilance.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels, les produits de médecine alternative, etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MINT-NADOLOL :

- Médicaments qui abaissent la pression artérielle :
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA, comme le lisinopril)
 - inhibiteurs calciques (comme le vérapamil et le diltiazem)
 - clonidine
- Médicaments pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur (comme la fluoxétine, la paroxétine et la venlafaxine)
- Anesthésiques administrés lors d'une intervention chirurgicale (comme l'éther et le cyclopropane)
- Médicaments pour traiter le diabète, comme l'insuline et les médicaments oraux. Vous pourriez être moins conscient des symptômes de l'hypoglycémie.
- Médicaments et autres produits pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères (comme la cimétidine)
- Diurétiques pour diminuer l'accumulation de liquide dans l'organisme (comme l'hydrochlorothiazide, le

- furosémide et la spironolactone)
- Sildénafil, un médicament pour traiter la dysfonction érectile
 - Médicaments pour traiter le VIH/SIDA
 - Médicaments utilisés pour les troubles du rythme cardiaque (comme l'amiodarone, le disopyramide, le flécaïnide et la digoxine)
 - Le fingolimod, un médicament utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques
 - Le dexaméthasone, un corticostéroïde utilisé pour traiter l'inflammation
 - La rifampicine, un médicament contre la tuberculose

Comment prendre MINT-NADOLOL :

Prenez MINT-NADOLOL :

- exactement comme on vous l'a prescrit;
- tous les jours;
- une fois par jour, environ à la même heure;
- avec ou sans aliment.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Hypertension :

Dose quotidienne initiale habituelle : 80 mg une fois par jour.

Dose quotidienne maximale : 320 mg une fois par jour.

Douleur thoracique :

Dose quotidienne initiale habituelle : 80 mg une fois par jour.

Dose quotidienne maximale : 240 mg une fois par jour.

N'ARRÊTEZ PAS de prendre MINT-NADOLOL et ne modifiez pas votre dose sans consulter votre médecin. Cela peut être dangereux.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de MINT-NADOLOL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. **Ne doublez PAS** la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MINT-NADOLOL?

En prenant **MINT-NADOLOL**, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires :

- Toux
- Diarrhée
- Étourdissements
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Douleur aux articulations et au dos
- Nausées
- Congestion nasale et rhume
- Fatigue

- Difficulté à dormir

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin sans tarder
	Cas graves seulement	Tous les cas	
COURANTS			
• Bradycardie : diminution de la fréquence cardiaque entraînant des étourdissements ou l'évanouissement		✓	
• Douleur thoracique			✓
PEU COURANTS			
• Réactions allergiques : éruptions cutanées, enflure des lèvres, du visage ou du cou, difficulté à respirer ou à parler			✓
• Crise cardiaque : douleur, serrement ou pression à la poitrine, battements cardiaques rapides ou irréguliers, nausées, difficultés respiratoires, sudation			✓
• Troubles de la conduction cardiaque : sensation de tête légère, étourdissements, évanouissement			✓
• Hypotension (faible pression artérielle) : étourdissements ou sensation de tête légère pouvant mener à l'évanouissement et qui sont susceptibles de survenir lors des changements de position (p. ex. passage de la position couchée à la position debout)		✓	
• Battements cardiaques irréguliers ou palpitations cardiaques		✓	
• Enflure des jambes causée par une rétention de liquide		✓	
• Troubles de la mémoire		✓	
• Essoufflement		✓	
• Réactions cutanées : éruption cutanée	✓		
• Troubles de la vision	✓		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé 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) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Conserver dans un contenant hermétiquement fermé, à 15 °C – 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MINT-NADOLOL, vous pouvez :

Communiquer avec votre professionnel de la santé.

Le présent dépliant, ainsi que la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou en communiquant avec le promoteur, Mint Pharmaceuticals Inc., au :

1-877-398-9696

Le présent dépliant a été rédigé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : le 18 février 2020