

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrVISKAZIDE®

(Comprimés de pindolol et d' hydrochlorothiazide)

Comprimés dosés à 10/25 et à 10/50 mg

ANTIHYPERTENSEUR

Xediton Pharmaceuticals Inc.
2000 Argentia Road, Building 4, Suite 495
Mississauga, Ontario L5N 1W1

Date de révision :
21 mai 2021

Numéro de contrôle : 251554

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU PRODUIT

PrVISKAZIDE®

(Comprimés de pindolol et d'hydrochlorothiazide)

Comprimés dosés à 10/25 et à 10/50 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

ACTIONS

VISKAZIDE® réunit l'activité de deux antihypertenseurs : un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques (le pindolol) et un diurétique (l'hydrochlorothiazide).

Le pindolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques qui possède une activité agoniste partielle (activité sympathomimétique intrinsèque - A.S.I.).

On n'a pas encore établi le mécanisme d'action de l'effet antihypertensif des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques. Cependant, parmi les facteurs qui pourraient contribuer à cet effet, on trouve :

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

L'hydrochlorothiazide augmente l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités plus ou moins égales et peut entraîner simultanément une perte de bicarbonate généralement minime. La natriurèse s'accompagne généralement d'une certaine perte de potassium. Le mécanisme de l'action antihypertensive des diurétiques thiazidiques serait lié à l'excrétion et à la redistribution du sodium dans l'organisme. Habituellement, l'hydrochlorothiazide n'abaisse pas une tension artérielle normale.

Le pindolol s'est révélé compatible avec les diurétiques de la famille des thiazidiques et l'association de ces deux agents s'est avérée en général plus efficace pour réduire l'hypertension que l'une ou l'autre de ces substances employée seule.

Chez l'être humain, le pindolol administré par voie orale est rapidement et presque totalement absorbé ($\geq 95\%$) dans le tube digestif, et sa biodisponibilité absolue moyenne est d'environ 87 à 92 %. Des concentrations plasmatiques de 10 à 30 ng/mL sont associées à l'efficacité thérapeutique. Après l'administration d'une dose unique de 5 mg, la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) moyenne du pindolol s'établissait à $33,1 \pm 5,2$ ng/mL (T_{\max} : 1 à 2 heures). L'élimination du pindolol est indépendante de la dose. La demi-vie d'élimination du pindolol est de 3 à 4 heures, et la clairance générale du médicament se situe entre 400 et 500 mL/min. La liaison du pindolol aux protéines plasmatiques est d'environ 40 %. Le pindolol diffuse rapidement et largement dans tout l'organisme, son volume de distribution moyen se chiffrant entre 2 et 3 L/kg. De façon générale, la cinétique d'élimination a été décrite comme suivant une fonction mono-exponentielle qui s'opère selon un modèle monocompartimental.

Le pindolol est partiellement métabolisé dans le foie, et environ 30 à 40 % de la dose orale est éliminée sous forme inchangée dans les urines. Les 60 à 70 % restants sont transformés par le foie en métabolites inactifs, soit l'hydroxylate, qui est excrété par les reins et le foie sous forme de glucuronides et de sulfate étheré. 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 excrétée dans l'urine dans les 24 heures qui suivent son administration.

L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste en 2 heures, atteint son maximum après 4 heures et dure approximativement de 6 à 12 heures. L'hydrochlorothiazide est rapidement éliminé par les reins.

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

Les associations médicamenteuses fixes ne sont pas recommandées comme traitement initial de l'hypertension, puisqu'il est préférable, dans un tel cas, d'adapter séparément la posologie de chaque antihypertenseur aux besoins du patient. Cependant, si la teneur des principes actifs de l'association correspond à la dose optimale déterminée en fonction des besoins du patient,

l'administration de cette association pourra se révéler plus commode dans la conduite du traitement. En ce qui concerne l'adaptation ultérieure de la posologie, il est préférable d'administrer les médicaments séparément. Le traitement de l'hypertension peut évoluer; on doit donc le réévaluer selon l'état du patient.

VISKAZIDE® est indiqué comme traitement d'entretien chez les hypertendus dont l'état exige du pindolol et de l'hydrochlorothiazide dans les quantités et proportions qu'il contient.

CONTRE-INDICATIONS

VISKAZIDE® ne devrait pas être administré en présence :

- d'insuffisance cardiaque (voir Mises en garde)
- d'insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire
- de cardiomégalie importante
- de bradycardie sinusale (< 45 à 50 battements/min)
- de blocs auriculoventriculaires du 2^e et du 3^e degré;
- de choc cardiogénique
- de bronchospasme (y compris l'asthme bronchique) ou de bronchopneumopathie chronique obstructive grave (voir Précautions)
- en cas d'anesthésie à l'aide d'agents dépresseurs du myocarde (p. ex., l'éther)
- d'anurie
- d'hypersensibilité au pindolol, à l'hydrochlorothiazide ou à d'autres médicaments dérivés des sulfamides ou de réaction croisée à d'autres bêtabloquants
- d'angor de Prinzmetal
- d'une maladie du sinus
- de troubles graves de la circulation artérielle périphérique
- d'un phéochromocytome non traité
-

MISES EN GARDE

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome:

Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC)] après un traitement par l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans le cadre de certaines études épidémiologiques. Le risque peut augmenter avec un

usage cumulatif croissant (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables au médicament après la commercialisation). L'action photosensibilisante de l'hydrochlorothiazide pourrait s'avérer un mécanisme déclencheur du CPNM (voir TOXICOLOGIE, Cancérogénicité – Hydrochlorothiazide).

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque potentiel de CPNM. Il faut recommander aux patients de vérifier régulièrement leur peau pour y déceler de nouvelles lésions ainsi que des modifications de lésions existantes, et de signaler dans les plus brefs délais toute lésion cutanée suspecte. Il convient également d'informer les patients de limiter leur exposition au soleil, d'éviter l'utilisation d'équipements de bronzage intérieur et de recourir à une protection adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements et un chapeau) lorsqu'ils s'exposent aux rayons du soleil ou à la lumière ultraviolette afin de réduire au minimum le risque de cancer de la peau.

Il est possible d'envisager des solutions de rechange à l'hydrochlorothiazide pour les patients exposés à un risque particulièrement élevé de CPNM (p. ex. peau claire, antécédents personnels ou familiaux connus de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur en cours, etc.) (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables au médicament après la commercialisation).

Insuffisance cardiaque :

On doit user de prudence lorsqu'on administre VISKAZIDE® à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. En effet, la stimulation sympathique est essentielle au maintien de la fonction circulatoire dans les cas d'insuffisance cardiaque et son inhibition par blocage bêta-adrénergique risque toujours d'entraîner une diminution supplémentaire de la contractilité du myocarde, favorisant du même coup l'insuffisance cardiaque.

La dépression prolongée du myocarde peut, dans certains cas, entraîner une insuffisance cardiaque chez des patients qui n'en ont jamais eue. Il faut donc, dès les premiers signes d'insuffisance cardiaque imminente survenant au cours du traitement par VISKAZIDE®, procéder à la digitalisation des patients ou leur administrer un diurétique additionnel, ou les deux à la fois, en surveillant de très près leur réaction.

Le pindolol agit de manière sélective sans inhiber l'effet inotrope des dérivés digitaliques sur le muscle cardiaque. Toutefois, l'effet inotrope négatif du pindolol peut atténuer l'effet inotrope

positif du dérivé digitalique lorsque ces deux médicaments sont administrés en concomitance. Les effets dépressifs du pindolol et des dérivés digitaliques sur la conduction auriculoventriculaire sont additifs. Si l'insuffisance cardiaque persiste, il faut cesser l'administration de VISKAZIDE® (voir ci-dessous).

Arrêt brusque du traitement par VISKAZIDE® dans l'angine de poitrine :

Les patients souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre un arrêt brusque du traitement par VISKAZIDE®. On a en effet rapporté des cas d'exacerbation de l'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires chez des angineux, après l'arrêt brusque du traitement par les bêtabloquants. Les deux dernières complications peuvent se manifester avec ou sans aggravation préalable de l'angine de poitrine. Aussi, lorsqu'on prévoit l'arrêt du traitement par VISKAZIDE® chez des angineux, doit-on réduire progressivement la dose, tout en respectant la fréquence des prises, sur une période de deux semaines environ, et surveiller étroitement le patient.

Dans les cas plus urgents, on doit interrompre graduellement l'administration de VISKAZIDE® et surveiller le patient de plus près. Si l'angine de poitrine s'aggrave de façon marquée ou qu'une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, on doit reprendre immédiatement le traitement par VISKAZIDE®, du moins temporairement.

Comme l'ischémie coronarienne peut passer inaperçue, les recommandations ci-dessus s'appliquent également aux patients susceptibles d'en être atteints.

Administration concomitante d'inhibiteurs calciques : En raison des risques d'arrêt cardiaque, il ne faut pas administrer un inhibiteur calcique de type vérapamil par voie intraveineuse chez un patient qui reçoit déjà un bêtabloquant.

Réaction anaphylactique : Des réactions anaphylactiques déclenchées par d'autres agents peuvent être particulièrement graves chez les patients qui prennent des bêtabloquants, surtout des bêtabloquants non sélectifs, et elles pourraient s'avérer réfractaires aux doses habituelles d'adrénaline. Dans la mesure du possible, l'emploi des bêtabloquants devrait être évité chez les patients exposés à un risque accru d'anaphylaxie.

On a rapporté divers cas d'éruptions cutanées et de xérosis conjonctival lors de l'administration de bêtabloquants, y compris le pindolol. Un syndrome grave (oculo-muco-cutané) caractérisé par une conjonctivite sèche, des éruptions cutanées psoriasiformes, des otites et des sérites sclérosantes, s'est manifesté par suite de l'administration prolongée d'un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé avec le pindolol. Toutefois, les médecins doivent se rappeler que de telles réactions peuvent survenir et que, le cas échéant, il faut cesser le traitement. Il pourrait être recommandé de changer d'agent thérapeutique.

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

Une bradycardie sinusale peut se manifester au cours d'un traitement au pindolol. Celle-ci est due au fait que l'activité vagale n'est plus contrecarrée par suite du blocage des récepteurs β_1 . Toutefois, en raison de son activité sympathomimétique intrinsèque (A.S.I.), ce dernier cause moins de bradycardie au repos que d'autres bêtabloquants. En cas de bradycardie excessive, il faut réduire la dose de VISKAZIDE®.

Chez les patients atteints de thyroïdotoxicose, le pindolol peut donner une fausse impression d'amélioration en diminuant les manifestations périphériques d'hyperthyroïdie sans pour autant améliorer la fonction thyroïdienne. On doit tenir compte du risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque par le pindolol. En conséquence, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne. Il faut porter une attention particulière aux sujets qui risquent de présenter une thyroïdotoxicose, afin d'éviter la suppression brusque d'un blocage bêta qui pourrait précipiter une crise thyroïdienne. Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire les taux sériques d'iode lié aux protéines sans qu'aucun signe ne témoigne de troubles thyroïdiens.

Insuffisance rénale ou hépatique : Les bêtabloquants doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Un dysfonctionnement rénal n'affecte que légèrement la clairance du pindolol, mais une insuffisance hépatique peut augmenter les concentrations sanguines de pindolol de façon importante.

Chez les patients atteints d'une néphropathie, les diurétiques thiazidiques peuvent engendrer une hyperazotémie et leurs effets peuvent se cumuler en cas d'insuffisance rénale. Si celle-ci va en s'aggravant, il faut cesser l'administration de VISKAZIDE®.

Chez les patients dont la fonction hépatique est altérée ou chez ceux qui souffrent d'une affection hépatique évolutive, des modifications même légères de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent causer un coma hépatique. On a déjà rapporté des cas d'encéphalopathie hépatique se manifestant par des tremblements, de la confusion et un coma chez des patients traités avec des diurétiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

On doit tenir compte de la possibilité de réactions d'hypersensibilité chez les personnes prenant des diurétiques thiazidiques, qu'elles aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

On a également signalé le risque d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé associé aux diurétiques thiazidiques.

Troubles oculaires

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique et entraîner une myopie aiguë passagère ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes de ces manifestations, qui comprennent une diminution rapide de l'acuité visuelle et/ou une douleur oculaire, surviennent habituellement dans les heures ou les semaines qui suivent l'amorce du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut rendre aveugle.

La première chose à faire est d'interrompre l'administration d'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il peut être nécessaire d'envisager un traitement médical prompt ou une intervention chirurgicale rapide si la pression intraoculaire demeure non maîtrisée. Parmi les facteurs de risque de glaucome à angle fermé aigu, on compte les antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Phéochromocytome : Si un bêtabloquant est administré chez un patient atteint de phéochromocytome, un alphabloquant doit toujours être administré en concomitance (voir CONTRE-INDICATIONS).

Peau

Photosensibilité

On a rapporté des réactions de photosensibilité suite à l'emploi de diurétiques thiazidiques. En cas de réactions de photosensibilité durant le traitement avec des médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu.

PRÉCAUTIONS

VISKAZIDE® doit être employé avec prudence chez les patients prédisposés aux bronchospasmes de nature non allergique (p. ex., la bronchite chronique et l'emphysème) puisque le blocage des récepteurs bêta peut inhiber la bronchodilatation provoquée par la stimulation des récepteurs bêta par les catécholamines endogènes et exogènes.

Intervention chirurgicale urgente ou élective :

Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la capacité du cœur de réagir aux stimuli d'origine bêta-adrénergique. Certains patients qui recevaient des bêtabloquants ont été sujets à une hypotension grave et prolongée durant l'anesthésie. On a également signalé des cas où il a été difficile de rétablir et de maintenir les battements cardiaques.

Pour toutes ces raisons, certains spécialistes recommandent de cesser graduellement l'administration des bêtabloquants chez les angineux qui doivent subir une intervention chirurgicale élective (voir Mises en garde - Arrêt brusque du traitement).

Comme le pindolol est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être contrecarrés, au besoin, lors d'une intervention chirurgicale urgente, en administrant des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol ou le lévartérénol.

On doit administrer VISKAZIDE® avec prudence aux patients atteints de rhinite allergique sujets aux bronchospasmes.

Les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes avant-coureurs (p. ex., palpitations, tachycardie, tremblements) d'hypoglycémie aiguë, mais la transpiration n'est pas inhibée. Aussi faut-il faire preuve de prudence lorsqu'on administre VISKAZIDE® à des patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou encore à des diabétiques (particulièrement dans les cas de diabète instable) soumis à un traitement à l'insuline ou aux hypoglycémifiants oraux. Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter ou diminuer ou encore ne pas modifier les besoins en insuline des diabétiques. Ils peuvent aussi rendre manifeste un diabète sucré latent. L'emploi concomitant de bêtabloquants et d'antidiabétiques doit toujours être surveillé afin de s'assurer que le diabète continue d'être bien maîtrisé.

Épinéphrine et bêtabloquants

Il peut s'avérer plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez des patients à qui l'on administre des bêtabloquants. La réaction allergique peut en effet être plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes liés aux changements hydriques. On doit administrer l'épinéphrine avec prudence puisqu'elle peut ne pas produire les effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie. D'une part, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus fortes d'épinéphrine pour vaincre le bronchospasme tandis que d'autre part, ces mêmes doses peuvent provoquer une stimulation alpha-adrénergique excessive donnant lieu à de l'hypertension, à de la bradycardie réflexe, à un bloc cardiaque ainsi qu'à une aggravation possible du bronchospasme. On peut envisager, comme solution de rechange, l'emploi de mesures de soutien rigoureuses telles que les liquides et les bêta-agonistes, y compris le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale, pour vaincre le bronchospasme et la norépinéphrine pour corriger l'hypotension.

Il faut surveiller de près les patients qui reçoivent des médicaments provoquant la déplétion de catécholamines tels que la réserpine ou la guanéthidine, puisque l'effet inhibiteur de VISKAZIDE® sur les récepteurs bêta-adrénergiques s'ajoute à celui des autres médicaments et peut ainsi provoquer une diminution excessive de l'activité sympathique. Il ne faut pas associer VISKAZIDE® à d'autres bêtabloquants.

Chez les patients prenant des diurétiques thiazidiques, on doit surveiller attentivement tout signe de déséquilibre hydrique et électrolytique (hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie). Il importe d'effectuer des ionogrammes sériques à intervalles appropriés.

L'évaluation des électrolytes sériques et urinaires est particulièrement importante quand le patient vomit abondamment ou qu'il reçoit des liquides par voie parentérale. Les signes et symptômes précurseurs d'un déséquilibre hydro-électrolytique sont les suivants : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements.

De l'hypokaliémie peut se manifester, par suite notamment d'une hausse subite de la diurèse en présence de cirrhose grave ou durant l'emploi concomitant de corticostéroïdes ou d'ACTH. Une absorption inadéquate d'électrolytes par voie orale peut également contribuer au développement d'une hypokaliémie. L'hypokaliémie peut déclencher ou intensifier la réponse cardiaque aux effets toxiques des dérivés digitaliques (p. ex., une augmentation de l'irritabilité ventriculaire). On peut éviter, ou traiter, l'hypokaliémie en administrant des suppléments de potassium, des agents d'épargne potassique ou des aliments riches en potassium.

Les déficits en chlorure découlant d'un traitement à l'aide de diurétiques thiazidiques sont généralement légers et ne nécessitent habituellement pas de traitement spécifique sauf dans des circonstances exceptionnelles (affections hépatiques ou rénales). Une hyponatrémie par dilution peut survenir par temps chaud chez les patients œdémateux. Le traitement approprié consiste en une restriction hydrique de préférence à une administration de sel, sauf dans les rares cas où l'hyponatrémie menace la vie du patient. En présence de déplétion sodique, la recharge en sodium s'avère le traitement de choix.

Comme les diurétiques thiazidiques abaissent la calciurie, on doit interrompre l'administration de VISKAZIDE® avant d'effectuer les épreuves d'exploration de la fonction parathyroïdienne. Des modifications pathologiques des glandes parathyroïdes, accompagnées d'hypercalcémie et d'hypophosphatémie, ont été observées chez quelques patients soumis à un traitement prolongé à l'aide de substances thiazidiques. Cependant, aucune des complications fréquemment associées à l'hyperparathyroïdie, comme la lithiase rénale, la résorption osseuse et les ulcères gastro-duodénaux, n'ont été observées.

Les effets antihypertensifs des diurétiques thiazidiques peuvent s'intensifier après une sympathectomie.

Chez certains patients, le traitement thiazidique peut produire de l'hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte.

L'administration concomitante de VISKAZIDE® et d'un vasodilatateur périphérique antihypertensif donne lieu à une baisse plus prononcée de la tension artérielle que l'administration seule de l'un ou l'autre de ces médicaments. Il est donc possible d'obtenir une maîtrise similaire de la tension artérielle avec des doses plus faibles de chaque médicament. En conséquence, lorsque ces deux médicaments sont prescrits ensemble, il faut régler la posologie de chacun jusqu'à ce que la pression soit stabilisée.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer la sensibilité des artères à la norépinéphrine, mais cette diminution n'est pas assez importante pour que l'on se prive de l'efficacité thérapeutique de ce vasopresseur.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la sensibilité à la tubocurarine.

En règle générale, on doit éviter d'administrer du lithium en même temps que des diurétiques, car ceux-ci diminuent la clairance rénale du lithium et augmentent ainsi de beaucoup le risque d'intoxication par cet agent. Consulter les renseignements posologiques des préparations à base de lithium avant de les utiliser en concomitance de VISKAZIDE®.

Une hypotension orthostatique peut survenir et même être aggravée par l'absorption d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques.

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

Grossesse :

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont présents dans le sang du cordon ombilical. L'administration de VISKAZIDE® à la femme enceinte ou susceptible de le devenir exige que l'on soupèse les avantages espérés en regard des risques éventuels pour la mère et le fœtus. Ces risques comprennent l'ictère du fœtus ou du nouveau-né, la thrombocytopénie et d'autres réactions indésirables qui ont été observées chez les adultes.

Allaitement :

Les diurétiques thiazidiques peuvent se retrouver dans le lait maternel. Si l'emploi de VISKAZIDE® est jugé essentiel à la patiente, celle-ci doit cesser d'allaiter.

Fertilité :

Administré chez le rat à une dose de 10 mg/kg, qui est 17 fois supérieure à la dose recommandée chez l'être humain, le pindolol n'a entraîné aucun effet délétère sur la fertilité ou la capacité de reproduction. À des doses de 30 mg/kg et plus, on a observé que les rates traitées s'accouplaient moins fréquemment que les animaux non traités. Il faut cependant tenir compte du fait que les effets observés chez l'animal ne sont pas toujours prédictifs de la réponse chez l'être humain (voir TOXICOLOGIE).

Pédiatrie :

L'innocuité du pindolol chez l'enfant n'a pas encore été établie. Il n'est donc pas recommandé d'administrer VISKAZIDE® en pédiatrie.

Usage chez la personne âgée :

Il n'existe aucune donnée permettant d'affirmer que la posologie du pindolol doit être modifiée chez la personne âgée. Cependant, la prudence est de mise. Une diminution excessive de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peut limiter l'apport sanguin aux organes vitaux.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables suivantes ont été observées avec les différents composants.

Cardiovasculaires :

Insuffisance cardiaque (voir Mises en garde) et bradycardie grave (voir Mises en garde) peuvent se manifester. Syncope, sensation de tête légère et hypotension orthostatique sont possibles. Une augmentation de l'intervalle PR, un bloc AV du 2^e degré, des palpitations, des douleurs thoraciques, de la froideur aux extrémités, un syndrome de Raynaud, la claudication, des bouffées de chaleur et, très rarement, de l'arythmie et de l'insuffisance coronarienne peuvent aussi se manifester. L'hypotension orthostatique peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques et les narcotiques.

SNC :

Insomnie, cauchemars, rêves d'apparence réelle, fatigue, somnolence, faiblesse, paresthésies,

étourdissements, vertiges, acouphène, céphalées, dépression mentale, nervosité. Les réactions suivantes ont été signalées en de rares occasions : agressivité, troubles moteurs, confusion et xanthopsie.

Gastro-intestinales :

Anorexie, irritation gastrique, crampes, diarrhée, constipation, flatulence, pyrosis, nausées et vomissements, douleurs abdominales, sécheresse de la bouche, ictère (intra-hépatique, cholestatique), pancréatite et sialadénite.

Respiratoires :

Essoufflement ou dyspnée, ou les deux, respiration sifflante, bronchospasme (voir Contre-indications et Précautions).

Hématologiques :

Leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique.

Génito-urinaires :

Impuissance.

Hypersensibilité :

Exanthème, sueurs, prurit, purpura, photosensibilité, urticaire, dermatite exfoliative, éruptions cutanées psoriasiformes, angéite nécrosante, vascularite cutanée, fièvre, détresse respiratoire, y compris pneumopathie inflammatoire et réactions anaphylactiques.

Sensorielles :

Troubles visuels, y compris xanthopsie et vision trouble transitoire, sécheresse oculaire, conjonctivite, prurit ou brûlure des paupières, ou les deux, acouphène, troubles vestibulaires.

Autres :

Hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, crampes musculaires, faiblesse, agitation, gain ou perte de poids, pollakiurie, stimulation de l'appétit.

Résultats des épreuves de laboratoire :

Les changements suivants ont été observés en de rares occasions : élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la LDH et de l'acide urique sérique, diminution de la bilirubine. Les modifications les plus courantes associées au composant thiazidique consistent en une augmentation de l'acide urique et une diminution du potassium et du chlorure sériques.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

Tableau 1 Effets indésirables du médicament (fréquence inconnue)

Psychiatrie
Troubles du sommeil, dépression, hallucinations
Système nerveux
Tremblements, étourdissements, céphalées
Cœur
Bradycardie, troubles de la conduction, insuffisance cardiaque
Vaisseaux
Hypotension, symptômes évoquant des troubles vasculaires périphériques (froideur des extrémités), symptômes évoquant un syndrome de Raynaud
Poumons, thorax et médiastin
Bronchospasme, dyspnée
Appareil digestif
Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleur abdominale et diarrhée)
Peau et tissu sous-cutané
Réaction cutanée, hyperhidrose, aggravation du psoriasis
Appareil locomoteur et tissu conjonctif
Crampes musculaires
Organisme entier et point d'administration
Fatigue

Cancer de la peau autre que le mélanome

Certaines études pharmacoépidémiologiques ont mis en lumière un risque accru de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) suite à un usage croissant d'hydrochlorothiazide. Une revue systématique et une méta-analyse entreprises par Santé Canada ont laissé entendre, avec une incertitude importante, que l'emploi de l'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pouvait mener à :

- 122 cas additionnels (IC à 95 %, de 112 à 133 cas additionnels) de CS par 1 000 patients traités comparativement à la non-utilisation de l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (IC à 95 %, de 24 à 37 cas additionnels) de CBC par 1 000 patients traités comparativement à la non-utilisation de l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec le pindolol

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	C, T	L'association avec un agent de cette classe de médicaments peut augmenter le risque d'hypotension, d'orthostasie, de bradycardie et d'insuffisance cardiaque entraînées par une baisse excessive de l'activité des nerfs sympathiques. En théorie, une hypertension possiblement importante pourrait également survenir dans les 14 jours qui suivent l'arrêt du traitement par un IMAO.	Les IMAO peuvent potentialiser l'effet pharmacologique des bêtabloquants, que l'on croit exercer une action compétitive sur les catécholamines des neurones cardiaques et d'autres neurones adrénergiques périphériques. Leur emploi en concomitance avec un bêtabloquant est déconseillé.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Antidiabétiques	T	Les bêtabloquants peuvent nuire à la réponse hémodynamique habituelle consécutive à l'hyperglycémie et entraîner une hausse de la tension artérielle associée à une bradycardie grave.	<p>Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques réduit la libération de l'insuline consécutive à l'hyperglycémie. Il peut donc être nécessaire de modifier la dose de l'antidiabétique.</p> <p>L'emploi des bêtabloquants doit être évité chez les patients dont le diabète n'est pas équilibré (patients qui présentent des fluctuations importantes et imprévisibles de la glycémie ou chez qui l'équilibre glycémique est difficilement atteint) et qui sont sujets aux épisodes d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).</p>
Inhibiteurs calciques	EC	En raison d'un effet possible sur la conduction et la contractilité cardiaques, il faut éviter d'administrer les inhibiteurs calciques par voie intraveineuse. S'il est jugé absolument nécessaire, le traitement par voie orale doit faire l'objet d'une surveillance étroite, particulièrement lorsque le bêtabloquant est associé à un inhibiteur calcique de type vérapamil.	Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente, la survenue d'une chute marquée de la tension artérielle et d'une insuffisance cardiaque est possible lors de l'administration concomitante du pindolol et d'un inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines, tel que la nifédipine.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Alphabloquants	T	L'effet antihypertenseur des alphabloquants tels que la guanéthidine, la béthanidine, la réserpine, la méthyl dopa ou la clonidine peut être potentialisé par les bêtabloquants et ainsi causer une hypotension orthostatique.	Lors de l'arrêt du traitement chez les patients sous bêtabloquant et clonidine administrés en concomitance, la prise du bêtabloquant doit être cessée graduellement plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine, pour réduire le risque de crise hypertensive causée par le retrait de la clonidine (effet rebond). Une surveillance de la tension artérielle est recommandée au cours du sevrage.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	L'administration concomitante d'AINS, notamment les inhibiteurs de la COX-2, et d'un bêtabloquant peut diminuer l'effet antihypertenseur de ce dernier, possiblement en raison de l'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines et de la rétention sodique et liquidienne causées par les AINS.	Les effets antihypertenseurs des bêtabloquants peuvent être diminués par les AINS, ce qui peut entraîner une hypertension non maîtrisée. La surveillance est de mise.
Phénothiazines	EC	Il a été signalé que l'administration concomitante de pindolol et de thioridazine entraîne une augmentation modérée des taux sériques de thioridazine et de deux de ses métabolites, ainsi que des taux sériques de pindolol supérieurs à ceux attendus.	L'emploi concomitant de bêtabloquants et de phénothiazines entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques des deux agents pouvant se solder par l'apparition d'une hypotension, d'une tachycardie ventriculaire et d'une rétinopathie pigmentaire. La surveillance est de mise.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Sympathomimétiques	T	L'administration concomitante de sympathomimétiques tels que l'adrénaline, la noradrénaline, l'isoprénaline, l'éphédrine, la phényléphrine, la phénylpropanolamine ou les dérivés xanthiques et d'un bêtabloquant non sélectif peut augmenter la réaction vasopressive et provoquer une hypertension grave en raison d'effets antagonistes.	Le pindolol peut s'opposer aux effets des sympathomimétiques et des dérivés xanthiques et ainsi donner lieu à une hypertension grave. La surveillance est de mise.
Anesthésiques	EC	Administrés ensemble, les bêtabloquants et certains anesthésiques peuvent avoir un effet cardiopresseur additif et entraîner une hypotension grave et prolongée (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).	Il vaut mieux éviter d'administrer des anesthésiques dépresseurs du myocarde, comme le cyclopropane et le trichloréthylène.
Antiarythmiques	EC	L'administration concomitante de bêtabloquants avec des antiarythmiques de classe I tels que le disopyramide, la tocainide, la flécaïnide ou l'amiodarone potentialise l'effet sur le temps de conduction auriculaire et provoque un effet inotrope négatif qui peut entraîner une dépression myocardique, une insuffisance cardiaque, une hypotension, une bradycardie, un bloc auriculoventriculaire et une asystole.	Bien que cet effet additif soit faible, la possibilité d'interactions entre les antiarythmiques et le pindolol ne peut être éliminée. La surveillance est de mise.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Glucosides digitaliques	T	Administrés ensemble, les bêtabloquants et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet dépresseur additif sur la conduction myocardique, en particulier dans le nœud auriculoventriculaire.	Comme l'administration concomitante de glucosides digitaliques peut provoquer une bradycardie grave ou un bloc cardiaque, celle-ci doit être évitée.
Alcaloïdes de l'ergot	T	L'administration de bêtabloquants en concomitance avec des alcaloïdes de l'ergot peut accroître l'effet vasoconstricteur de ces derniers.	L'administration de bêtabloquants en concomitance avec des alcaloïdes de l'ergot peut accroître la vasoconstriction, qui entraîne une hypertension.
Cimétidine	EC	La cimétidine est un inhibiteur modéré de nombreux enzymes du cytochrome P450, notamment CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2E1, CYP2C9 et CYP1A2. L'administration concomitante de la cimétidine et du pindolol inhibe le métabolisme hépatique de ce dernier et provoque une augmentation de ses concentrations plasmatiques, qui peut causer une hypotension.	La surveillance est de mise.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Fingolimod	EC	Bradycardie	L'utilisation concomitante de fingolimod avec des β -bloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandée. Lorsqu'une telle administration concomitante est jugée nécessaire, une surveillance appropriée au début du traitement, c'est-à-dire au moins une surveillance pendant la nuit, est recommandée.

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

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec l'hydrochlorothiazide

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Ces substances peuvent accentuer l'hypotension orthostatique.	Il faut éviter la prise d'alcool, de barbituriques et de narcotiques, en particulier à l'amorce du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	La surveillance des taux sériques de potassium est de mise.
Antidiabétiques (p. ex., insuline ou hypoglycémiant par voie orale)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La baisse des taux sériques de potassium accroît l'intolérance au glucose.	Il faut surveiller l'équilibre glycémique, administrer un supplément de potassium au besoin afin de maintenir une kaliémie appropriée et régler la posologie des antidiabétiques, si nécessaire.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'effet des autres antihypertenseurs (p. ex., guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA] et inhibiteurs directs de la rénine [IDR]).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	Lorsqu'il y a prise concomitante, les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et intensifier leurs effets myélosuppressifs.	Le bilan hématologique doit faire l'objet d'une surveillance étroite chez les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance. Un réglage de la dose des agents cytotoxiques peut s'avérer nécessaire.
Chélateurs des acides biliaires, comme la cholestyramine	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin et diminuent l'absorption gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration de diurétiques thiazidiques 4 heures après celle des chélateurs des acides biliaires réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	Administer les diurétiques thiazidiques de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la prise des chélateurs des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose des diurétiques thiazidiques si nécessaire.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	La prise de diurétiques thiazidiques réduit l'excrétion rénale du calcium et augmente la libération du calcium par les os.	La surveillance des taux sériques de calcium est de mise, en particulier lors de l'emploi concomitant de suppléments calciques à forte dose. Il peut être nécessaire de diminuer la dose ou de cesser l'administration des suppléments de calcium ou de vitamine D.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie d'importance clinique. Son emploi concomitant avec les diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	La surveillance des taux sériques de sodium et la prudence sont de mise.
Corticostéroïdes et corticotrophine (ACTH)	T	Un accroissement de la déplétion électrolytique, notamment une hypokaliémie, peut survenir.	Surveiller le taux sérique de potassium et procéder à un réglage posologique, au besoin.
Digoxine	EC	La perturbation électrolytique causée par les diurétiques thiazidiques (principalement hypokaliémie et hypomagnésémie) majore le risque d'intoxication à la digoxine, qui peut provoquer une arythmie mortelle.	Il faut user de prudence lors de l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine. Une surveillance étroite des taux d'électrolytes et de digoxine est nécessaire. On peut administrer un supplément de potassium ou régler la dose de la digoxine ou du diurétique thiazidique, au besoin.
Médicaments modifiant la motilité gastro-intestinale, p. ex., anticholinergiques, tels que l'atropine, et procinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone	EC, T	Les anticholinergiques peuvent faire augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'un ralentissement de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les procinétiques peuvent la faire diminuer.	Un réglage de la dose du diurétique thiazidique peut s'avérer nécessaire.
Antigoutteux (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ECR	Une hyperuricémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte conférée par l'allopurinol et le probénécid. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut accroître la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un réglage de la dose de l'antigoutteux peut s'avérer nécessaire.

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et intensifient ses risques toxiques.	L'emploi concomitant des diurétiques thiazidiques et du lithium n'est généralement pas recommandé. Si leur utilisation conjointe est néanmoins jugée nécessaire, la dose de lithium doit être réduite de moitié, et les concentrations de lithium doivent être étroitement surveillées.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	La rétention sodique et aqueuse liée à la prise d'AINS antagonise les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques. L'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines provoquée par les AINS entraîne une diminution du débit sanguin rénal. La diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) provoquée par les diurétiques thiazidiques peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont particulièrement exposés à ce risque.	Si l'emploi concomitant est nécessaire, il faut surveiller de près la fonction rénale, les taux sériques de potassium ainsi que la tension artérielle. Un réglage de la dose peut s'avérer nécessaire.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex., citalopram, escitalopram, sertraline)	T, C	L'emploi concomitant de ces agents avec les diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	La surveillance des taux sériques de sodium et la prudence sont de mise.
Myorelaxants de la famille des curares, p. ex., tubocurare	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse aux myorelaxants tels que les dérivés du curare.	

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Topiramate	EC	Effet additif sur l'hypokaliémie. Augmentation possible des concentrations sériques de topiramate provoquée par les diurétiques thiazidiques.	La surveillance des taux sériques de potassium et de topiramate est de mise. Administrer des suppléments de potassium ou régler la dose de topiramate au besoin.

Légende : C = étude de cas; ECR = étude de cohortes rétrospective; EC = étude clinique; T = théorique

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

L'hydrochlorothiazide qui entre dans la composition de VISKAZIDE® peut causer une diurèse excessive accompagnée d'une déplétion électrolytique et d'une déshydratation. Les symptômes en sont les suivants : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie, troubles gastro-intestinaux, confusion mentale, délire, convulsions, état de choc et coma.

Si un dérivé digitalique a aussi été administré, l'hypokaliémie peut accentuer les troubles myocardiques (telle l'arythmie).

L'hydrochlorothiazide peut précipiter un coma hépatique dans la cirrhose du foie, potentialiser l'effet d'autres antihypertenseurs et diminuer la réponse à la norépinéphrine.

Traitement

Interrompre l'administration de VISKAZIDE®. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Si l'on sait ou soupçonne que l'ingestion est récente, on peut réduire l'absorption du médicament en procédant à un lavage gastrique ou en administrant un émétique. Lorsque le médicament est ingéré depuis un certain temps, il peut être bon de favoriser l'excrétion urinaire au moyen d'une perfusion.

On peut avoir recours aux mesures thérapeutiques suivantes, au besoin.

1. En cas de bradycardie : administrer de l'atropine ou un autre anticholinergique.
2. En cas de bloc cardiaque (du 2^e ou du 3^e degré) : administrer de l'isoprotérénol ou utiliser un stimulateur cardiaque transveineux.
3. En cas d'insuffisance cardiaque : instaurer le traitement habituel.
4. En cas d'hypotension (compte tenu des facteurs associés) : administrer de l'épinéphrine de préférence à l'isoprotérénol et à la norépinéphrine, en concomitance de l'atropine et d'un dérivé digitalique.
5. En cas de bronchospasme : administrer de l'aminophylline ou de l'isoprotérénol.
6. En cas d'hypoglycémie : administrer du glucose par voie i.v.
7. En cas de stupeur ou de coma : instaurer un traitement visant à maintenir les fonctions vitales selon le tableau clinique.
8. En cas de troubles gastro-intestinaux : bien qu'ils soient habituellement de courte durée, ces malaises peuvent nécessiter un traitement symptomatique.
9. En cas d'anomalie du taux d'azote uréique dans le sang ou d'électrolytes sériques, ou les deux : surveiller de près le taux d'électrolytes sériques ainsi que la fonction rénale; instaurer un traitement d'appoint adapté aux besoins du patient afin d'assurer l'hydratation, l'équilibre électrolytique, la respiration ainsi que les fonctions cardiovasculaire et rénale.

On ne doit pas oublier que le pindolol étant un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol, on peut s'attendre à ce que des doses élevées d'isoprotérénol soient nécessaires pour contrecarrer l'effet de doses excessives de VISKAZIDE®. Cependant, les complications dues à des doses excessives d'isoprotérénol ne doivent pas être passées sous silence.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adapter la posologie aux besoins de chaque patient en réglant séparément la dose des deux composants du médicament. On peut administrer VISKAZIDE® en traitement d'entretien dans les cas où l'association fixe correspond aux doses déterminées pour chaque composant. Deux comprimés VISKAZIDE® pris 1 fois par jour (le matin) procurent jusqu'à concurrence de 20 mg de pindolol et 100 mg d'hydrochlorothiazide.

Lorsque des doses supérieures à celles du produit combiné sont nécessaires, utiliser les deux médicaments séparément.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'ajouter graduellement un autre antihypertenseur au traitement; le cas échéant, commencer par administrer la moitié de la dose initiale recommandée afin d'éviter toute chute brutale de la tension artérielle.

Si un ajustement de la posologie est nécessaire pendant le traitement d'entretien, il est préférable d'utiliser les deux composants séparément.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

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

Enfants

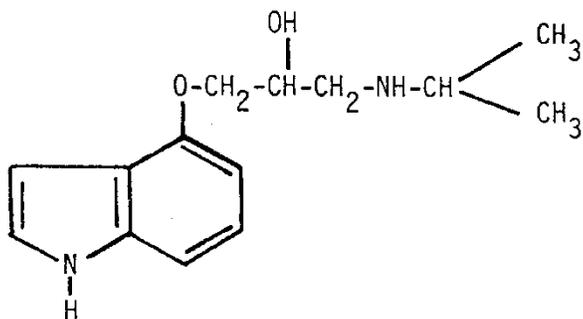
Comme l'efficacité et l'innocuité du pindolol n'ont pas été établies chez l'enfant, son emploi n'est pas indiqué dans cette population.

Personnes âgées

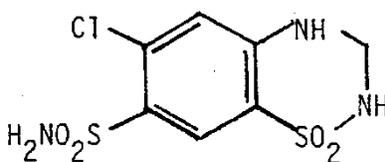
Il n'existe aucune donnée indiquant que la posologie du pindolol doit être modifiée chez la personne âgée. Il faut cependant user de prudence lors du traitement (voir PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE – Populations particulières).

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Pindolol



Hydrochlorothiazide



Pindolol

C₁₄H₂₀N₂O₂

248,3

Formule brute :

Poids moléculaire

Hydrochlorothiazide

C₇H₈C₁N₃O₄S₂

297,73

Nom chimique :

4-(2-hydroxy-3-iso-propyl-aminopropoxy)-indole

6-chloro-3, 4-di-hydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1, 1-dioxyde

Description

Visken est du pindolol en base libre. C'est une poudre blanche, inodore, soluble dans le méthanol et l'acide acétique.

L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.

PRÉSENTATION

Présentation : VISKAZIDE® 10/25 en comprimés : Un comprimé pêche, rond, de 9 mm de diamètre, présentant une face coupée par une rainure et comportant 2 côtés inclinés sur lesquels sont gravés «10/25», ainsi qu'une face plate à bord biseauté sur laquelle figure en demi-cercle «VISKAZIDE*», contient 10 mg de pindolol et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Contient aussi de l'amidon de maïs. Étuis-calendriers de 35.

VISKAZIDE® 10/50 en comprimés : Un comprimé orange, rond, de 9 mm de diamètre, présentant une face coupée par une rainure et comportant 2 côtés inclinés sur lesquels sont gravés «10/50», ainsi qu'une face plate à bord biseauté sur laquelle figure en demi-cercle «VISKAZIDE*», contient 10 mg de pindolol et 50 mg d'hydrochlorothiazide. Contient aussi de l'amidon de maïs. Étuis-calendriers de 35.

PHARMACOLOGIE

Pindolol

Effet sur le système cardiovasculaire

Une dose de 0,05 mg/kg de pindolol administrée par voie intra-veineuse au chien éveillé a entraîné une inhibition de la tachycardie de 70 %, et des modifications de la tension artérielle provoquées par une dose de 2 mg/kg d'isoprotérénol i.v. Un antagonisme complet a été observé par des doses de pindolol de 0,1 à 5,0 mg/kg i.v. Chez le chien anesthésié, de 0,2 à 2,0 mg/kg i.v. ont provoqué une baisse de la pression sanguine liée à la dose; la fréquence cardiaque a été indépendante de la dose et a diminué de 12 % par une dose de 0,2 mg/kg i.v. et de 4 % par une injection i.v. de 2 mg/kg.

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

In vivo, des études sur les oreillettes du cobaye ont indiqué que le pindolol produisait un antagonisme vis-à-vis de l'action tachycardisante inotrope et chronotrope positives de l'épinéphrine.

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

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

Le pindolol ne possède qu'un faible effet stabilisant de membrane, il est 12 fois moins actif que la quinidine à allonger la période réfractaire dans l'oreillette isolée du cobaye. Du pindolol à une concentration de 5 % s'est révélé exempt d'effet anesthésique local sur la cornée.

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

Le pindolol diminue la consommation en oxygène du cœur et s'oppose à toute augmentation de la consommation provoquée par une activité augmentée du système sympathique.

Le pindolol exerce une action antiarythmisanse. À des doses de 8 mg/kg chez le chien anesthésié, le pindolol diminue la dose de ouabaïne nécessaire pour provoquer une arythmie ventriculaire. Chez le cobaye et le chien, il retarde la survenue de l'arythmie ventriculaire provoquée par l'ouabaïne, et chez le chien, rétablit le rythme sinusal.

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

Effet sur la fonction respiratoire

Des doses de 15, 30 et 60 mg de pindolol ont été administrées au cours d'une étude à 58 hypertendus avec fonction respiratoire normale, et aucun changement significatif n'a été observé quant au volume expiratoire maximum, ventilation volontaire maximale, débit expiratoire maximum et débit expiratoire maximum médian.

Une diminution du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) a toutefois été signalée dans d'autres études.

Autres effets

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

Populations particulières

Personnes âgées

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

Grossesse

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

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

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide exerce une activité diurétique et antihypertensive. Cette substance augmente l'excrétion du sodium et du chlorure en quantités presque égales et cause, simultanément, une perte minimale de bicarbonate. Il diminue légèrement l'excrétion urinaire de sels ammoniacaux, et augmente les concentrations plasmatiques d'ammoniac. L'excrétion du potassium et du magnésium est légèrement augmentée, et celle du calcium, diminuée.

L'hydrochlorothiazide est rapidement excrété par l'urine. Sa vitesse d'élimination est quelque peu diminuée par l'administration concomitants de probénécide sans réduction de la diurèse.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce animale	LD ₅₀ (mg/kg) orale	
	Pindolol	Hydrochlorothiazide
Souris	200	≥ 10 000
Rat	260	≥ 10 000

TOXICITÉ SUBAIGUË

Pindolol

Espèce animale	Race	Sexe		Nombre de groupes	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
		M	F						
Rat		60	60	3	10 M 10 F	0, 16, 66, 246 mg/kg/ jour	p.o.	13 semaines	Une dose de 246 mg/kg donne un taux de mortalité de 20 %. Un arrêt de la spermatogenèse chez le rat, et une hypoplasie de l'utérus chez la rate, ont été observés à des doses de 66 et de 246 mg/kg. Des doses de 16, 66 et 246 mg/kg ont augmenté, de légèrement, à modérément, la SGPT, et ont diminué l'alimentation, l'utilisation des aliments, et le poids des organes et des animaux. Les animaux traités ont démontré une tendance plus accentuée à l'infection que les témoins. Des inclusions cellulaires dans le foie et les glandes surrénales, et un nombre plus élevé de gouttelettes de graisse dans les cellules des tubules rénaux, ont été remarqués avec une dose de 246 mg/kg. Des modifications identiques, mais moins accentuées ont également eu lieu avec des doses de 66 mg/kg. Des cas d'involution du thymus, d'atrophie de la vésicule séminale et de diminution du poids de la prostate ont été observés. Une décoloration verdâtre de l'urine a été enregistrée.
Rat		40	40	4	10 M 10 F	1,7; 5, 25, 130 mg/kg/ jour	p.o.	26 semaines	Une dose de 130 mg/kg/jour a entraîné une diminution pondérale et une cyanose. Chien
Chien	Beagle	6	6	3	2 M 2 F	5, 20, 80 mg/kg/jour sur 6 jours/ semaines	p.o.	13 semaines	Avec une dose de 80 mg/kg/jour, des convulsions, des troubles gastro-intestinaux, de la mydriase, un érythème secondaire à la vasodilatation cutanée ont été observés. L'ingesta et le poids corporel ont diminué.

Espèce animale	Race	Sexe		Nombre de groupes	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
		M	F						
Chien	Beagle	12	12	4	3 M 3 F	0, 5, 15, 45 mg/kg/ jour	p.o.	26 semaines	La mortalité a été de 50 % par une dose de 45 mg/kg. Des doses de 15 et de 45 mg/kg/jour ont donné lieu à un gonflement des cellules hépatiques et à des gouttelettes intracellulaires de hyaline et de pigment lipochrome dans les cellules hépatiques et les cellules de Kupffer, et dans quelques cas à une altération dégénérative des cellules hépatiques. Une décoloration verdâtre de l'urine a été observée avec des doses de 15 et de 45 mg/kg/jour. Un chien dans chaque groupe ayant reçu 5, 15 et 45 mg/kg/jour a accusé une augmentation transitoire des phosphatases alcalines. Dans le groupe ayant reçu 45 mg/kg/jour, des convulsions, des troubles gastro-intestinaux, un arrêt de la spermatogenèse, une perte de poids et une diminution des lipides corticosurrénaux ont été observés.
Rat		30	30	3	10 M 10 F	0, 1, 3 mg/kg/jour	i.v.	4 semaines	Aucun
Rat		5	5	1	5 M 5 F	0 mg/kg/ jour	i.m.	4 semaines	
		10	10	1	10 M 10 F	5 mg/kg/ jour	i.m.	4 semaines	Légère irritation à l'endroit de l'injection.

TOXICITÉ CHRONIQUE

Pindolol

Espèce animale	Race	Sexe		Nombre de groupes	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
		M	F						
Rat		120	120	4	30 M 30 F	0, 2, 14, 98 mg/kg/ jour	p.o.	2 ans	Une décoloration verdâtre de l'urine avec une dose de 98 mg/kg. Avec des doses de 2, 14 et 98 mg/kg, il se produit un dépôt de pigments bruns verdâtres dans les cellules de Kupffer.
Chien	Beagle	4	4	4	4 M 4 F	0, 2, 6, 18 mg/kg/jour	p.o.	2 ans	Tachycardie qui s'est prolongée pendant un mois. Érythème secondaire à une vasodilatation cutanée, indépendante de la dose. Vomissements et selles molles.
Chien	Beagle	2	2	1	4	0 mg/kg/ jour	i.v.	4 semaines	-----
		4	4	2	5	1, 5 mg/kg/ jour	i.v.	4 semaines	Érythème secondaire à la vasodilatation cutanée.
Singe	Rhésus	9	9	3	3 M 3 F	0; 2,5, 25 mg/kg/jour	p.o.	1 année	À une dose de 2,5 mg/kg, la fréquence cardiaque a été diminuée de 15 à 20 %. De la bradycardie et une décoloration verdâtre de l'urine ont été observées avec une dose de 25 mg/kg.

Dépôt pigmentaire

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

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

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

Études sur la tératologie et la reproduction (pindolol)

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

Les paramètres analysés chez le rat et le lapin dans les études sur la tératologie ont été les suivants : nombre total de gestations, de nidations, de fœtus viables, de fœtus morts, de morts pré-natales, pourcentage de fœtus normaux parmi les fœtus vivants.

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

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

animaux ont été sacrifiés le 13^e jour de gestation. La spermatogenèse et la fertilité ont été diminuées à des doses de 30 mg/kg/jour, mais pas à des doses de 100 mg/kg/jour. Une atrophie tubulaire des testicules du rat traité par des doses de 30 et de 100 mg/kg/jour a été observée.

Le taux de mortalité des petits au cours des quatre premiers jours du postpartum a augmenté de façon significative chez les femelles traitées par une dose de 100 mg/kg/jour, et les petits de femelles ayant reçu 30 mg/kg/jour du 4^e au 21^e jour du postpartum. 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.

Études sur la carcinogenèse (pindolol)

Le pindolol a été administré à 50 souris mâles et à 50 souris femelles (de race Sandoz OFI) à raison de 124 mg/kg/jour environ pendant 82 semaines; le même nombre d'animaux ayant servi de témoins. La fréquence de nodules et de masses observés à l'autopsie a été comparable à celle des animaux du groupe témoin. Cette race de souris avait démontré être sensible à la carcinogenèse chimique.

Du pindolol a été administré à 50 rats et à 50 rates (de race Sandoz PFA) à une dose moyenne de 50 mg/kg/jour pendant 83 semaines. Un groupe semblable, constitué de 100 rats également, a servi de témoin. La mortalité et l'incidence de tumeurs ont été comparables dans le groupe d'animaux traités et d'animaux non traités. Cette race de rats avait démontré une sensibilité à la carcinogenèse provoquée chimiquement par le 2AAF.

Hydrochlorothiazide

Des doses de 250, 500 et 1000 mg ont été administrées à des chiens tous les jours pendant huit semaines et n'ont entraîné d'autre effet marqué d'origine médicamenteuse qu'un déséquilibre électrolytique.

Dans des études sur la toxicité chronique par administration par voie orale, des doses jusqu'à 2000 mg/kg/jour ont été administrées, cinq jours par semaine pendant 26 semaines, à des rats sans qu'il soit observé de modification d'origine médicamenteuse à l'examen post mortem. On a administré à des chiens des doses orales de 0, 125, 250 mg/kg/jour, cinq jours par semaine pendant 26 semaines, 500 mg/kg/jour pendant sept semaines, aucun médicament pendant 11 semaines, puis

500 mg/kg/jour, sept jours par semaine pendant huit semaines. Il a été observé une légère baisse du taux de potassium plasmatique, et l'apparition, en petite quantité de cristaux jaunâtres dans la vessie de deux chiens sur douze. Les examens histopathologiques n'ont montré aucune modification d'origine médicamenteuse.

Selon les données expérimentales dont on dispose, l'hydrochlorothiazide a révélé des données probantes incohérentes concernant son activité cancérigène chez les rats et les souris, ainsi que des données contradictoires concernant l'adénome hépatique chez les souris mâles après l'administration de la plus forte dose et de phéochromocytome surrénalien dans une étude menée chez le rat, ce qui n'a pas été le cas dans une autre étude. Les données probantes actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions précises concernant l'effet cancérigène associé à l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

La mutagénicité a été évaluée dans une série de tests in vitro et in vivo. Bien que des résultats positifs aient été obtenus in vitro, toutes les études in vivo ont donné des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine induite par les rayons ultraviolets A in vitro ainsi que dans la peau des souris après un traitement à administration orale. On a donc conclu que même s'il n'existe aucun pouvoir mutagène pertinent in vivo, l'hydrochlorothiazide pourrait accroître les effets génotoxiques de la lumière UVA. Ce mécanisme de photosensibilisation pourrait être associé à un risque accru de cancer de la peau non mélanique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aellig WH. β -adrenoceptor blocking activity and duration of action of pindolol and propranolol in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3:251-7.
2. Alexandre JM, Mendard J, Chevillard C, et Schmitt H. Increased plasma renin activity induced in rats by physostigmine and effects of alpha- and beta-receptors blocking drugs thereon. *Eur J Pharmacol* 1970; 12:127-131.
3. Atterhog JH, Duner H, Pernow B. Experience with pindolol, a beta-receptor blocker, in the treatment of hypertension. *Am J Med* 1976; 60:872-6.
4. Buhler FR, Marbet G, Patel U, Burkart F. Renin-suppressive potency of various beta-adrenergic blocking agents at supine rest and during upright exercise. *Clin Sci Mol Med* 1975; 48 (Suppl 2): 615-45.
5. Clark BJ. Pharmacology of beta-adrenoceptor blocking agents. In: Saxena PR, Forsyth RP, eds. *Beta-adrenoceptor blocking agents*. Amsterdam: North-Holland, 1976:45-76.
6. Clark B, Saameli K. Pharmacological properties of a new β -receptor blocking agent. *Triangle* 1970; 9:300-8.
7. Giudicelli JF, Schmitt H, Boissier JR. Studies on dl-4-(2-hydroxy-e-isopropylaminopropoxy) - indole (LB-46), a new potent beta-adrenergic blocking drug. *J Pharmacol Exp Ther* 1969; 168:116-26.
8. Goodman LS Gilman A Eds.: *The pharmacological basis of therapeutics*, 6th edition. New York MacMillan, 1980.
9. Gugler R, Bodem G, Dengler HJ: Pharmacokinetics of beta-blocking agents in relation to their antihypertensive effect. In: Fourth meeting of the International Society of Hypertension. Sydney: International Society of Hypertension and National Heart Foundation of Australia, 1976:55.
10. Gugler R, Herold W, Dengler HJ. Pharmacokinetics of pindolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7:17-24.
11. Lancaster R, Goodwin TJ, et Peart WS: The effect of pindolol on plasma renin activity and blood pressure in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 3:453-460, 1976.
12. Meier J: Pindolol: A pharmacokinetic comparison with other beta-adrenoceptor blocking agents. *Curr Med Res Opin* 4 Suppl. 5:31-38, 1977.
13. Meir J et Nuesch E : Pindolol, a b-adrenoceptor blocking agent with a negligible first-pass effect. *Br J Clin Pharmacol* 4:371-372, 1977.

14. Ohnhaus EE, Nuesch E, Meier J, et Kalberer F: Pharmacokinetics of unlabelled and ¹⁴C-labelled pindolol in uraemia.
15. Roubicek J: Effect of b-adrenoceptor blocking drugs on EEG. Br J Clin Pharmacol 3: 661-665, 1976.
16. Singh BN et Vaughan, Williams EM: Effects on cardiac muscle of the b-adrenoceptor blocking drugs INPEA and LB-46 in relation to their local anesthetic action on nerve. Br J Pharmacol 43: 10-22, 1971.
17. Vetter W, Zaruba K, Armstruster H, Beckernoff R, Vetter H, Nussberger J, Schmied U, Reck G, Fontana A, et Siegenthaler W : Effect of propranolol and prindolol in renin secretion in normal supine man. Klin Wschr 53: 709-711, 1975.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**P^rVISKAZIDE®
(Comprimés de pindolol et d'hydrochlorothiazide)**

Veillez lire attentivement les renseignements qui suivent avant de commencer à prendre VISKAZIDE® et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de VISKAZIDE®. Parlez de votre maladie et de votre traitement à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien et demandez-leur si de nouveaux renseignements sur VISKAZIDE® ont été ajoutés.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

VISKAZIDE® abaisse l'hypertension (haute pression).

Les effets de ce médicament :

VISKAZIDE® renferme 2 médicaments : le pindolol et l'hydrochlorothiazide.

- Le pindolol est un bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques. Il dilate les vaisseaux sanguins pour diminuer la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique (un médicament qui élimine l'eau) qui vous aide à uriner, ce qui abaisse la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais il aide à la maîtriser. C'est pourquoi il est important de continuer à prendre VISKAZIDE® régulièrement, même si vous vous sentez bien.

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

Ne prenez pas VISKAZIDE® si vous :

- êtes allergique au pindolol, à n'importe quel bêtabloquant; à l'hydrochlorothiazide ou à un autre ingrédient non médicamenteux du produit;
- êtes allergique aux dérivés des sulfamides (sulfas); l'ingrédient médicinal de la majorité d'entre eux se termine en « -MIDE »;
- avez de la difficulté à uriner ou si vous ne produisez pas d'urine;

- souffrez ou avez déjà souffert d'asthme bronchique, d'une autre maladie pulmonaire ou de difficultés à respirer;
- souffrez d'une maladie cardiaque grave, présentez une altération de la structure ou du fonctionnement du ventricule droit du cœur causée par un cœur pulmonaire (affection primitive de l'appareil respiratoire);
- souffrez de douleur à la poitrine qui survient principalement au repos ou d'angine de poitrine;
- présentez des battements cardiaques irréguliers ou inhabituellement lents (moins de 45 à 50 battements par minute);
- avez déjà perdu connaissance de façon soudaine;
- présentez des perturbations graves de la circulation sanguine causant une pâleur ou une mauvaise circulation dans les bras et les jambes (mains et pieds froids);
- souffrez de phéochromocytome (un type de tumeur des glandes surrénales);
- êtes enceinte;
- allaitez; VISKAZIDE® passe dans le lait maternel.

Si vous devez subir une intervention sous anesthésie, dites à votre médecin que vous prenez VISKAZIDE®, car le médicament ne doit pas être administré avec des anesthésiques qui ralentissent la fonction cardiaque.

Les ingrédients médicinaux :

Pindolol et hydrochlorothiazide

Les ingrédients non médicinaux :

Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon pré-gélatinisé, silice colloïdale anhydre.

La présentation :

Comprimés dosés à 10/25 et 10/50 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'entreprendre un traitement par VISKAZIDE® si :

- vous êtes allergique à la pénicilline;
- vous êtes diabétique;
- vous êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins;
- vous êtes atteint de lupus ou de goutte;

- vous êtes déshydraté ou vous présentez des vomissements ou une diarrhée excessifs ou si vous transpirez beaucoup;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous présentez de légères perturbations de la circulation sanguine (symptômes tels que pâleur et mains ou pieds froids);
- vous souffrez d'hyperthyroïdie (glande thyroïde trop active);
- vous êtes atteint de bronchite chronique et d'emphysème;
- vous souffrez de psoriasis (type de maladie de la peau caractérisée par des plaques épaisses et rouges ou argentées);
- vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre (sans ordonnance);
- vous subissez une chirurgie ou un traitement dentaire quelconque;
- vous avez des problèmes aux yeux (symptômes tels que sécheresse, sensation de grain de sable dans l'œil ou de brûlure).
- vous avez eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau.
- vous courez un plus grand risque de cancer de la peau en raison de votre peau claire, de votre facilité à prendre des coups de soleil, ou parce que vous prenez des médicaments pour supprimer votre système immunitaire.

Risque de cancer de la peau :

VISKAZIDE® contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par l'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez VISKAZIDE® depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une forte dose.

Pendant votre traitement par VISKAZIDE® :

- Assurez-vous de vérifier régulièrement votre peau pour y déceler toute nouvelle lésion. Vérifiez les régions les plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le haut du torse et le dos.
- Limitez votre exposition au soleil et aux équipements de bronzage intérieur. Utilisez toujours un écran solaire (FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements

pour vous protéger lorsque vous sortez à l'extérieur.

- Consultez immédiatement votre médecin si vous devenez plus sensible au soleil ou à la lumière ultraviolette ou si vous voyez apparaître une lésion cutanée inattendue (comme une masse, une bosse, une plaie ou une tache) pendant le traitement.

L'hydrochlorothiazide, qui compose VISKAZIDE®, peut causer des troubles oculaires soudains :

- **Myopie :** soudaine vision floue des objets éloignés.
- **Glaucome :** augmentation de la pression à l'intérieur des yeux et douleur aux yeux. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte permanente de la vue.

L'apparition de ces troubles oculaires est liée à VISKAZIDE® et survient habituellement dans les heures ou les semaines qui suivent l'amorce du traitement.

Pendant que vous prenez VISKAZIDE®, vous risquez de devenir plus sensible au soleil. Réduisez au minimum votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous y réagissez.

Conduite automobile et utilisation de machines :

Attendez de voir quelle sera votre réponse à VISKAZIDE® avant d'accomplir certaines tâches qui demandent une vigilance particulière. Vous pourriez présenter des étourdissements, une sensation de tête légère ou perdre connaissance, en particulier après la première dose et lors de l'augmentation de la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les substances et médicaments suivants pourraient interagir avec VISKAZIDE® :

- corticotrophine (ACTH), utilisée pour traiter le syndrome des spasmes en flexion (syndrome de West);
- alcool, barbituriques (somnifères) ou narcotiques

(médicaments puissants contre la douleur). Ces substances peuvent causer une hypotension (baisse de la tension artérielle) et des étourdissements lors du passage de la position couchée ou assise à debout;

- amphotéricine B (antifongique);
- médicaments contre le cancer, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate;
- antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme le citalopram, l'escitalopram et la sertraline;
- anesthésiques utilisés lors de chirurgies;
- médicaments qui bloquent les effets de l'adrénaline;
- antidiabétiques, y compris l'insuline et les hypoglycémisants oraux;
- résines (chélateurs) des acides biliaires utilisées pour réduire les taux de cholestérol;
- suppléments de calcium ou de vitamine D;
- corticostéroïdes, utilisés pour traiter les douleurs articulaires et l'enflure;
- digoxine et glucosides digitaliques (médicaments pour le cœur);
- médicaments qui ralentissent ou qui accélèrent la fonction intestinale, y compris l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- médicaments contre l'épilepsie, notamment la carbamazépine et le topiramate;
- antigoutteux (médicaments contre la goutte), y compris l'allopurinol et le probénécide;
- lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et l'enflure, comme l'ibuprofène, le naproxen et le célécoxib;
- autres antihypertenseurs (médicaments abaissant la tension artérielle). Lorsqu'ils sont pris avec VISKAZIDE®, ils peuvent causer une baisse excessive de la tension artérielle;
- myorelaxants, utilisés pour soulager les spasmes musculaires, comme le tubocurare;
- médicaments utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur à la poitrine) et des perturbations du rythme du cœur;
- médicaments qui contiennent de l'adrénaline ou des substances semblables, comme des gouttes pour le nez et les yeux et des médicaments contre la toux ou le rhume (substances qui font augmenter la tension artérielle [pression sanguine]);
- alcaloïdes de l'ergot, une classe de médicaments utilisée pour prévenir et traiter les migraines;
- médicament utilisé pour soulager les brûlures d'estomac et les ulcères gastro-intestinaux

(appelé « cimétidine »);

- médicaments contre l'anxiété ou le trouble panique, la schizophrénie ou la psychose,
- fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez VISKAZIDE® exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Il est recommandé de prendre le médicament à peu près à la même heure chaque matin.

Si VISKAZIDE® vous cause des maux d'estomac, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

Posologie habituelle chez l'adulte :

Un ou deux comprimés une fois par jour. La posologie est adaptée à chaque patient.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris un trop grand nombre de comprimés VISKAZIDE®, communiquez sans tarder avec votre médecin, une infirmière, un pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Les symptômes du surdosage peuvent comprendre : battements cardiaques anormalement lents, faible tension artérielle, hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang), incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pouvant entraîner une perte de connaissance, battements cardiaques irréguliers, insuffisance cardiaque, difficulté à respirer accompagnée de respiration sifflante ou de toux, essoufflement, vomissements, convulsions, crise cardiaque, coma et décès.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre médicament durant la journée, vous devez prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenez à votre horaire de traitement habituel. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les patients de 65 ans et plus peuvent ressentir davantage d'effets secondaires que les patients plus jeunes. Une surveillance étroite par votre médecin pourrait être nécessaire.

VISKAZIDE® peut entraîner les effets secondaires suivants :

- crampes, spasmes et douleur musculaires, faiblesse, fatigue, agitation;
- étourdissements, picotements dans les doigts, maux de tête;
- douleur abdominale, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, augmentation du volume des glandes situées dans la bouche;
- baisse de la libido;
- saignement sous la peau, éruption cutanée, plaques rouges sur la peau.

Si vous éprouvez un de ces effets de façon grave, informez-en votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien.

Comme VISKAZIDE® peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hypotension (étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peut se produire lors du passage de la position couchée ou assise à debout)	√		
	Diminution des taux sanguins de potassium (battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	<p>Cancer de la peau autre que le mélanome: masse ou tache décolorée sur la peau qui persiste après quelques semaines et change lentement. Les masses cancéreuses sont de couleur rouge/rose et fermes, et elles se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont généralement plates et squameuses.</p>		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	<p>Réaction allergique (éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, de la lèvre, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer)</p>			√
	<p>Troubles des reins (changement de la fréquence des envies d'uriner, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue)</p>		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
		√		
Troubles du foie (jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit)		√		
Hyperglycémie (envie fréquente d'uriner, soif et faim)	√			
Déséquilibre électrolytique (faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers)	√			
Rare		√		
Diminution du nombre de plaquettes (ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse)		√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
		√		
		√		
Diminution du nombre de globules blancs (infections, fatigue, fièvre, douleurs, et symptômes rappelant ceux de la grippe)		√		
Très rare				√
Nécrolyse épidermique toxique (desquamation grave de la peau, en particulier dans la bouche et les yeux)				√
Fréquence inconnue				√
Battements cardiaques lents				√
Perturbation du rythme cardiaque (battements cardiaques rapides ou irréguliers)		√		

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Insuffisance cardiaque (essoufflement, enflure des jambes, intolérance à l'effort)		√	
Douleur à la poitrine soudaine et sensation de serrement dans la poitrine		√	
Troubles oculaires : - Myopie (soudaine vision floue des objets éloignés) - Glaucome (hausse de la pression dans les yeux, douleur aux yeux)			√
Anémie (fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement)		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Inflammation du pancréas (douleur abdominale persistante qui s'accroît en position couchée, nausées et vomissements)		√	
Froider, sensation de brûlure, picotement ou engourdissement des bras ou des jambes		√	
Difficulté à respirer accompagnée d'une respiration sifflante ou d'une toux		√	
Hallucinations (entendre ou voir des choses qui n'existent pas)		√	
Fré-	Fatigue	√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	Tremblements	√	
	Troubles du sommeil	√	
	Dépression		√
	Transpiration excessive	√	
	Aggravation du psoriasis (plaques épaisses sur la peau, rouges ou argentées).		√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- VISKAZIDE® ne doit pas être utilisé après la date de péremption qui figure sur la boîte du produit.
- Conservez le produit dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- **Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste, au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : www.xediton.com ou en communiquant avec le promoteur, Xediton Pharmaceuticals Inc., au 1-888-XEDITON (933-4866).

Viskazide® est une marque déposée utilisée en vertu d'une licence par Novartis.

Ce dépliant a été rédigé par :
Xediton Pharmaceuticals Inc.
Mississauga, Ontario L5N 1W1

Dernière révision : 21 mai 2021