

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}APO-PROPRANOLOL

(chlorhydrate de propranolol)

(comprimés à 10, 20, 40, 80 et 120 mg)

USP

Bêtabloquant

APOTEX INC.
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
29 janvier 2021

Numéro de contrôle : 242932

NOM DU MÉDICAMENT

Pr APO-PROPRANOLOL

(chlorhydrate de propranolol)
(comprimés à 10, 20, 40, 80 et 120 mg)

USP

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Bêtabloquant

MODE D'ACTION

APO-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) est un bêtabloquant. Il n'exerce aucune activité sur le système nerveux autonome. Le chlorhydrate de propranolol est un antagoniste compétitif qui entre spécifiquement en concurrence avec les agents stimulant les récepteurs bêta-adrénergiques pour l'accès aux sites récepteurs.

Lorsque l'accès à ces sites est bloqué par le chlorhydrate de propranolol, on observe une réduction proportionnelle des réponses chronotrope, inotrope et vasodilatatrice à la stimulation bêta-adrénergique.

Le blocage bêta-adrénergique est utile dans quelques états cliniques où l'activité sympathique est excessive ou inappropriée, et donc néfaste pour le patient. Dans certaines circonstances, cependant, la stimulation sympathique est vitale (en présence de bloc auriculo-ventriculaire, par exemple, ou de lésion cardiaque grave) et l'on doit la préserver. L'objectif fondamental du blocage bêta-adrénergique est de diminuer la stimulation sympathique indésirable sans toutefois entraver le soutien sympathique nécessaire. Le bêtablocage peut entraîner une constriction bronchique en contrecarrant la bronchodilatation d'origine endogène ou exogène (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur du chlorhydrate de propranolol n'a pas été complètement défini. Parmi les facteurs susceptibles d'être en cause, citons 1) la diminution du débit cardiaque; 2) l'inhibition de la libération de rénine par les reins; et 3) la diminution du tonus nerveux sympathique à partir des centres vasomoteurs du cerveau. Bien que cela ne soit pas établi avec certitude, certains ont émis l'hypothèse que les effets antihypertenseurs du chlorhydrate de propranolol pourraient être meilleurs chez les patients dont l'activité rénine plasmatique est normale ou élevée, que chez les patients chez qui elle est faible.

Le chlorhydrate de propranolol peut réduire les besoins du cœur en oxygène à tout niveau d'effort en bloquant les augmentations induites par les catécholamines de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique ainsi que de la vitesse et du degré de contraction du myocarde. En revanche, il peut accroître les besoins en oxygène en augmentant la longueur des

fibres du ventricule gauche, la pression diastolique et la période d'éjection systolique. Lorsque l'effet net est bénéfique chez un patient angineux, il se manifeste à l'effort ou en présence de stress en retardant l'apparition de la douleur et en diminuant la fréquence et la gravité des crises angineuses.

Le chlorhydrate de propranolol exerce des effets antiarythmiques aux concentrations produisant un blocage bêta-adrénergique, qui semble être son principal mode d'action antiarythmique. Le blocage bêta-adrénergique revêt de l'importance dans le traitement des arythmies causées par l'augmentation des taux de catécholamines circulantes ou une sensibilité accrue du cœur aux catécholamines (arythmies associées à un phéochromocytome, à la thyrotoxicose ou à l'effort).

Le chlorhydrate de propranolol est presque complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et, compte tenu de sa clairance hépatique élevée, il subit une importante élimination présystémique (effet de premier passage).

Cet effet de premier passage est à l'origine de variations interindividuelles de la concentration plasmatique du médicament, qui sont établies et différent en fonction de divers facteurs, entre autres de facteurs génétiques.

Les concentrations plasmatiques maximales de chlorhydrate de propranolol sont atteintes en 60 à 90 minutes. La demi-vie du médicament est d'environ 3 heures, mais ses effets pharmacologiques durent plus longtemps.

INDICATIONS

APO-PROPRANOLOL est indiqué dans le traitement de l'hypertension légère ou modérée et la prophylaxie de l'angine de poitrine.

APO-PROPRANOLOL est compatible avec les diurétiques apparentés aux thiazidiques ou les vasodilatateurs périphériques. L'association d'APO-PROPRANOLOL avec des diurétiques apparentés aux thiazidiques ou des vasodilatateurs périphériques, voire les deux à la fois, s'est révélée généralement plus efficace que le propranolol en monothérapie.

L'utilisation d'APO-PROPRANOLOL n'est pas recommandée pour le traitement d'urgence des crises d'hypertension.

Personnes âgées : On ne dispose d'aucun renseignement sur l'utilisation de ce médicament chez les personnes âgées.

Enfants : L'emploi d'APO-PROPRANOLOL n'est pas recommandé chez l'enfant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

A. ARYTHMIES CARDIAQUES

1. Arythmies supraventriculaires

- a) Tachycardies auriculaires paroxystiques, en particulier les arythmies induites par les catécholamines ou les agents digitaliques, ou associées au syndrome de Wolff-Parkinson-White (voir MISES EN GARDE – Patients atteints du syndrome de Wolff-Parkinson-White).
- b) Tachycardie sinusale persistante non compensatrice et nuisant au bien-être du patient.
- c) Tachycardies et arythmies causées par la thyrotoxicose, en cas de détresse ou d'augmentation du danger, et lorsqu'on doit obtenir un effet immédiat comme traitement d'appoint de courte durée (2 à 4 semaines). APO-PROPRANOLOL peut être utilisé en association avec un traitement en particulier, mais il ne doit pas servir d'agent de substitution (voir MISES EN GARDE – Patients atteints de thyrotoxicose).
- d) Extrasystoles auriculaires persistantes nuisant au bien-être du patient et ne répondant pas aux mesures habituelles.
- e) Flutter et fibrillation auriculaires, lorsque la fréquence ventriculaire ne peut être maîtrisée par l'administration de digitaliques seulement, ou lorsque les digitaliques sont contre-indiqués.

2. Tachyarythmies causées par une intoxication digitalique

APO-PROPRANOLOL peut contrecarrer les tachyarythmies induites par les digitaliques qui persistent malgré l'interruption du traitement et la correction des anomalies électrolytiques. Une bradycardie prononcée peut survenir (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

B. MIGRAINE

APO-PROPRANOLOL est indiqué pour la prophylaxie de la migraine, mais non pour le traitement des crises de migraine aiguë.

C. STÉNOSE HYPERTROPHIQUE SOUS-AORTIQUE

APO-PROPRANOLOL est utile dans la prise en charge de la sténose hypertrophique sous-aortique, en particulier pour le traitement de l'angine, des palpitations et de la syncope induites par l'effort ou par une autre forme de stress. APO-PROPRANOLOL peut également améliorer le rendement lors d'un effort. L'efficacité du chlorhydrate de propranolol dans le traitement de cette affection semble être due à la réduction du fort gradient de pression d'écoulement exacerbé par la stimulation bêta-adrénergique. L'amélioration clinique peut être temporaire.

D. PHÉOCHROMOCYTOME

Après un premier traitement par un alphabloquant, APO-PROPRANOLOL peut être utile comme traitement d'appoint s'il devient nécessaire de maîtriser la tachycardie durant la chirurgie ou avant.

Il est dangereux d'utiliser APO-PROPRANOLOL si le patient ne reçoit pas déjà un alphabloquant, car cela risque de le prédisposer à une hausse grave de la tension artérielle. En effet, en bloquant uniquement l'action vasodilatatrice (bêta) de l'épinéphrine en périphérie, rien ne s'oppose à son action vasoconstrictrice (alpha). En cas d'hémorragie ou de choc, il est contre-indiqué de produire un blocage mixte (alpha et bêta), car cette combinaison empêche la hausse de la fréquence cardiaque et la vasoconstriction périphérique nécessaires au maintien de la tension artérielle.

En cas de phéochromocytome inopérable ou métastatique, APO-PROPRANOLOL peut être utile comme agent d'appoint dans le traitement des symptômes causés par la stimulation excessive des récepteurs bêta-adrénergiques.

CONTRE-INDICATIONS

APO-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- bronchospasme, y compris l'asthme bronchique;
- rhinite allergique durant la saison pollinique;
- bradycardie sinusale et bloc cardiaque de degré > 1;
- choc cardiogénique;
- insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire;
- insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE), à moins qu'elle ne soit consécutive à une tachyarythmie traitable par APO-PROPRANOLOL;
- prédisposition à l'hypoglycémie, c'est-à-dire après un jeûne prolongé ou chez les patients dont la capacité de réguler un épisode d'hypoglycémie potentiel est altérée.
- Comme tout autre bêtabloquant, APO-PROPRANOLOL ne doit pas être employé chez les patients qui présentent l'un des troubles suivants :
 - bradycardie;
 - hypotension;
 - acidose métabolique;
 - troubles graves de la circulation artérielle périphérique;

- maladie du sinus;
 - phéochromocytome non traité;
 - insuffisance cardiaque non maîtrisée;
 - angor de Prinzmetal.
- Étant donné que les comprimés APO-PROPRANOLOL à 20 mg et à 120 mg renferment du lactose, l'emploi de ces derniers est également contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie héréditaire telle qu'une intolérance au galactose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en lactase de Lapp (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

INSUFFISANCE CARDIAQUE

La stimulation sympathique demeure un élément vital de la fonction circulatoire en cas d'insuffisance cardiaque congestive; l'inhibition par blocage bêta-adrénergique représente donc un risque puisqu'elle peut réduire davantage la contractilité myocardique et précipiter l'insuffisance cardiaque.

APO-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) agit de façon sélective sans abolir l'action inotrope des digitaliques sur le muscle cardiaque (c'est-à-dire l'action qui maintient la force des contractions myocardiques). Chez les sujets qui reçoivent déjà un digitalique, l'action inotrope positive de cette substance peut être réduite par l'effet inotrope négatif du chlorhydrate de propranolol. Les effets du chlorhydrate de propranolol et des digitaliques s'additionnent pour diminuer la conduction auriculo-ventriculaire.

PATIENTS N'AYANT PAS D'ANTÉCÉDENTS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

La dépression soutenue du myocarde pendant un certain temps risque, chez certains sujets, de mener à l'insuffisance cardiaque. De rares cas ont été observés chez les patients recevant le chlorhydrate de propranolol. Par conséquent, aux premiers signes ou symptômes d'une insuffisance cardiaque imminente, on doit procéder à une digitalisation complète ou à l'administration d'un diurétique, voire les deux à la fois, et observer attentivement la réponse du sujet :

- Si l'insuffisance cardiaque persiste en dépit d'une digitalisation adéquate et de l'administration d'un diurétique, on doit interrompre immédiatement l'administration d'APO-PROPRANOLOL.
- Si la tachyarythmie est maîtrisée, on peut continuer le traitement d'association et surveiller le patient de près jusqu'à ce que le risque d'insuffisance cardiaque soit passé.

ARRÊT BRUSQUE DU TRAITEMENT PAR APO-PROPRANOLOL EN CAS D'ANGINE DE POITRINE

Des cas d'exacerbation grave de l'angine et d'infarctus du myocarde ont été signalés par suite de l'arrêt brusque du traitement par le chlorhydrate de propranolol chez des patients atteints d'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on envisage d'interrompre l'administration d'APO-PROPRANOLOL chez un patient atteint d'angine de poitrine, on doit réduire la posologie graduellement sur une période d'environ deux semaines en surveillant le patient de près. La même fréquence d'administration doit être maintenue. Dans les situations plus urgentes, on doit réduire la posologie d'APO-PROPRANOLOL par paliers en quatre jours, en exerçant une surveillance étroite du patient. Lorsque l'angine de poitrine s'aggrave nettement, ou que survient une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre promptement le traitement par APO-PROPRANOLOL, du moins temporairement. De plus, les patients atteints d'angine doivent être avertis du risque que présente un arrêt brusque du traitement par APO-PROPRANOLOL.

SYNDROME OCULOMUCOCUTANÉ

Diverses formes d'éruptions cutanées et un xérosis conjonctival ont été signalés chez les sujets traités par des bêtabloquants, y compris APO-PROPRANOLOL. Un syndrome oculomucocutané grave, dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérosite sclérosante, est survenu avec l'utilisation à long terme d'un bêtabloquant. Ce syndrome n'a jamais été observé avec le chlorhydrate de propranolol, mais les médecins doivent être conscients de la possibilité de ce type de réactions et, le cas échéant, interrompre le traitement.

PATIENTS ATTEINTS DE THYROTOXICOSE

Les effets nocifs possibles d'un traitement à long terme par le chlorhydrate de propranolol chez les patients atteints de thyrotoxicose n'ont pas été convenablement évalués. Il faut porter une attention particulière au risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive. Le chlorhydrate de propranolol peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie naissante ou évolutive, ou de ses complications, et donner une fausse impression d'amélioration. C'est pourquoi l'arrêt brusque du traitement par APO-PROPRANOLOL peut être suivi d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyrotoxique. Cette situation peut être une autre circonstance où il convient d'interrompre le traitement lentement, en réduisant la posologie d'APO-PROPRANOLOL. Le chlorhydrate de propranolol ne fausse pas les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne.

PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

On doit administrer APO-PROPRANOLOL avec prudence, puisque dans plusieurs cas, après un traitement par le chlorhydrate de propranolol, la tachycardie a été remplacée par une bradycardie grave nécessitant l'usage d'un stimulateur cardiaque sentinelle. Chez un patient, ce phénomène s'est produit après une dose initiale de 5 mg de chlorhydrate de propranolol.

PATIENTS DEVANT SUBIR UNE INTERVENTION CHIRURGICALE URGENTE OU NON

URGENTE

Le cas des patients angineux traités par des bêtabloquants et soumis à une intervention chirurgicale urgente ou non porte à la controverse puisque le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques gêne la faculté du cœur de répondre à la stimulation réflexe transmise par voie adrénergique. Par contre, l'arrêt brusque du traitement par APO-PROPRANOLOL peut entraîner de graves complications (voir MISES EN GARDE). Un certain nombre de patients traités par des bêtabloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a également signalé des difficultés à rétablir et à maintenir le rythme cardiaque.

Pour ces raisons, on doit interrompre graduellement le traitement par APO-PROPRANOLOL chez les patients angineux qui subissent une intervention chirurgicale non urgente, selon les recommandations formulées dans le paragraphe « Arrêt brusque du traitement » (voir MISES EN GARDE). D'après les données disponibles, tous les effets cliniques et physiologiques des bêtabloquants disparaissent dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement.

En cas d'intervention chirurgicale urgente, APO-PROPRANOLOL étant un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être renversés, au besoin, par des doses suffisantes de ce genre d'agonistes, comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol.

L'anesthésie au moyen d'agents qui maintiennent la contractilité cardiaque par leur effet sur la libération de catécholamines (p. ex. l'éther) doit être évitée chez les sujets traités par APO-PROPRANOLOL.

PATIENTS PRÉDISPOSÉS AU BRONCHOSPASME NON ALLERGIQUE

(p. ex. bronchite chronique, emphysème ou bronchectasie)

APO-PROPRANOLOL doit être administré avec prudence, car il peut bloquer la bronchodilatation produite par la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques par les catécholamines endogènes ou par l'administration de catécholamines exogènes.

PATIENTS DIABÉTIQUES OU SUJETS À L'HYPOGLYCÉMIE

Vu son activité bêtabloquante, APO-PROPRANOLOL peut masquer les signes et symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie aiguë (changements du pouls et de la tension artérielle). Il est particulièrement important de tenir compte de cet effet chez les patients atteints de diabète instable. Les crises d'hypoglycémie peuvent s'accompagner d'une élévation subite de la tension artérielle.

FEMMES ENCEINTES

On ne sait pas si l'utilisation du chlorhydrate de propranolol est sûre chez la femme enceinte. Lorsque l'on administre un médicament à une femme enceinte ou à une femme apte à procréer, on doit soupeser les risques possibles pour la mère et le fœtus en regard des avantages thérapeutiques escomptés. Diverses complications périnatales, telles qu'un placenta de petite

taille et un retard de croissance intra-utérine, ont été signalées dans quelques cas où la mère avait reçu du chlorhydrate de propranolol durant la grossesse. En outre, des cas d'hypoglycémie et/ou de bradycardie ont été signalés chez certains enfants nés de mères ayant reçu du chlorhydrate de propranolol durant la grossesse.

ENFANTS

Bien que l'expérience sur l'emploi du chlorhydrate de propranolol soit limitée chez les enfants de moins de 12 ans, les indications pour lesquelles APO-PROPRANOLOL est recommandé sont rares durant l'enfance. Bien que les comptes rendus n'indiquent pas que les enfants répondent différemment au médicament que les adultes, les médecins doivent entreprendre le traitement avec prudence chez les enfants.

Hypersensibilité/réactions allergiques

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ont été associées à l'administration du chlorhydrate de propranolol (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le traitement des réactions allergiques peut être plus difficile chez les patients sous bêtabloquants. Chez ces patients, cette réaction peut être plus prononcée, en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes liés aux changements liquidiens. L'épinéphrine doit être administrée avec précaution, car elle peut ne pas exercer son effet habituel dans le traitement de l'anaphylaxie. D'une part, il peut être nécessaire d'utiliser de fortes doses d'épinéphrine si on veut venir à bout du bronchospasme; mais d'autre part, de telles doses peuvent entraîner une stimulation alpha-adrénergique excessive entraînant de l'hypertension, de la bradycardie réflexe, un bloc cardiaque et même un risque de potentialisation du bronchospasme. Pour éviter d'administrer de fortes doses d'épinéphrine, on peut recourir à un vigoureux traitement de soutien : administration de liquides et de bêta-agonistes (isoprotérénol ou salbutamol par voie parentérale) pour surmonter le bronchospasme et administration de norépinéphrine pour corriger l'hypotension.

Sensibilité/résistance

Étant donné que les comprimés APO-PROPRANOLOL à 20 mg et à 120 mg renferment du lactose, les patients atteints d'une maladie héréditaire telle qu'une intolérance au galactose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en lactase de Lapp ne doivent pas prendre les comprimés APO-PROPRANOLOL à 20 mg et à 120 mg.

Un certain ralentissement du cœur par suite de l'activité vagale non opposée est habituel chez les sujets traités par APO-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol); à l'occasion, cependant, une bradycardie grave survient et peut causer des vertiges, des syncopes ou une hypotension orthostatique. On doit surveiller les patients, en particulier ceux dont la réserve cardiaque est limitée, afin de dépister les signes de bradycardie excessive. En cas de symptômes, il convient de diminuer la dose d'APO-PROPRANOLOL ou, au besoin, d'arrêter le traitement. S'il devient impératif de corriger la bradycardie, on doit envisager le recours à un traitement par l'atropine ou l'isoprotérénol par voie intraveineuse.

On a signalé que l'administration de chlorhydrate de propranolol pour maîtriser les arythmies cardiaques en cas d'infarctus aigu du myocarde cause une réduction marquée du débit cardiaque.

Par conséquent, les doses d'APO-PROPRANOLOL doivent être aussi faibles que possible chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde grave. L'administration antérieure d'autres antiarythmiques ayant une activité cardiodépressive, comme la procaïnamide ou la quinidine, peut potentialiser les effets dépresseurs d'APO-PROPRANOLOL sur le cœur. Une digitalisation préalable peut être indiquée; on doit avoir de l'atropine à portée de la main pour maîtriser la bradycardie.

L'association de chlorhydrate de propranolol à un diurétique apparenté aux thiazidiques et/ou à un vasodilatateur périphérique produit une baisse plus marquée de la tension artérielle que l'une ou l'autre des substances seule. Ce phénomène survient indépendamment de l'ordre dans lequel les agents sont administrés. On peut obtenir le même degré de régulation de la tension artérielle en administrant chaque médicament à des doses plus faibles que celles ordinairement recommandées. Lorsqu'on utilise ce genre d'association médicamenteuse, il faut donc surveiller de près les doses administrées jusqu'à la stabilisation de l'état du patient.

Il faut suivre de très près les patients qui prennent des médicaments réduisant le taux de catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, en concomitance avec APO-PROPRANOLOL. Le blocage additionnel des catécholamines par cet agent peut entraîner une réduction excessive du tonus sympathique au repos.

Des épreuves de laboratoire doivent être réalisées régulièrement chez les patients qui reçoivent un traitement à long terme par APO-PROPRANOLOL. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de ce médicament à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus graves que l'on risque d'observer avec APO-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) sont l'insuffisance cardiaque et le bronchospasme (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les effets secondaires signalés le plus souvent sont les troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales). Ont été signalés moins souvent les effets suivants (en ordre décroissant) : froideur des extrémités et exacerbation du phénomène de Raynaud; insuffisance cardiaque congestive; troubles du sommeil incluant des rêves d'apparence réelle; étourdissements, fatigue et bronchospasme.

Ci-dessous figure la liste des effets indésirables qui ont été signalés, présentés en fonction des systèmes ou appareils concernés.

APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

Insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE); aggravation de l'insuffisance cardiaque; précipitation d'un bloc cardiaque; effets secondaires de la diminution du débit cardiaque (entre autres : syncope, vertiges, sensations ébrieuses, diminution de la perfusion

rénale et, en de rares occasions, hypotension orthostatique); aggravation du bloc auriculo-ventriculaire et hypotension; bradycardie grave; claudication et froideur des extrémités, phénomène de Raynaud; dyspnée; palpitations; douleur précordiale.

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Étourdissements, léthargie, faiblesse, somnolence, céphalées, insomnie, fatigue, anorexie, anxiété, dépression mentale, manque de concentration, amnésie et catatonie réversibles, rêves d'apparence réelle accompagnés ou non d'insomnie, cauchemars, psychose, changements d'humeur, confusion, hallucinations, paresthésies, incoordination.

APPAREIL DIGESTIF

Nausées, vomissements, malaises épigastriques, anorexie, ballonnements, diarrhée légère, constipation.

APPAREIL RESPIRATOIRE

Bronchospasme (peut survenir chez les patients atteints d'asthme bronchique ou ayant des antécédents de symptômes d'asthme, et peut parfois causer la mort), laryngospasme et détresse respiratoire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Sang

Thrombocytopénie

TROUBLES CUTANÉS

Quelques cas d'éruptions érythémateuses et d'augmentation des lésions acnéiformes faciales ont été signalés; urticaire; éruption psoriasiforme exfoliatrice; syndrome de Stevens-Johnson; nécrolyse épidermique toxique, érythrodermie et érythème polymorphe.

Système endocrinien

Cas d'hypoglycémie chez des patients âgés, des patients hémodialysés, des patients traités par un antidiabétique concomitant, des patients soumis à un jeûne prolongé et des patients atteints d'une maladie chronique du foie (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réactions allergiques

Réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes. Cas occasionnels d'éruptions érythémateuses et d'augmentation des lésions acnéiformes faciales; urticaire; éruption psoriasiforme exfoliatrice.

AUTRES

Diminution ou perte de libido; alopecie reversible et, en de rares occasions : diminution ou perte de l'ouïe; acouphènes; troubles visuels; diminution de la vue; conjonctivite; purpura thrombopénique; pharyngite et agranulocytose, fièvre associée à une douleur continue et à un mal de gorge; rétention urinaire associée à des accès répétés de tachycardie paroxystique; bouffées vasomotrices.

RÉSULTATS D'ÉPREUVES DE LABORATOIRE CLINIQUE

On a signalé une urémie élevée chez des patients atteints de cardiopathie grave, et une hausse des taux sériques de transaminases, de phosphatase alcaline et de lactate déshydrogénase. Une hausse d'anticorps antinucléaires a aussi été constatée, mais la pertinence clinique de cette observation n'est pas claire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Plusieurs comptes rendus publiés dans les publications médicales font état de cas d'utilisation du chlorhydrate de propranolol à des fins suicidaires. Dans la plupart d'entre eux, d'autres agents étaient également en cause, par exemple l'alcool. Un sujet soupçonné d'avoir ingéré 3 600 mg de chlorhydrate de propranolol est décédé, mais d'autres ont survécu à la prise d'une dose unique plus élevée.

Les signes fréquents du surdosage comprennent la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme et l'insuffisance cardiaque aiguë. Dans tous les cas de surdosage, il faut interrompre l'administration d'APO-PROPRANOLOL et observer le patient de près. On suggère également d'adopter les mesures thérapeutiques suivantes :

BRADYCARDIE

Administrer de l'atropine en augmentant la dose par paliers de 0,6 mg. Si le patient ne répond pas au blocage vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Digitaliser le patient et lui administrer des diurétiques.

HYPOTENSION

Administrer un vasopresseur, p. ex. du lévartérénol ou de l'épinéphrine (voir les précautions concernant l'utilisation de l'épinéphrine chez les patients sous bêtabloquants).

BRONCHOSPASME

Administrer de l'isoprotérénol et de l'aminophylline.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans la section ci-après sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité de l'interaction attendue.

Antiarythmiques

- Les antiarythmiques de classe I (p. ex. le disopyramide) et l'amiodarone peuvent avoir un effet potentialisateur sur le temps de conduction auriculaire et provoquer un effet inotrope négatif.
- Autres cardio-dépressifs antiarythmiques : L'administration préalable d'un autre antiarythmique, tel que la procainamide ou la quinidine, peut potentialiser l'action cardio-dépressive du chlorhydrate de propranolol. Une digitalisation préalable peut être indiquée; on doit avoir de l'atropine à portée de la main pour maîtriser la bradycardie.

Diurétiques apparentés aux thiazidiques ou vasodilatateurs périphériques : L'association de chlorhydrate de propranolol à un diurétique apparenté aux thiazidiques et/ou à un vasodilatateur périphérique produit une baisse plus marquée de la tension artérielle que l'une ou l'autre des substances seule. Ce phénomène survient indépendamment de l'ordre dans lequel les agents sont administrés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Résérpine ou guanéthidine : Il faut surveiller étroitement les patients prenant APO-PROPRANOLOL en concomitance avec un médicament qui réduit le taux de catécholamines, car le blocage additionnel des catécholamines par cet agent peut entraîner une réduction excessive du tonus sympathique au repos.

Rizatriptan : L'administration concomitante de rizatriptan et de propranolol peut provoquer une augmentation d'environ 70 à 80 % de la C_{max} et de l'ASC du rizatriptan. L'exposition accrue au rizatriptan serait attribuable à l'inhibition du métabolisme de premier passage du rizatriptan découlant de l'inhibition de la monoamine-oxydase A. En cas d'administration concomitante de ces deux agents, on recommande une dose de rizatriptan de 5 mg.

Glucosides digitaliques : L'administration concomitante de glucosides digitaliques et de bêtabloquants peut faire augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire.

Vérapamil et diltiazem : L'administration concomitante de bêtabloquants et de bloqueurs des canaux calciques associés à des effets inotropes négatifs (p. ex. le vérapamil et le diltiazem) peut donner lieu à une exacerbation de ces effets, surtout chez les patients qui présentent un dysfonctionnement ventriculaire et/ou des troubles de la conduction sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire. Il peut s'ensuivre une hypotension grave, une bradycardie et une insuffisance

cardiaque. Il faut attendre au moins 48 heures après l'arrêt du traitement par l'un des deux agents avant d'amorcer le traitement par l'autre agent.

Nifédipine : Un traitement concomitant par des bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines (p. ex. la nifédipine) peut accroître le risque d'hypotension et déclencher une insuffisance cardiaque dans les cas d'insuffisance cardiaque latente.

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

Épinéphrine : L'emploi concomitant d'agents sympathomimétiques (p. ex. l'épinéphrine) peut contrer les effets des bêtabloquants. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'épinéphrine par voie parentérale aux patients traités par un bêtabloquant, car, dans de rares cas, il peut en résulter une vasoconstriction, une hypertension et une bradycardie.

Lidocaïne : L'administration du chlorhydrate de propranolol pendant une perfusion de lidocaïne peut faire augmenter la concentration plasmatique de lidocaïne d'environ 30 %. Les patients déjà traités par le chlorhydrate de propranolol ont tendance à présenter un taux de lidocaïne plus élevé que les sujets témoins. Il faut éviter l'administration concomitante de ces deux agents.

Cimétidine : L'emploi concomitant de cimétidine entraîne une hausse de la concentration plasmatique de propranolol.

Alcool : La consommation concomitante d'alcool peut faire augmenter la concentration plasmatique de propranolol.

Clonidine : Les bêtabloquants peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt d'un traitement par la clonidine. Si ces deux agents sont employés en concomitance, il faut cesser l'administration du bêtabloquant plusieurs jours avant d'interrompre la prise de clonidine. Si la clonidine est remplacée par un bêtabloquant, il faut attendre plusieurs jours après l'arrêt du traitement par la clonidine avant d'administrer le bêtabloquant.

Ergotamine, dihydroergotamine (et composés apparentés) : Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou un composé apparenté en même temps que le chlorhydrate de propranolol, car des réactions angiospastiques ont été signalées chez quelques patients.

Ibuprofène et indométhacine : L'emploi concomitant de médicaments qui inhibent la prostaglandine-synthétase (p. ex. l'ibuprofène et l'indométhacine) peut entraîner une diminution des effets hypotenseurs du chlorhydrate de propranolol.

Chlorpromazine : La prise concomitante de chlorhydrate de propranolol et de chlorpromazine peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques des deux agents. Cette hausse peut accentuer les effets antipsychotiques associés à la chlorpromazine et augmenter l'effet antihypertenseur d'APO-PROPRANOLOL.

Anesthésiques : L'emploi concomitant de bêtabloquants et d'anesthésiques peut donner lieu à une atténuation de la tachycardie réflexe et accroître le risque d'hypotension. Chez les patients traités par APO-PROPRANOLOL, il faut éviter l'emploi d'anesthésiques qui provoquent une dépression myocardique et faire preuve de prudence lorsqu'on administre tout autre anesthésique. L'anesthésiste doit être informé que le patient prend APO-PROPRANOLOL et doit privilégier l'anesthésique qui exerce l'effet inotrope négatif le moins marqué.

Autres médicaments : Selon les résultats d'études de pharmacocinétique, il y a un risque d'interaction entre le propranolol et les agents énumérés ci-après, en raison d'un effet sur le système enzymatique hépatique qui assure la biotransformation du propranolol et de ces agents : quinidine, propafénone, rifampicine, théophylline, warfarine, thioridazine et bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines (nifédipine, nisoldipine, nicardipine, isradipine, lacidipine). Comme la concentration sanguine de ces agents peut être altérée, le médecin traitant pourra juger qu'un ajustement posologique est nécessaire (voir le paragraphe intitulé **Nifédipine** ci-dessus).

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-analyse de laboratoire

Le chlorhydrate de propranolol n'a pas d'effet sur les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne.

On n'a pas établi si le chlorhydrate de propranolol avait un quelconque effet sur les résultats d'autres épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

HYPERTENSION

La réponse à une dose donnée varie d'un patient à l'autre, aussi la posologie doit-elle être individualisée et l'ajustement posologique doit être surveillé de près. Dans les cas d'hypertension, le traitement par APO-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) peut être

amorcé par l'administration de deux doses quotidiennes de 40 mg. Au besoin, cette dose peut être portée une semaine plus tard à 80 mg deux fois par jour, administrés avant le déjeuner et au coucher. Au besoin, la dose peut être augmentée de nouveau à 160 mg deux fois par jour. Pour la plupart des patients, la posologie se situe entre 160 et 320 mg par jour. Un faible nombre de patients répondront peut-être à une dose de 80 mg par jour. D'après l'expérience que l'on possède à ce jour, l'augmentation de la dose au-delà de 320 mg/jour peut avoir un effet additionnel chez certains patients qui résistent au traitement. Lorsque la posologie est supérieure à 320 mg/jour, la dose doit être fractionnée en 3 ou 4 prises quotidiennes.

Le temps requis pour que la réaction tensionnelle soit maximale varie d'un patient à l'autre. Habituellement, l'effet antihypertenseur débute 3 à 7 jours après l'atteinte de la dose efficace. La diminution maximale de la tension artérielle peut être observée 2 à 4 semaines après le début du traitement.

ANGINE DE POITRINE

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient. De 10 à 20 mg trois ou quatre fois par jour avant les repas et au coucher pour commencer, la posologie peut être augmentée graduellement à intervalles de 3 à 7 jours, jusqu'à obtention de la réponse maximale. Bien qu'une réponse individuelle puisse être obtenue avec n'importe quelle dose, en moyenne, la dose optimale semble être de 160 mg/jour. Il est cependant arrivé, à l'occasion, que des doses allant jusqu'à 320 à 400 mg/jour aient été administrées à des patients résistants et que ce traitement ait eu des effets bénéfiques. Si le traitement doit être interrompu, la dose doit être réduite graduellement, sur une période d'environ deux semaines (voir MISES EN GARDE).

ARYTHMIES

Administrer 10 à 30 mg trois ou quatre fois par jour, avant les repas et au coucher.

MIGRAINE

La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient. La dose initiale est de 40 mg deux fois par jour. Celle-ci peut ensuite être augmentée graduellement, jusqu'à l'obtention d'une prophylaxie optimale. La dose efficace se situe habituellement entre 80 et 160 mg/fois.

STÉNOSE HYPERTROPHIQUE SOUS-AORTIQUE

Administrer 20 à 40 mg trois ou quatre fois par jour, avant les repas et au coucher.

PHÉOCHROMOCYTOME

Traitement préopératoire : En concomitance avec un alphabloquant, administrer 60 mg par jour en doses fractionnées pendant les trois jours qui précèdent l'intervention chirurgicale.

Traitement des cas malins : Administrer 30 mg par jour en doses fractionnées.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30°C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PRÉSENTATION

APO-PROPRANOLOL est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés à 10 mg : Comprimé orange, biconvexe et rond portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 10 » d'un côté, et aucune inscription de l'autre. Bouteilles de 100 ou de 1 000 comprimés.

Comprimés à 20 mg : Comprimé bleu, biconvexe et hexagonal portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 20 » d'un côté, et aucune inscription de l'autre. Bouteilles de 100 ou de 1 000 comprimés.

Comprimés à 40 mg : Comprimé vert, biconvexe et rond portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 40 » d'un côté, et aucune inscription de l'autre. Bouteilles de 100 ou de 1 000 comprimés.

Comprimés à 80 mg : Comprimé jaune, biconvexe et rond portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 80 » d'un côté, et aucune inscription de l'autre. Bouteilles de 100 ou de 1 000 comprimés.

Comprimés à 120 mg : Comprimé rose rougeâtre, biconvexe et rond portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 120 » d'un côté, et aucune inscription de l'autre. Bouteilles de 100 ou de 1 000 comprimés.

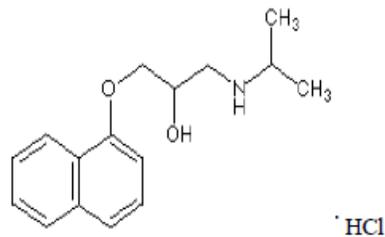
COMPOSITION

Chaque comprimé APO-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) contient les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : lactose (20 mg et 120 mg), laque bleu brillant (20 mg, 40 mg), laque contenant de l'indigotine (20 mg), laque contenant de la tartrazine (40 mg, 80 mg), laque jaune soleil (10 mg), oxyde de fer (120 mg), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon (10 mg, 40 mg et 80 mg).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Chlorhydrate de propranolol
Nom chimique :	(±) chlorhydrate d'isopropylamino-1 (naphthyl-1 oxy)-3 propanol-2
Formule moléculaire :	$C_{16}H_{22}ClNO_2$
Masse moléculaire :	295,81 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de propranolol est un solide cristallin stable et incolore. Son point de fusion est de 163 à 164 °C. Il est facilement soluble dans l'eau et l'éthanol et insoluble dans les solvants non polaires.

PHARMACOCINÉTIQUE

Le chlorhydrate de propranolol est rapidement et presque entièrement absorbé dans le tube digestif. Une partie importante du médicament absorbé disparaît de la circulation générale par suite du métabolisme hépatique de premier passage. Cependant, après administration de doses répétées, ce processus devient saturé et, à l'équilibre, les concentrations plasmatiques, quoique légèrement variables d'un patient à l'autre pour une dose donnée, sont proportionnelles à la dose administrée. De plus, comme dans le cas d'autres bêtabloquants, la corrélation entre les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de propranolol et l'effet thérapeutique varie considérablement. Cette absence de corrélation est particulièrement marquée dans le traitement de l'angine de poitrine et de l'hypertension.

Dans la circulation, le chlorhydrate de propranolol est lié à plus de 90 % aux protéines sériques. Le chlorhydrate de propranolol est métabolisé rapidement et en abondance, après quoi il est excrété par les reins. Plus de 20 métabolites ont été identifiés. L'un d'entre eux (un dérivé hydroxylé en position 4), observé seulement après administration du composé parent par voie orale, possède des propriétés bêtabloquantes. La demi-vie biologique d'APO-PROPRANOLOL (c.-à-d. la concentration sérique du médicament inchangé) est d'environ quatre heures, mais la durée de l'effet pharmacologique est plus longue.

PHARMACOLOGIE

Le chlorhydrate de propranolol est un antagoniste compétitif des amines sympathomimétiques endogènes ou exogènes aux sites des récepteurs bêta-adrénergiques (bêta¹ et bêta²). Sur le plan chimique, il s'agit d'un mélange racémique des isomères lévogyre et dextrogyre. L'isomère lévogyre est responsable de la majeure partie de l'activité bêtabloquante.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

L'administration intraveineuse de propranolol à des chiens et à des chats a causé une chute de la fréquence cardiaque en inhibant l'activité sympathique endogène du cœur. Chez les chiens anesthésiés, le propranolol a causé une diminution de la fréquence cardiaque et de la force des contractions ainsi qu'une légère réduction de la tension artérielle et du débit cardiaque, toutes liées à la dose. On a aussi démontré ces effets chez l'homme. Une réduction de la consommation d'oxygène et une augmentation de la pression auriculaire droite ont été observées dans le myocarde humain.

Des études menées chez l'homme et chez l'animal ont démontré que le propranolol exerce un blocage compétitif et réversible de l'accélération du rythme cardiaque et de l'augmentation de la force de contraction produites par l'isoprotérénol, l'épinéphrine, la norépinéphrine et la stimulation du ganglion stellaire. Le propranolol a aussi réduit l'effet presseur de la norépinéphrine et a potentialisé celui de l'épinéphrine, mais n'a pas modifié la réponse à la phényléphrine.

Epstein et ses collaborateurs ont étudié 16 sujets humains dans des conditions d'effort maximal et sous-maximal. Administré à raison de 0,15 mg/kg par voie intraveineuse, le propranolol a divisé par dix la sensibilité de la fréquence cardiaque à l'isoprotérénol.

Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques dans le système vasculaire périphérique exerce peu d'effet, voire aucun, sur la circulation ou la tension artérielle. Administré par voie intra-artérielle, le propranolol cause une brève vasodilatation non reliée au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques.

Les quantités de propranolol qui ont complètement inhibé l'augmentation de la fréquence cardiaque produite par la stimulation du ganglion stellaire droit chez le chat anesthésié n'ont pas influé sur la bradycardie due à la stimulation vagale.

Le propranolol ne cause aucune réponse observable lorsque son interaction avec les récepteurs bêta-adrénergiques a lieu en l'absence d'un agoniste primaire tel que l'épinéphrine ou l'isoprénaline, ce qui indique qu'il ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque.

Lucchesi et ses collaborateurs ont démontré que chez le chien, le propranolol est efficace pour renverser ou prévenir plusieurs types d'arythmies cardiaques provoquées expérimentalement.

Au cours d'expériences chez l'animal, le propranolol a exercé un effet anesthésique local à des concentrations beaucoup plus élevées que celles requises pour un bêtablocage complet. On a aussi qualifié cet effet de « stabilisateur de membranes » ou « quinidinique ». Cette propriété du propranolol n'a été démontrée in vitro sur le myocarde humain qu'à une concentration minimale de 10 mg/L, c'est-à-dire environ 100 fois plus importante que celle requise pour l'inhibition de la tachycardie à l'effort ou la suppression des contractions d'origine ectopique. Cette propriété du propranolol n'est donc pas considérée comme importante aux doses utilisées dans la pratique clinique, et il n'existe aucune méthode in vivo pour démontrer cet effet chez l'homme.

Le propranolol inhibe l'activité rénine plasmatique.

EFFETS RESPIRATOIRES

Le propranolol augmente la résistance des voies aériennes en inhibant l'innervation sympathique des bronches. Chez la plupart des personnes en bonne santé, cet effet est faible et ne peut être mis en évidence que par la mesure du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). Par contre, chez les asthmatiques et les patients atteints d'autres maladies bronchospasmodiques, il est marqué et peut être dangereux.

L'injection de propranolol à 11 patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique a réduit le VEMS et causé de la dyspnée, de la toux et des étourdissements chez deux d'entre eux. Après avoir reçu le médicament par voie orale (40 mg 4 f.p.j.), cinq d'entre eux ont signalé de la dyspnée. On a signalé que le propranolol potentialise le bronchospasme induit par l'histamine, l'acétylcholine, la méthylcholine ou encore les allergènes, effet qui est plus prononcé chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

Effets sur le système nerveux central

Le chlorhydrate de propranolol traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Au cours de certaines expériences chez l'animal, on a démontré que cet agent possède des propriétés myorelaxantes, sédatives et anticonvulsivantes. À ce jour, aucun de ces effets n'a pu être attribué directement au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques dans le système nerveux central. Selon une publication, l'activité du propranolol sur le système nerveux central pourrait être attribuable à un métabolite de type glycol.

Activité métabolique

Le chlorhydrate de propranolol peut produire une hypoglycémie, mais cet effet semble rare et

son mécanisme n'est pas clairement défini. Le propranolol entrave également la réaction sympathique déclenchée par les symptômes d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE).

Le chlorhydrate de propranolol inhibe la hausse des acides gras libres plasmatiques induite par les amines sympathomimétiques. Il inhibe en outre l'action lipolytique des catécholamines dans les tissus adipeux isolés de plusieurs espèces animales.

TOXICOLOGIE

Toxicité orale aiguë (DL50)

Souris : 620 mg/kg

Rats : 638 mg/kg

Toxicité chronique

On rapporte qu'une étude de 18 mois a été menée sur la toxicité, dans laquelle des rats répartis en quatre groupes de 25 mâles et de 25 femelles (un groupe témoin et trois groupes de traitement) ont reçu le médicament par intubation gastrique pendant les six premiers mois, puis par le biais de leur alimentation par la suite.

Un certain nombre d'animaux qui avaient reçu la plus forte dose (150 mg/kg) ont présenté un bronchospasme peu après l'administration du propranolol. On a observé une variété de lésions pathologiques, tant dans le groupe témoin que chez les animaux traités. Une dilatation des deux ventricules a été notée chez plusieurs des animaux traités ayant reçu la dose élevée qui sont morts spontanément au cours des premiers mois de l'étude. Une myocardite spontanée consistant en une légère infiltration lymphocytaire a été observée dans les deux groupes. On a noté une atrophie testiculaire et la réduction ou l'absence du corps jaune tant dans le groupe témoin que chez les animaux traités.

On rapporte qu'un test de 1 an sur la toxicité a été mené chez 32 chiens des deux sexes répartis dans quatre groupes (un groupe témoin et trois groupes de traitement recevant respectivement 5, 20 et 60 mg/kg de propranolol). On a noté des plaques œdémateuses et une légère augmentation de la taille des follicules lymphoïdes dans la muqueuse de la grosse tubérosité de l'estomac; ces modifications ont été attribuées à une légère irritation causée par l'administration prolongée de fortes doses de propranolol.

On rapporte que le potentiel carcinogène du chlorhydrate de propranolol a été étudié dans le cadre de l'administration prolongée du composé dans l'alimentation de rats et de souris, à des concentrations variables, pendant 78 semaines, afin de procurer des taux posologiques de 10, 50 et 150 mg/kg/jour. Des groupes témoins de ces deux espèces ont reçu le même régime alimentaire sans le médicament. Après 78 semaines de traitement, les animaux ont été maintenus en vie pendant une période de sevrage additionnelle de deux mois dans le cas des souris, et de six mois dans le cas des rats. À la fin de l'expérience, les examens anatomopathologiques

macroscopiques et microscopiques ont révélé que chez la souris, la fréquence des tumeurs bénignes et malignes était semblable chez les témoins et tous les groupes traités. Par conséquent, aucun effet tumorigène associé au traitement n'a été observé, quelle que fût la dose administrée. De même, aucun effet tumorigène n'a été observé chez le rat. La fréquence des tumeurs était plus faible chez les rates ayant reçu le propranolol à raison de 150 mg/kg/jour que dans n'importe lequel des autres groupes. Cet effet a été attribué à la baisse marquée du gain pondéral dans ce groupe.

On rapporte que pour déterminer les effets du chlorhydrate de propranolol sur la fécondité du rat, sur la grossesse, sur le développement fœtal ainsi que sur celui des nouveau-nés jusqu'au sevrage, on a administré diverses doses du composé aux animaux, soit par intubation gastrique, soit par le biais de leur alimentation. Des lapins ont aussi reçu le médicament dans leur nourriture. Au cours de certaines études chez le rat, on a observé une augmentation des points de résorption et de la mortalité néonatale, non liée à la dose. On n'a constaté aucun effet tératogène chez les deux espèces. De plus, le composé n'a pas eu d'effet indésirable sur la fécondité, la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement.

RÉFÉRENCES

1. Black, J.W., Duncan, W.A.M. et Shanks, R.G. : Comparison of Some Properties of Pronethalol and Propranolol. *Br. J. Pharmacol. & Chemother.* 25:577, 1965.
2. Epstein, S.E., Robinson, B.F., Kahler, R.C. et Braunwald, E. : Effects of Betaadrenergic Blockade on the Cardiac Response to Maximal and Submaximal Exercise in Man. *J. Clin. Invest.* 44:1745, 1965.
3. Marshall, R.J., Barnes, W.E., Beane, J.E., Mallo, J.A et Schwab, L.T. : Blockade by Propranolol of the Hemodynamic and Metabolic Responses to Infused Catecholamines. Résumé. *Fed. Proc.* 24:713 (mars-avril), Part I, 1965.
4. Troyer, W.G., Wallace, A.G., Lesage, M.A., Zotti, E.F. et Stead, E.A. : Electrophysiologic Effects of Adrenergic Stimulation and Blockade. Résumé. *Fed. Proc.* 24:713 (mars-avril), Part I, 1965.
5. Lucchesi, E.R., Whitsitt, L.S. et Brown N.L. : Propranolol in Experimentally Induced Cardiac Arrhythmias. *Can. J. Physiol. & Pharmacol.* 44:543, 1966.
6. Shanks, R.G. The Effect of Propranolol on the Cardiovascular Responses to Isoprenaline, Adrenaline and Noradrenaline in the Anesthetized Dog. *Br. J. Pharmacol. & Chemother.* 26:322, 1966.
7. Shanks, R.G. The Peripheral Vascular Effects of Propranolol and Related Compounds. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 29:204, 1967.
8. Barrett, A.M. et Cullum, V.A. : The Biological Properties of the Optimal Isomers of Propranolol and their Effects on Cardiac Arrhythmias. *Br. J. Pharm.* 34:43, 1968.
9. Dollery, C.T., Patterson, J.W. et Conolly, M.E. : Clinical Pharmacology of Betareceptor-blocking Drugs. *Clin. Pharm. Ther.* 10:765, 1969.
10. Tivenius, L. et Nyberg, G. : Effect of Alprenolol and Propranolol on Ventilatory Function. A Comparative Study in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease. *Pharmacologic Clinica* 2:51, 1969.
11. Gayrard, P., Orehek, J. et Charpin, J. : Le test au propranolol : Nouveau test de provocation de l'asthme. Étude comparative. *Revue Tuberculose et de Pneumogic.* 35:511, 1971.
12. Greenblatt, D.J. et Shader, R.I. : On the Psychopharmacology of Beta-adrenergic Blockade. *Current Ther. Res.* 14:615, 1972.
13. Saelens, D.A., Walle, T., Privitera, P.J. et al. Central Nervous System Effects and Metabolic Disposition of a Glycol Metabolite of Propranolol. *J. Pharmacol. Exp.* 188:86, 1974.
14. Meyler's Side Effects of Drugs: Vol. 8, p. 443, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, American Elsevier Publishing Co. Inc. New York. 1975.
15. Nickerson. M. et Collier, B. Propranolol and Related Drugs. The Pharmacological Basis of Therapeutics eds. L.S. Goodman et A. Gilman. MacMillan Publishing Co. Inc. N.Y. 5e édition, 1975.
16. Nies, A.S. et Shand, D.G. Clinical Pharmacology of Propranolol Circulation. 52:6, 1975.
17. Conolly, M.E., Kersting, F. et Dollery, C.T. The Clinical Pharmacology of Beta-Adrenoceptor-Blocking Drugs. *Prog. Cardiovasc. Disease*, Vol. XIX, No.3, 1976.
18. Johnsson, G. et Regardh, C.G. Clinical Pharmacokinetics of β -adrenoreceptor Blocking

- Drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 1:233, 1976.
19. Shand, D.G. Pharmacokinetics of Propranolol: A Review *Postgrad. Med.* 52(Suppl.4) : 22. 1976.
 20. Beumer, H.M. Adverse Effects of β -adrenoreceptor Blocking Drugs on Respiration. *Cardiovascular Drugs.* éd. G.S. Avery, Vol. 2: β -adrenoceptor Blocking Drugs. ADIS Press, 1977, Sydney;
 21. Gibson, D.G.: Pharmacodynamic Properties of α -adrenoreceptor Blocking Drugs in Man. *Cardiovascular Drugs.* éd. G.S. Avery, Vol. 2 : β -adrenoceptor Blocking Drugs. ADIS Press, 1977, Sydney.
 22. McDevitt, D.G. The Assessment of β -adrenoceptor Blocking Drugs in Man. *Br. J. Clin. Pharmac.* 4:413, 1977.
 23. Monographie d'Indéral. Ayerst Laboratories, avril 1979.
 24. Monographie d'INDÉRAL-LA (chlorhydrate de propranolol), gélules à libération prolongée USP dosées à 60, à 80, à 120 et à 160 mg, Pfizer Canada inc., date de la dernière révision : 20 mai 2016; numéro de contrôle de la présentation : 190671

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'APO-PROPRANOLOL pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements sur APO-PROPRANOLOL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi APO-PROPRANOLOL est-il utilisé?

APO-PROPRANOLOL contient du chlorhydrate de propranolol, une substance appartenant à la famille des bêtabloquants (inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques). Il est utilisé pour :

- le traitement de l'hypertension (tension artérielle élevée);
- le traitement préventif de l'angine de poitrine (syndrome caractérisé par une douleur vive dans la poitrine et de la difficulté à respirer, qui se manifeste souvent pendant une activité physique);
- le traitement des anomalies du rythme cardiaque;
- la prévention des migraines (maux de tête intenses souvent accompagnés de nausées, de vomissements et d'une sensibilité à la lumière);
- la prise en charge de la sténose hypertrophique sous-aortique (affection associée à une douleur thoracique, à des battements cardiaques forts et à un évanouissement provoqués par le stress);
- la prise en charge des tumeurs de la glande surrénale.

Comment APO-PROPRANOLOL agit-il?

APO-PROPRANOLOL abaisse la tension artérielle et prévient l'angine de poitrine.

Il agit sur le cœur et la circulation, ainsi que dans d'autres parties du corps.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas APO-PROPRANOLOL si :

- vous êtes hypersensible (allergique) au chlorhydrate de propranolol ou à un autre bêtabloquant;
- vous êtes hypersensible à tout autre ingrédient de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète de ces substances, voir la rubrique « Ingrédients non médicinaux »;
- vous êtes atteint ou avez déjà été atteint d'asthme bronchique ou de bronchospasmes (contraction soudaine des muscles de la gorge qui rend la respiration difficile);
- vous êtes atteint de rhinite allergique (p. ex. nez qui

coule pendant la saison pollinique);

- vous avez une maladie du cœur appelée insuffisance cardiaque congestive (maladie caractérisée par l'incapacité du cœur à pomper autant de sang qu'il le devrait);
- vous êtes atteint d'hypertension pulmonaire (haute pression dans les artères des poumons pouvant entraîner une insuffisance cardiaque);
- vous êtes sujet à des crises d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang);
- vous avez l'une des affections cardiaques ou cardiovasculaires suivantes :
 - bradycardie (battements cardiaques anormalement lents)
 - hypotension (tension artérielle anormalement basse)
 - acidose métabolique (présence excessive d'acide dans les liquides de l'organisme)
 - mauvaise circulation sanguine
 - maladie du sinus (un ensemble de troubles du rythme cardiaque)
 - phéochromocytome non traité (tumeur des glandes surrénales)
 - insuffisance cardiaque non maîtrisée
 - angor de Prinzmetal (affection qui cause de la douleur et une pression dans la poitrine au repos)
- vous êtes atteint d'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose

Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de propranolol

Ingrédients non médicinaux : APO-PROPRANOLOL contient du lactose (20 mg et 120 mg), du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline et de l'amidon (10 mg, 40 mg et 80 mg).

Pour une liste complète des ingrédients non médicinaux, veuillez consulter la Partie 1 de la monographie du produit.

Formes posologiques :

Comprimés de 10 mg : Comprimé orange, biconvexe et rond portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 10 » d'un côté, et aucune inscription de l'autre. Bouteilles de 100 ou de 1 000 comprimés.

Comprimés de 20 mg : Comprimé bleu, biconvexe et hexagonal portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 20 » d'un côté, et aucune inscription de l'autre. Bouteilles de 100 ou de 1 000 comprimés.

Comprimés de 40 mg : Comprimé vert, biconvexe et rond portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 40 » d'un côté, et aucune inscription de l'autre. Bouteilles de 100 ou de 1 000 comprimés.

Comprimés de 80 mg : Comprimé jaune, biconvexe et rond portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 80 » d'un côté, et aucune inscription de l'autre. Bouteilles de 100 ou de 1 000 comprimés.

Comprimés de 120 mg : Comprimé rose rougeâtre, biconvexe et rond portant une rainure et l'inscription « APO » sur « 120 » d'un côté, et aucune inscription de l'autre. Bouteilles de 100 ou de 1 000 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le traitement par APO-PROPRANOLOL ne devrait jamais être interrompu brusquement.

APO-PROPRANOLOL ne doit pas être employé comme traitement d'urgence. Il peut être employé comme traitement initial. Votre médecin vous indiquera comment prendre APO-PROPRANOLOL et surveillera régulièrement votre réponse au traitement.

Si vous utilisez APO-PROPRANOLOL pour prévenir l'angine de poitrine, vous ne devez pas cesser le traitement ni modifier la dose sans l'avis de votre médecin.

Soyez vigilant lorsque vous conduisez ou que vous utilisez une machine pendant votre traitement par APO-PROPRANOLOL, étant donné que celui-ci peut causer de la fatigue ou des étourdissements.

Avant d'utiliser APO-PROPRANOLOL, parlez avec votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez une maladie du cœur;
- vous avez une mauvaise circulation sanguine;
- vous avez des antécédents d'allergies graves;
- vous avez des antécédents de réactions cutanées;
- vous êtes sujet à la bronchite chronique et à l'emphysème d'origine non allergique;
- vous êtes atteint de diabète;
- vous êtes atteint d'une affection associée à une glande thyroïde trop active;
- vous êtes ou avez été atteint d'une affection allergique touchant les yeux et la peau;
- vous avez des problèmes au foie ou aux reins;
- vous devez subir une intervention chirurgicale;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez;
- vous prenez d'autres médicaments.

L'administration d'APO-PROPRANOLOL chez les enfants n'est pas recommandée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise d'APO-PROPRANOLOL avec d'autres médicaments risque de modifier les effets d'APO-PROPRANOLOL ou ceux des autres médicaments. Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres

médicaments, y compris des médicaments en vente libre, des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels et des produits de médecine douce.

Exemples de médicaments ou de substances pouvant interagir avec APO-PROPRANOLOL :

- boissons alcoolisées;
- diurétiques (médicaments utilisés pour augmenter la sécrétion urinaire, tels que l'hydrochlorothiazide);
- médicaments servant à régulariser le rythme cardiaque (p. ex. disopyramide, amiodarone, propafénone, quinidine);
- warfarine (médicament pour éclaircir le sang);
- insuline;
- médicaments servant à abaisser la tension artérielle, tels que la guanéthidine, la clonidine et les bloqueurs des canaux calciques (vérapamil, diltiazem, nifédipine);
- rizatriptan (médicament pour traiter la migraine);
- digitaliques (médicaments pour régulariser la fréquence et le rythme cardiaque);
- épinéphrine (médicament pour le traitement des réactions allergiques graves);
- cimétidine (médicament pour le traitement des ulcères d'estomac et de la douleur);
- ergotamines (classe de médicaments utilisés dans le traitement de la migraine);
- chlorpromazine (médicament utilisé dans le traitement de la psychose);
- lidocaïne (médicament utilisé comme anesthésique local);
- médicaments contre la douleur ou l'inflammation offerts avec ou sans ordonnance, tels que l'ibuprofène;
- fingolimod (médicament utilisé pour le traitement de la sclérose en plaques).

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament avec APO-PROPRANOLOL.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Prenez les comprimés APO-PROPRANOLOL exactement comme votre médecin vous l'a indiqué; celui-ci déterminera la dose qui vous convient.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre ce médicament, prenez-le dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, **évit**ez de prendre la dose oubliée ou de doubler la dose. Revenez plutôt à votre horaire habituel.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, APO-PROPRANOLOL peut causer des effets secondaires, bien que tout le monde n'en éprouve pas nécessairement.

Les effets secondaires les plus fréquents sont la douleur abdominale, les nausées, les vomissements, la perte d'appétit et la diarrhée. Parmi les autres effets secondaires figurent les étourdissements, l'épuisement, le sommeil perturbé et les cauchemars, la froideur des mains et des pieds, et le phénomène de Raynaud (engourdissement et spasmes suivis de chaleur et de douleur dans les doigts).

Les effets indésirables les plus graves causés par le chlorhydrate de propranolol sont l'insuffisance cardiaque congestive et le bronchospasme (voir les sections **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le tableau suivant présente les effets indésirables qui peuvent survenir avec APO-PROPRANOLOL. Cette liste n'est pas complète. **Par conséquent, consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez des symptômes inhabituels, ou si des symptômes vous incommode**nt.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	Réactions allergiques (éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, de la langue et de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, respiration sifflante, ampoules cutanées, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux)		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Difficulté à respirer et enflure des chevilles (insuffisance cardiaque congestive)		√	
Tension artérielle anormalement basse, étourdissements (surtout en position debout), fatigue, évanouissement		√	
Bronchospasme, asthme		√	
Faiblesse, insomnie, maux de tête, fatigue	√		
Changements d'humeur, hallucinations, pertes de mémoire	√		
Sécheresse des yeux, troubles visuels	√		
Fréquent		√	
Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit		√	
Peu fréquent		√	
Bourdonnements dans les oreilles		√	
Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)	√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-PROPRANOLOL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Consultez la page Web sur la déclaration des effets

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou

- Composez le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

l'intention des consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en composant le 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par : Apotex Inc., Toronto
(Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 29 janvier 2021

Renseignements supplémentaires

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-PROPRANOLOL :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament à