MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-NADOLOL

Comprimés de nadolol USP

40 mg, 80 mg et 160 mg

Antiangineux / Antihypertenseur

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9
Numéro de contrôle: 242230

Date de revision:
27 août 2020

[Pr]APO-NADOLOL

Comprimés de nadolol USP

40 mg, 80 mg et de 160 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiangineux / Antihypertenseur

MODE D'ACTION

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

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

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

Pharmacocinétique

Le nadolol est absorbé lentement chez l'homme, environ 34 % de la dose orale atteignant la

circulation. Dans le sérum, environ 30 % du nadolol présent se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques. Le nadolol se distribue abondamment dans les tissus extravasculaires. Les concentrations sériques maximales de nadolol sont atteintes 2 à 4 heures après l'administration orale et l'état d'équilibre, après 5 à 6 jours. Aux doses thérapeutiques, la demi- vie sérique du nadolol se situe entre 17 et 24 heures.

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

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'élimination du nadolol est proportionnelle à la clairance de la créatinine. En présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 mL/min/1,73 m^2),
l'intervalle posologique doit être de 40 à 60 heures plutôt que de 24 heures. Le nadolol est dialysable.

Le tableaux ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart type) de deux préparations de nadolol à 80 mg — APO-NADOLOL et CORGARD® — mesurés dans une étude de biodisponibilité comparative dans laquelle les sujets.

	CORGARD® **(1 x 80 mg)**	APO-**NADOLOL** **(1 x 80 mg)**	**Diff.**
ASC_{0-72} (ng•h/mL)	4521	4449	-1.6
C_{max} (ng/mL)	468	461	-1.5
t_{max}* (h)	3.5	3.3	-5.7
$t_{½}$* (h)	15.2	15.5	+2.0

INDICATIONS

Angine de poitrine

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

Hypertension

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

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

CONTRE-INDICATIONS

Rhinite allergique, bronchospasme (y compris l'asthme bronchique) et bronchopneumopathie chronique obstructive grave
Bradycardie sinusale ;
Bloc av du deuxième ou du troisième degrés ;
Insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire ; Insuffisance cardiaque (voir mises en garde) ;
Choc cardiogénique ;
Anesthésie avec un agent produisant une dépression du myocarde (p. Ex., éther). Hypersensibilité à nadolol

MISES EN GARDE

Insuffisance cardiaque

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

imminente, il faut administrer au patient un traitement digitalique complet et(ou) des diurétiques, puis observer de près la réponse à cette intervention.

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

Interruption brusque du traitement par le APO-NADOLOL
Les patients qui souffrent d'angine doivent être avertis du risque que présente une interruption brusque du traitement par le nadolol. En effet, des cas d'exacerbation grave de l'angine et d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires ont été signalés par suite de l'interruption brusque du traitement par d'autres bêtabloquants chez des patients qui souffraient d'angine de poitrine. L'exacerbation de l'angine de poitrine peut précéder ou non la survenue de ces deux complications. Par conséquent, lorsqu'on envisage d'interrompre l'administration de nadolol chez un patient atteint d'angine de poitrine, on doit réduire la posologie graduellement, sur une période d'environ deux semaines, tout en observant le patient de près. La fréquence des prises doit demeurer la même. Dans les cas plus urgents, la diminution graduelle de la dose de nadolol doit se faire par paliers et sous observation encore plus étroite. Si les symptômes d'angine se détériorent ou qu'une insuffisance coronarienne apparaît, on recommande de reprendre rapidement l'administration de nadolol, du moins pendant un certain temps.

Diverses éruptions cutanées associées aux bêtabloquants, dont le nadolol, ont été signalées. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) — dont les signes comprennent des éruptions psoriasiformes, une xérophtalmie due à la fibrose des glandes lacrymales, l'otite, la péritonite fibreuse et le syndrome lupique — s'est manifesté lors de l'administration prolongée d'un antagoniste des récepteurs β-adrénergiques particulier (le practolol). Bien que ce syndrome n'ait pas été observé avec le nadolol, le médecin doit être conscient qu'une réaction de ce genre peut survenir, auquel cas il devra mettre fin au traitement.
Faute d'inhibition de l'activité vagale, une bradycardie grave survient chez environ 2 % des patients après l'administration de nadolol. En pareil cas, on doit soit réduire la posologie, soit envisager l'administration d'atropine par voie intraveineuse. Si l'état du patient ne s'améliore pas, considérer

l'administration intraveineuse d'isoprotérénol.

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

PRÉCAUTIONS

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

La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, et des épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées à intervalles appropriés. Comme le nadolol est excrété principalement par le rein, il peut être nécessaire de réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients qui prennent des bêtabloquants. En effet, ces derniers peuvent présenter une réaction plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes inhérents aux variations liquidiennes. L'épinéphrine doit être administrée avec prudence, car il se pourrait qu'elle n'exerce pas son action habituelle dans le traitement de l'anaphylaxie. Il est en effet possible que, d'une part, de plus fortes doses soient nécessaires pour enrayer le bronchospasme et que, d'autre part, ces mêmes doses entraînent une stimulation α-adrénergique excessive pouvant mener à une hypertension, à une bradycardie réflexe, à un bloc cardiaque et même à une potentialisation éventuelle du bronchospasme. Au lieu d'administrer de fortes doses d'épinéphrine, on peut recourir à des mesures de soutien énergiques, telles que l'administration parentérale de liquides et d'agonistes des récepteurs P, dont le salbutamol et l'isoprotérénol (pour maîtriser le bronchospasme), et la norépinéphrine (pour maîtriser l'hypotension).

<u>Utilisation chez des patients subissant une intervention chirurgicale urgente ou non urgente :</u>

La prise en charge des patients sous β-bloquants devant subir une chirurgie urgente ou non est controversé. En effet, bien que le blocage des récepteurs β-adrénergiques inhibe la capacité du cœur à répondre à des stimuli réflexes à médiation β-adrénergique, l'interruption brusque du traitement par le nadolol peut entraîner de graves complications (voir MISES EN GARDE). Certains patients recevant des bêtabloquants ont présenté une hypotension prononcée en cours d'anesthésie. On a également signalé des cas où le rétablissement et le maintien du rythme cardiaque ont été difficiles à obtenir. Par conséquent, le traitement par APO-NADOLOL doit être interrompu graduellement chez les patients angineux devant subir une intervention chirurgicale non urgente, conformément aux recommandations indiquées sous *Interruption brusque du traitement par le nadolol* (voir MISES EN GARDE). Selon les données dont on dispose, après l'arrêt du traitement, les effets cliniques et physiologiques du blocage β-adrénergique auront tous disparu au bout de 5 jours.

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

Emploi durant la grossesse ou l'allaitement

Nadolol n'ont pas été évalués durant la grossesse chez les femmes enceintes. L'emploi de quelque medicament que ce soit chez les femmes en âge de procréer requiert que les bienfaits prévus soient évalués par rapport aux risques possibles. Des cas de bradycardie ainsi que d'hypoglycémie accompagnée des symptômes habituels ont été observés chez des nouveau-nés dont la mère recevait du nadolol au moment de l'accouchement.

Le nadolol traverse d'emblée le placenta chez les rates gravides. Il se retrouve également dans le lait des rates durant la lactation. Faute de données chez l'être humain cependant, l'administration du nadolol n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

Emploi chez les enfants

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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

Les réactions indésirables signalées le plus fréquemment sont la bradycardie sévère (3%), étourdissements (3%), la fatigue (2%), hypotension (1%), l'insuffisance cardiaque congestive (1%), et les sensations froides (1%).
Les effets indésirables du nadolol présentés ci-dessous ont été regroupés par appareil ou système.

Appareil cardiovasculaire

Syndrome d'Adams-Stokes, fibrillation auriculaire, bloc AV, syncope, bigéminisme, bradycardie, sensation de froideur, insuffisance cardiaque, hypotension, hypotension orthostatique, infarctus du myocarde, œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque, douleur thoracique, insuffisance vasculaire périphérique, comprenant la claudication intermittente.

Appareil respiratoire
Bronchospasme, dyspnée, toux.

Système nerveux
Anxiété, étourdissements, fatigue, céphalées, insomnie, nervosité, irritabilité, cauchemars, léthargie, coups de barre, picotements dans les doigts, faiblesse et manque de stabilité, dépression, paresthésie, acouphène, troubles de l'élocution, hallucinations.

Appareil digestif

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

Dermatologie (voir MISES EN GARDE)

Éruptions cutanées, prurit, xérodermie.

Ophtalmologie

Conjonctivite, vue brouillée, xérophtalmie.

Effets divers

Impuissance, diminution de la libido, hyperthyroïdie, congestion nasale, xérostomie, transpiration, gain pondéral.

Épreuves de laboratoire

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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

1. Bradycardie : Administrer de l'atropine ou un autre anticholinergique.
2. Bloc cardiaque (1er ou 2e degrés) : Administrer de l'isoprotérénol ou poser un stimulateur cardiaque transveineux.
3. Insuffisance cardiaque : Administrer le traitement classique.
4. Hypotension (selon les facteurs associés) : L'administration d'épinéphrine plutôt que d'isoprotérénol ou de norépinéphrine peut être utile, en sus de l'atropine et des digitaliques.
5. Bronchospasme : Administrer de l'aminophylline ou de l'isoprotérénol.
6. Hypoglycémie : Administrer du glucose par voie intraveineuse.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

Angine de poitrine

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

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

Hypertension

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

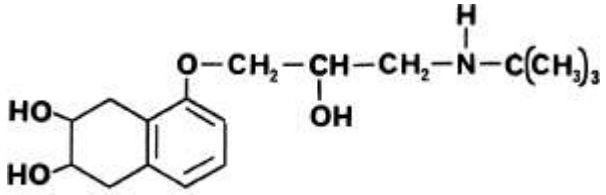
L'efficacité et l'innocuité de doses supérieures à 320 mg par jour n'ont pas encore été évaluées.

PRÉSENTATION

40 mg: blanc, rond, biconvexe, gravé N40 ci-dessous bisect, autre plaine latérale. Disponible en bouteilles de 100, 500 et 1000 comprimés.
80 mg: blanc, rond, biconvexe, gravé N80 ci-dessous bisect, autre plaine latérale. Disponible en bouteilles de 100, 500 et 1000 comprimés.
160 mg comprimés: Bleu, en forme de capsule, biconvexe, gravé bissectrices et 160 sur la droite, l'autre plaine de côté. Disponible en bouteilles de 100, 500 et 1000 comprimés.
Conserver bien fermé, à la température ambiante.

PHARMACOLOGIE

Formule développée :



Formule moléculaires : $C_{17}H_{27}NO_4$;

Masse moléculaires: 309,41

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

Description : Le nadolol est un blanc à la poudre cristalline blanc cassé, facilement soluble dans l'éthanol à 95% et les acides dilués (pH 2,0); légèrement soluble dans le chloroforme et insoluble dans l'acétone, le benzène, l'éther éthylique, l'hexane, le propylène glycol

et les tampons aqueux (pH 7,0-9,0).

Pharmacocinétique

Les principaux détails concernant la pharmacocinétique du nadolol chez l'homme sont présentés sous MODE D'ACTION.

Une fois l'état d'équilibre atteint, les concentrations plasmatiques moyennes auxquelles donne lieu l'administration quotidienne de 80, 160 ou 240 mg sont respectivement d'environ 28, 70, et 131 ng/mL.

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

Dans les études de chiens, les plus fortes concentrations de nadolol étaient présents dans les reins, les poumons et le cœur.

Effets sur la fonction cardiovasculaire

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

Le nadolol ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque importante ou effet stabilisant sur la membrane (effet quinidine-like).

Le nadolol, a-t-on montré, inhibe la tachycardie induite par l'isoprotérénol ou résultant d'un effort. Une inhibition maximale de la tachycardie provoquée par l'effort a été observée 4 heures après l'administration orale d'une dose de 40, 80 ou 160 mg. Une inhibition significative durable (24 heures au moins) de l'augmentation du produit de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle provoquée par l'effort a été observée après l'administration d'une dose orale de 10 à 80 mg.

L'administration de 0,3 à 10 mcg/kg de nadolol à 5 patients atteints d'hypertension essentielle et à 3 sujets en bonne santé suivant un régime alimentaire hyposodé a entraîné une diminution de l'activité rénine plasmatique au repos.

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

Selon des études menées chez le chien anesthésié ou utilisant des préparations d'oreillette du cobaye ou de muscle papillaire du chat, le nadolol, en doses nettement supérieures à celles requises pour produire un blocage β-adrénergique complet, n'entraîne qu'une dépression directe minime du myocarde. Cependant, une diminution de la fréquence cardiaque a été observée chez le chien

anesthésié lors d'autres études dans lesquelles les animaux ont reçu une perfusion intraveineuse de nadolol de 0,05 à 1 mg/kg.

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

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

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

Une diminution significative (12 %) de la clairance moyenne du PAH (indice de l'efficacité du débit plasmatique rénal) et une diminution non significative de la clairance moyenne de l'inuline ont été observées durant une période de 4 heures chez 7 sujets ayant reçu une dose intraveineuse unique de 0,1 mg/kg de nadolol lors d'un essai mené chez 51 patients jouissant d'une fonction rénale normale.

Ont également été observées une réduction de 5 % de la tension artérielle moyenne et une diminution de 12 % de la fréquence cardiaque. Un effet antinatriurétique important a été constaté.

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

Effets sur la fonction respiratoire

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

Chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'administration orale d'une dose de nadolol de 240 mg a produit une diminution de la capacité vitale (CV) et du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS).

Autres effets

L'administration d'une dose quotidienne de 160 mg de nadolol pendant 7 jours a légèrement accéléré la vitesse de disparition du glucose sérique après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale chez six patients souffrant d'hypertension modérée ou d'arythmies cardiaques. Le nadolol a également entraîné une diminution d'environ 30 % à 35 % de la réponsen'a eu aucun effet significatif sur la glycémie et les taux d'insuline à jeun.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce animale	Sexe	DL_{50} (mg/kg)	
animale – Souris*	F	3 213	Espèce
	M	3 774	
	M/F	3 530	
Rats albinos**	M/F	> 5 000	Albinos

*6 groups, each with 5 animals/sex were treated with nadolol at logarithmically spaced doses.

**Single group of 5 animals/sex were treated with the test article at a maximum single dose of 5000 mg/kg.

La mortalité générale a eu lieu sur une période après l'administration de 4 heures chez la souris et un rat mâle est mort au cours de la première de quatre heures après l'administration période.

La toxicité a été généralement caractérisée par une faiblesse, légers tremblements, respiration laborieuse, horripilation, et réduit l'activité motrice chez la souris. Chez le rat, la toxicité a été caractérisée par un ptosis, penché en arrière, horripilation, ataxie, écoulement oculaire, et réduit l'activité motrice.
L'autopsie des animaux succombant au cours de l'étude a démontré généralement rougissement des poumons et de l'estomac muqueuse. Les animaux sacrifiés après l'achèvement de l'étude a démontré généralement aucune anomalie tissulaire significative.
Etude d'interaction orale aiguë:
Nadolol a été administré par voie orale à des souris en combinaison avec: chlorhydrate d'hydralazine, l'hydrochlorothiazide, la digoxine, le furosémide, la noréthindrone / mestranol, le sulfate de quinidine, la nitroglycérine, le carbonate de lithium ou de méthyldopa.
Dans les conditions de l'étude, il n'y avait aucune preuve de toxicité potentialisation de nadolol avec l'un des neuf composés commercialisés. Les signes de toxicité observés avec le nadolol seul ou en combinaison avec du sulfate de quinidine, chlorhydrate d'hydralazine, le furosémide, la méthyldopa, ou le carbonate de lithium ont été ataxie et des convulsions.

Subacute Toxicity:

Species	Strain	Sex	No. of animals per group	No. of groups	Dose (mg/kg/day)	Route	Duration of Study	Toxic Effects
Rats	Charles River COBS	M F	15 15	4 4	0,100,300 or 1000-6 days a week.	p.o.	12 wks	None
Rats	Sprague-Dawley	M F	5 5	4 4	0,2.5,7.5 or 25 (in saline)	i.p.	4 wks	None
Dogs	Beagle	M F	1 1	4 4	0,25,75 or 250	p.o.	3.5 wks	Slight loss of body weight; emesis
Dogs	Beagle	M F	2 2	4 4	0,1.25,3.75, or 12.5	i.v.	4 wks	Bradycardia
Monkeys	Rhesus	M F	2 1	4 4	0,25,75,250	p.o.	12 wks	Bradycardia

Chronic Toxicity:

Species	Strain	Sex	No. of animals per group	No. of groups	Dose (mg/kg/day)	Route	Duration of Study	Toxic Effects
Mice	Charles-River CD-1	Male Female	60 60	4 4	0,80,200 or 500	p.o.	18 mos.	Slightly lower mean body weight in all test animals; higher (statistically non-significant) incidence of eye lesions such as synechia, retinal detachment/degeneration, chronic iritis at 500 mg/kg.
Rats	Sprague-Dawley	Male Female	60 60	4 4	0,160,400 cr 1000	p.o.	18 mos.	Slightly lower mean body weight; higher (statistically non-significant) incidence of cataracts at 400 and 1000 mg/kg.
Dogs	Beagle	Male Female	4 4	4 4	0,24,60,150	p.o.	1 yr	Moderate weight loss; decreased mean heart rate; decrease in glucose tolerance; decreased food consumption; dose-related increases in blood triglyceride levels (33-61%), within the normal range.

Nadolol a été administré à 3 groupes de 60 mâles et 60 rats femelles Charles River CD Sprague-Dawley à des concentrations alimentaires de 160, 400 et 1000 mg / kg / jour, pendant 18 mois. Une étude similaire a été réalisée en 3 groupes de 60 mâles et 60 femelles Charles River CD-1 souris. Des doses de 80, 200 ou 500 mg / kg / jour ont été donnés dans la diète pendant 18 mois.
Dans les conditions de test, nadolol n'a pas influencé le développement de tumeurs.
Tératologie Études:

Rats: Des doses de 100 ou 300 mg / kg / jour ont été administrées par voie orale à des rats mâles pendant 10 semaines et à des rats femelles pendant 2 semaines avant l'accouplement. La moitié des femelles ont reçu des doses jusqu'au jour 13 ou 14 de la gestation; les femelles restantes ont été dosés pendant la gestation et 21 jours de lactation. Nadolol n'a eu aucun effet sur la gestation ou sur la viabilité du nouveau-né à la naissance et à 4 jours.
Rats, Hamsters: Lorsqu'il est administré par voie orale à des rates gravides et les hamsters, des doses de 100 ou 300 mg / kg n'a pas affecté le développement du fœtus ou induisent des changements tératogènes chez la progéniture.
Lapins: Lorsque des doses quotidiennes de 100 ou 300 mg / kg ont été administrées par voie orale à petits lapins russes du jour 6 au jour 18 de la gestation, nadolol a été jugée embryon et foetotoxique, bien qu'aucun changement tératogène n'a été observé dans l'un des descendants viables.
Des effets similaires ont été observés lors de la grossesse et de la Nouvelle-Zélande lapins blancs ont reçu des doses quotidiennes de 100 mg / kg aux jours 7 à 18 de la gestation. Ces effets ne sont pas, cependant, vu dans les petits lapins russes à des niveaux de 25 ou 50 mg / kg dose.
Rats: Total des doses quotidiennes de 300, 900 ou 1800 mg / kg de nadolol ont été donnés à des rats du jour 15 de la gestation jusqu'au jour 21 de la lactation. A ces niveaux de dose, nadolol n'a pas eu d'effets négatifs importants sur les rats enceintes ou de leur progéniture.