

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Visken Quinze, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pindolol..... 15,0 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle.

Prophylaxie des crises d'angor d'effort.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension artérielle : en moyenne 15 mg par jour (1 comprimé).

La posologie peut être portée à 30 mg (2 comprimés).

La dose maximale est de 30 mg en une prise et de 60 mg par 24 heures.

Prophylaxie des crises d'angor d'effort : en moyenne 15 mg par jour (1 comprimé).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Broncho-pneumopathies chroniques obstructives et asthme : les bêta-bloquants non sélectifs sont formellement contre-indiqués chez les asthmatiques (même si l'asthme est ancien et non actuellement symptomatique), quelle que soit la posologie.

Insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement.

Choc cardiogénique.

Blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés.

Angor de Prinzmetal.

Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
Bradycardie (< 45 - 50 contractions par minute).
Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques.
Phéochromocytome non traité.
Hypotension.
Antécédent de réaction anaphylactique.
Association à la floctafénine ou au sultopride (voir rubrique 4.5).
Ce médicament est généralement déconseillé au cours de l'allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

L'association de ces médicaments avec du diltiazem, du vérapamil, du bépridil est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

Arrêt du traitement : le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique.

La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire idéalement sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Insuffisance cardiaque : chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le pindolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie : si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré : étant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Phéochromocytome : l'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujet âgé : chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

Insuffisances rénale et hépatique : elles peuvent nécessiter une surveillance attentive des patients. En pratique, on surveillera le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (< 50-55 batt/min au repos).

Sujet diabétique : prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis : des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques : chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (cf. rubrique 4.5.) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale : les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas, le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
 - chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.

- en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

- Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose : les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Sportifs : l'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas des antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques, de la pilocarpine anticholinestérasiques etc.

Associations contre-indiquées

+ Floctafénine

En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ Bépridil

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculo-ventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

+ Diltiazem

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement

+ Vérapamil

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sinoauriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Amiodarone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

+ Baclofène

Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants .L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques.

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

+ Clonidine et autres antihypertenseurs centraux (alphaméthyl dopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine)

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Eviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central.

Surveillance clinique.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémisants

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.

Prévenir le patient et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance glycémique.

+ Lidocaïne

Avec la lidocaïne utilisée par voie IV : augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne)

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de la lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant.

Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

+ Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride cf association déconseillée) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques : (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, thioridazine), autres : bépridil, cisapride, diphénamil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, méthadone, moxifloxacine, mizolastine, pentamidine, sertindole, spiramycine IV, vincamine IV.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Propafénone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

Associations à prendre en compte

+ AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine et térazosine

Majoration de l'effet hypotenseur.

Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antagonistes du calcium : dihydropyridines

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs).

Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Antidépresseurs imipraminiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants (promazine, trimazosine, urapidil)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Dipyridamole

Avec le dipyridamole IV : majoration de l'effet antihypertenseur

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif), Mineralocorticoïdes, tétracosactide (voie générale)
Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Neuroleptiques

Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir rubrique 4.9), tout en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP).

En conséquence, ce médicament, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée.

Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait (cf rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

La survenue d'hypoglycémie et de bradycardie a été décrite pour certains bêta-bloquants peu liés aux protéines plasmatiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence, comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), y compris cas isolés ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : Bradycardie, sévère le cas échéant, Ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant, Insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : Chute tensionnelle, Syndrome de Raynaud, Refroidissement des extrémités, Aggravation d'une claudication intermittente existante.

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : Gastralgies, Nausées, Vomissement.

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : Insomnie, Cauchemars.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : Bronchospasme.

Affections métaboliques et nutritionnelles

Fréquence indéterminée : Hypoglycémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : éruption cutanée y compris éruption psoriasiforme.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : Syndrome lupique.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : Impuissance.

Troubles généraux

Fréquence indéterminée : Asthénie.

Au plan biologique

On a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et

4.9. Surdosage

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration :

d'atropine, 1 à 2 mg IV,

de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,

suivie, si nécessaire, d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

En cas de décompensation cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :

glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,

hospitalisation en soins intensifs,

isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêta-bloquant non sélectif, code ATC : C07AA03.

Mécanisme d'action

Le pindolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

l'absence d'activité bêta-bloquante, bêta-1 cardiosélective,

une activité antiarythmique,

un fort pouvoir agoniste partiel (ou activité sympathomimétique intrinsèque) qui lui permet de respecter la fréquence cardiaque au repos.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption est rapide : le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale varie entre 1 et 2 heures. La biodisponibilité est élevée, comprise entre 80 et 95 %, pratiquement sans effet de premier passage hépatique, et n'est pas affectée par l'alimentation. La cinétique est linéaire pour les doses comprises entre 5 et 15 mg.

Distribution

Le volume de distribution est de 2 l/kg.

Le pindolol est liposoluble et passe la barrière hémato-encéphalique.

- Liaison aux protéines plasmatiques : la liaison aux protéines plasmatiques est de 50 à 70 %.
- Demi-vie d'élimination : la demi-vie d'élimination plasmatique du pindolol est de 2 à 4 heures.

Biotransformation

Le pindolol est métabolisé pour moitié par le foie et donne naissance à des métabolites conjugués inactifs.

Élimination

Le pindolol est éliminé par le rein, les quantités de produit inchangé et de métabolites étant équivalentes (40%). Il existe une faible élimination biliaire des métabolites.

Situations à risque :

grossesse : le pindolol traverse le placenta. Le rapport sang du cordon/sang maternel est de 0,7 ;

allaitement : le rapport lait/plasma est de 1,6.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose excipient, amidon de maïs modifié, acide silicique colloïdal, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

15, 28, 30, 60, 84 ou 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PHOENIX LABS
SUITE 12
BUNKILLA PLAZA
BRACETOWN BUSINESS PARK
CLONEE
COUNTY MEATH
IRLANDE

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 322 423.7 ou 34009 322 423 7 5 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 322 424.3 ou 34009 322 424 3 6 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 322 426.6 ou 34009 322 426 6 5 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 322 427.2 ou 34009 322 427 2 6 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 371 469.7 ou 34009 371 469 7 5 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 371 470.5 ou 34009 371 470 5 7 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.