

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr**INDÉRAL**^{MD}-LA

Gélules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée

Gélules à libération prolongée dosées à 60, à 80, à 120 et à 160 mg, voie orale

USP

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
21 septembre 2010

Date de révision :
16 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 248972

* Marque déposée d'AstraZeneca UK Limited

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	14
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	14
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	14
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	14

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	14
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.3	Interactions médicament-comportement.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament.....	15
9.5	Interactions médicament-aliment.....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
14	ÉTUDES CLINIQUES	21
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	21
14.2	Résultats de l'étude	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

INDÉRAL-LA (gélules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée, USP) est indiqué pour :

- le traitement d'entretien de l'hypertension;
- la prophylaxie de l'angine de poitrine.

Comme pour les comprimés ordinaires de chlorhydrate de propranolol, les gélules INDÉRAL-LA sont compatibles avec les diurétiques de type thiazidique ou les vasodilatateurs périphériques. L'association d'INDÉRAL-LA avec des diurétiques de type thiazidique ou des vasodilatateurs périphériques, voire les deux à la fois, s'est révélée généralement plus efficace qu'INDÉRAL-LA employé seul.

On doit toujours utiliser les comprimés ordinaires de chlorhydrate de propranolol dans l'instauration du traitement et l'ajustement individuel de la posologie. Par la suite, la préparation à action prolongée peut être utilisée pour le traitement d'entretien à condition que la dose de comprimés ordinaires nécessaire au patient se situe dans la gamme permise.

INDÉRAL-LA n'est pas indiqué dans le traitement d'urgence des crises d'hypertension.

1.1 Enfants

Enfants : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

INDÉRAL-LA (chlorhydrate de propranolol) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 **FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

INDÉRAL-LA est également contre-indiqué en présence :

- de bronchospasmes et d'asthme bronchique ou d'antécédents de ces affections;
- de rhinite allergique au cours de la saison pollinique;
- de bradycardie sinusale et de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré;
- de choc cardiogénique;
- d'insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire;
- d'insuffisance cardiaque congestive (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), à moins qu'elle ne soit consécutive à une tachyarythmie pouvant être traitée par du chlorhydrate de propranolol;
- d'une 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 (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*);

- Comme tout autre bêtabloquant, INDÉRAL-LA ne doit pas être employé chez les patients qui présentent l'une des affections suivantes : bradycardie, hypotension, acidose métabolique, troubles graves de la circulation artérielle périphérique, maladie du sinus, phéochromocytome non traité, insuffisance cardiaque non maîtrisée et angor de Prinzmetal.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

On ne peut pas simplement substituer INDÉRAL-LA aux comprimés de chlorhydrate de propranolol ordinaires mg pour mg, car les concentrations sanguines obtenues avec INDÉRAL-LA sont plus faibles que celles d'une dose identique de comprimés ordinaires administrée en deux à quatre prises quotidiennes. Lors du passage des comprimés ordinaires à INDÉRAL-LA, il peut être nécessaire de réajuster la dose à la hausse, en particulier pour maintenir l'efficacité à la fin de l'intervalle posologique (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Cependant, dans la plupart des cas cliniques d'hypertension ou d'angine de poitrine, il y a peu de corrélation entre les taux plasmatiques et l'effet clinique. INDÉRAL-LA s'est révélé équivalent à une dose identique de chlorhydrate de propranolol en comprimés ordinaires d'après l'évaluation des effets produits sur la tension artérielle en 24 heures, et des réponses à l'effort sur une période de 24 heures de la fréquence cardiaque, de la tension systolique et du produit de la tension systolique par la fréquence des contractions cardiaques.

Association d'INDÉRAL-LA avec d'autres antihypertenseurs : Lorsqu'on ajoute le chlorhydrate de propranolol à un autre traitement antihypertensif, il faut commencer avec les comprimés ordinaires de chlorhydrate de propranolol selon la posologie recommandée. Une fois la tension artérielle suffisamment bien maîtrisée, on peut administrer les gélules INDÉRAL-LA en traitement d'entretien à condition que la dose de comprimés ordinaires nécessaire au patient se situe dans la gamme permise.

Si la tension artérielle doit être abaissée davantage, on peut ajouter un diurétique et/ou un vasodilatateur périphérique au traitement. L'addition d'un autre antihypertenseur doit cependant être graduelle, en commençant par 50 % de la dose usuelle recommandée afin de prévenir une baisse excessive de la tension artérielle.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Les gélules INDÉRAL-LA (chlorhydrate de propranolol) à libération prolongée sont destinées au traitement d'entretien chez les malades ayant besoin de doses de 60 à 320 mg par jour. On doit utiliser les comprimés ordinaires de chlorhydrate de propranolol dans l'instauration du traitement et l'ajustement individuel de la posologie. Pour le traitement d'entretien, on peut préférer INDÉRAL-LA vu la commodité de sa posologie unquotidienne. INDÉRAL-LA peut causer un bêtablocage efficace pendant 24 heures.

Les sujets atteints d'angine ou d'hypertension dont la posologie quotidienne du traitement d'entretien par les comprimés ordinaires de chlorhydrate de propranolol se situe entre 60 et 320 mg, en doses fractionnées, peuvent passer au nombre approprié de gélules INDÉRAL-LA à prendre une fois par jour le matin ou le soir.

Patients âgés : La dose optimale doit être établie au cas par cas, en fonction de la réponse clinique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières*).

Patients atteints d'une dysfonction hépatique ou rénale : INDÉRAL-LA doit être administré avec circonspection en présence de dysfonction hépatique ou rénale, y compris de cirrhose décompensée, car sa demi-vie peut être plus longue en pareille situation, ce qui pourrait nécessiter une diminution de la dose (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

4.4 Administration

Les gélules INDÉRAL-LA doivent être avalées entières sans être mâchées.

4.5 Dose omise

Si le patient oublie de prendre une dose d'INDÉRAL-LA, il doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, à moins qu'il ne soit presque temps de prendre la dose suivante; dans ce cas, le patient doit simplement sauter la dose oubliée. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser l'oubli.

5 SURDOSAGE

Aperçu des cas de surdosage :

La documentation médicale fait état de plusieurs cas de tentative de suicide avec le chlorhydrate de propranolol; dans la plupart d'entre eux, cependant, d'autres agents, dont l'alcool, étaient aussi en cause. Il y a eu décès d'un sujet qui aurait ingéré 3600 mg de chlorhydrate de propranolol. On a signalé la survie de plusieurs personnes qui ont ingéré des doses uniques plus élevées encore.

Symptômes : Les symptômes usuels du surdosage comprennent la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme et l'insuffisance cardiaque aiguë.

Traitement : En cas de surdosage, interrompre l'administration d'INDÉRAL-LA et observer le malade de près. On suggère d'adopter les mesures thérapeutiques suivantes.

Bradycardie : Administrer de l'atropine en l'augmentant par paliers de 0,6 mg. En l'absence de réponse au blocage vagal, administrer de l'isoprotérénol en procédant avec circonspection.

Insuffisance cardiaque : Administrer un glycoside digitalique et des diurétiques.

Hypotension : Administrer des vasopresseurs (p. ex. de l'épinéphrine ou du lévartérénol). Il a été démontré que l'épinéphrine est le médicament de choix.

Bronchospasme : Administrer de l'isoprotérénol et de l'aminophylline.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules à libération prolongée / 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg	Gélule : éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline. Tunique de la gélule : bleu brillant F.C.F., rouge F.C.F. n° 3, rouge F.C.F. n° 28, gélatine, dioxyde de titane.

Gélules à 60 mg : Chaque gélule blanche et bleu pâle, identifiée par trois bandes étroites blanches et l'inscription « INDERAL LA 60 », renferme 60 mg de chlorhydrate de propranolol. Flacons de 100.

Gélules à 80 mg : Chaque gélule bleu pâle, identifiée par trois bandes étroites blanches et l'inscription « INDERAL LA 80 », renferme 80 mg de chlorhydrate de propranolol. Flacons de 100.

Gélules à 120 mg : Chaque gélule bleu pâle et bleu foncé, identifiée par trois bandes étroites blanches et l'inscription « INDERAL LA 120 », renferme 120 mg de chlorhydrate de propranolol. Flacons de 100.

Gélules à 160 mg : Chaque gélule bleu foncé, identifiée par trois bandes étroites blanches et l'inscription « INDERAL LA 160 », renferme 160 mg de chlorhydrate de propranolol. Flacons de 100.

Gélules vides :

Chaque gélule contient :

INDERAL-LA à 60 mg : bleu brillant F.C.F., rouge F.C.F. n° 28, gélatine, dioxyde de titane, encre blanche et encre bleue.

INDERAL-LA à 80 mg : bleu brillant F.C.F., rouge F.C.F. n° 3, gélatine, dioxyde de titane et encre blanche.

INDERAL-LA à 120 mg : bleu brillant F.C.F., rouge F.C.F. n° 3, gélatine, dioxyde de titane et encre blanche.

INDERAL-LA à 160 mg : bleu brillant F.C.F., gélatine, dioxyde de titane et encre blanche.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

INDÉRAL-LA est destiné au traitement d'entretien de l'hypertension et à la prophylaxie de l'angine de poitrine. Il n'est pas indiqué comme traitement initial ni comme traitement d'urgence de ces affections. On ne peut le substituer aux comprimés ordinaires de chlorhydrate de propranolol qu'à condition que la dose de comprimés ordinaires nécessaire au patient se situe dans la gamme permise (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

L'association d'INDÉRAL-LA avec un diurétique de type thiazidique ou un vasodilatateur périphérique, voire les deux à la fois, produit une baisse plus marquée de la tension artérielle que l'une ou l'autre des substances seule. On peut obtenir le même degré de régulation de la tension artérielle en administrant chaque médicament en doses plus faibles que celles ordinairement recommandées. Lorsqu'on utilise ce genre d'association médicamenteuse, il faut donc surveiller de près la posologie jusqu'à la stabilisation de l'état du malade (*voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Appareil cardiovasculaire

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

INDÉRAL-LA agit de façon sélective sans abolir complètement l'action inotrope des glycosides digitaliques sur le muscle cardiaque (c'est-à-dire celle qui entretient la force des contractions myocardiques). Chez les sujets qui reçoivent déjà un glycoside digitalique, l'action inotrope positive de cette substance peut être réduite par l'effet inotrope négatif du chlorhydrate de propranolol. Compte tenu de son effet négatif sur le temps de conduction, ce médicament doit être administré avec prudence aux patients qui présentent un bloc cardiaque de premier degré. Les effets du médicament et des glycosides digitaliques s'additionnent pour diminuer la conduction auriculo-ventriculaire. On recommande aussi la prudence chez les patients dont la réserve cardiaque est limitée.

En l'absence d'antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression soutenue du myocarde pendant un certain temps risque, chez certains sujets, de mener à l'insuffisance cardiaque. Dans de rares cas, ce phénomène s'est produit en cours de traitement par le chlorhydrate de propranolol. Par conséquent, au premier signe ou symptôme 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 minutieusement la réponse du sujet : a) 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'INDÉRAL-LA; b) 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.

Troubles de la circulation artérielle périphérique : Bien qu'il soit contre-indiqué en présence de troubles graves de la circulation artérielle périphérique (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*), INDÉRAL-LA, comme tout autre bêtabloquant, peut aussi empirer les troubles moins graves de la circulation artérielle périphérique.

Syndrome de Wolff-Parkinson-White : On doit administrer INDÉRAL-LA avec circonspection 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 malade, ce phénomène s'est produit après une dose initiale de 5 mg de chlorhydrate de propranolol.

Arythmies cardiaques : On a signalé que l'administration de comprimés de chlorhydrate de propranolol dans le traitement des arythmies cardiaques en présence d'infarctus aigu du myocarde a causé une réduction marquée du débit cardiaque. Il faut administrer les comprimés de chlorhydrate de propranolol avec circonspection dans ce cas, surtout quand une grande partie du myocarde est endommagée à la suite de l'occlusion coronarienne, puisqu'il est important de préserver l'activité sympathique afin d'assurer le maintien de la fonction ventriculaire.

Interruption brusque du traitement par INDÉRAL-LA en présence d'angine de poitrine ou de cardiopathie ischémique : On a signalé une exacerbation grave de l'angine de poitrine et la survenue d'un infarctus du myocarde chez certains angineux à la suite de l'interruption brusque du traitement par le chlorhydrate de propranolol. Par conséquent, lorsqu'on envisage le retrait d'INDÉRAL-LA chez un angineux ou un patient atteint de cardiopathie ischémique, on doit réduire graduellement la posologie au cours d'une période d'au moins deux semaines et exercer une surveillance attentive du malade.

L'interruption d'INDÉRAL-LA peut s'effectuer en remplaçant INDÉRAL-LA à 60, 80, 120 ou 160 mg par la dose équivalente de chlorhydrate de propranolol en comprimés ordinaires, que l'on répartit au cours de la journée; on réduit ensuite graduellement la dose. Dans les situations plus urgentes, on doit réduire la posologie des comprimés de chlorhydrate de propranolol ou d'INDÉRAL-LA par paliers en quatre jours, en exerçant une surveillance étroite du malade. Lorsque l'angine de poitrine s'aggrave nettement, ou que survient une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre promptement le traitement au moyen des comprimés ordinaires de chlorhydrate de propranolol, du moins temporairement. On doit en outre avertir les sujets angineux ou qui souffrent de cardiopathie ischémique du danger de l'interruption brusque de la prise de chlorhydrate de propranolol.

Système nerveux central

Il faut tenir compte du fait que la prise d'un bêtabloquant peut occasionnellement causer de la fatigue ou des étourdissements.

Système endocrinien et métabolisme

Thyrotoxicose, hyperthyroïdie : En présence de thyrotoxicose, les effets nocifs pouvant être reliés à l'administration à long terme d'INDÉRAL-LA n'ont pas encore été évalués à fond. On doit envisager particulièrement le risque que le chlorhydrate de propranolol aggrave une insuffisance cardiaque congestive.

INDÉRAL-LA peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie naissante ou évolutive ou les complications qui en résultent et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, l'interruption brusque d'INDÉRAL-LA peut entraîner l'exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris une crise thyrotoxique aiguë. Voilà peut-être un autre cas où la prise d'INDÉRAL-LA doit être interrompue lentement par la diminution de la posologie. Le chlorhydrate de propranolol ne fausse pas les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne.

En présence de diabète et d'une tendance à l'hypoglycémie : Vu son activité bêtabloquante, INDÉRAL-LA 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 en présence de diabète instable. Les crises d'hypoglycémie peuvent s'accompagner d'une élévation subite de la tension artérielle. Des hausses aiguës de la tension artérielle sont survenues après une hypoglycémie déclenchée par l'insuline chez des patients sous chlorhydrate de propranolol.

Fonction hépatique

INDÉRAL-LA doit être administré avec circonspection en présence de dysfonction hépatique, y compris de cirrhose décompensée, car sa demi-vie peut être plus longue en pareille situation.

Chez les patients atteints d'hypertension portale, la fonction hépatique peut se détériorer et une encéphalopathie hépatique, se déclarer. Certains rapports laissent entendre que l'emploi du propranolol augmenterait le risque d'encéphalopathie hépatique.

Hypersensibilité, réactions allergiques

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ont été associées à l'administration du chlorhydrate de propranolol (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Il peut être difficile de traiter une réaction de type allergique chez les sujets à qui l'on administre des bêtabloquants, car la réaction peut y être aggravée par les effets pharmacologiques des bêtabloquants et les troubles associés aux modifications hydriques. L'épinéphrine doit être administrée avec circonspection puisqu'elle pourrait ne pas produire ses effets habituels pour traiter l'anaphylaxie. D'une part, des doses plus élevées d'épinéphrine peuvent être nécessaires pour surmonter le bronchospasme; d'autre part, ces doses peuvent entraîner une stimulation alpha-adrénergique excessive et, par conséquent, de l'hypertension, une bradycardie réflexe, un bloc auriculo-ventriculaire et une aggravation possible du bronchospasme. Les solutions de rechange à l'utilisation des fortes doses d'épinéphrine comprennent des mesures de soutien énergiques tel un apport liquidien, ainsi que le recours à des bêta-agonistes, dont le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour contrecarrer le bronchospasme, et la norépinéphrine pour vaincre l'hypotension.

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

En cas de traitement prolongé par INDÉRAL-LA, les fonctions hépatique et rénale doivent être évaluées à intervalles réguliers.

Fonction visuelle

Syndrome oculomuocutané : Diverses formes d'érythème et une xérophtalmie ont été signalées chez les sujets traités par des bêtabloquants, y compris le chlorhydrate de propranolol. Un syndrome oculomuocutané grave, dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et un érythème pseudo-

psoriasique, une otite et une sérite sclérosante, est survenu à l'usage au long cours d'un bêtabloquant. Ce syndrome n'a jamais été observé avec le chlorhydrate de propranolol, mais les médecins doivent être au fait de sa possibilité et, le cas échéant, interrompre le traitement.

Considérations périopératoires

Chirurgie urgente ou non : Le cas des angineux traités par des bêtabloquants et soumis à une chirurgie 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 adrénérique.

Par contre, l'arrêt brusque du traitement par le chlorhydrate de propranolol peut entraîner de graves complications (*voir* « Interruption brusque du traitement par INDÉRAL-LA en présence d'angine de poitrine ou de cardiopathie ischémique » **sous 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Appareil cardiovasculaire). Un certain nombre de malades traités par des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques ont présenté une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a aussi parfois noté une difficulté à rétablir et à conserver les contractions cardiaques.

Pour ces raisons, on doit interrompre graduellement le traitement par INDÉRAL-LA chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale non urgente, selon les recommandations formulées dans le paragraphe « Interruption brusque du traitement... », dans la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Appareil cardiovasculaire. D'après les résultats disponibles, tous les effets cliniques et physiologiques du bêtablocage disparaissent dans les 48 heures suivant le retrait du médicament.

En cas d'urgence chirurgicale, le chlorhydrate de 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 la dobutamine.

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 le chlorhydrate de propranolol.

Fonction rénale

INDÉRAL-LA doit être administré avec circonspection en présence de dysfonction rénale, car sa demi-vie peut être plus longue en pareille situation.

Appareil respiratoire

Chez les personnes sujettes aux bronchospasmes d'origine non allergique (p. ex. bronchite chronique, emphysème, bronchiectasie) : On doit administrer INDÉRAL-LA avec circonspection puisqu'il est susceptible d'empêcher la bronchodilatation consécutive à la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques par les catécholamines endogènes et exogènes. En règle générale, les bronchospasmes peuvent être maîtrisés à l'aide d'un bronchodilatateur de type β_2 -agoniste, comme le salbutamol. L'administration de doses élevées d'un bronchodilatateur peut s'avérer nécessaire pour contrer l'inhibition des récepteurs bêta-adrénergiques causée par INDÉRAL-LA, et la dose doit être augmentée en fonction de la réponse clinique du patient; il faut considérer à la fois l'administration intraveineuse et l'administration par inhalation. On peut aussi envisager l'administration d'aminophylline par voie intraveineuse ou d'ipratropium (en nébuliseur). Le glucagon (à 1 ou 2 mg administrés par voie intraveineuse) produit aussi une bronchodilatation chez les patients asthmatiques. Dans les cas graves, une oxygénothérapie ou une ventilation artificielle peut être nécessaire.

Appareil cutané

On a signalé des réactions cutanées, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, la dermatite exfoliatrice, l'érythème polymorphe et l'urticaire, lors de l'administration du propranolol (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le propranolol peut causer des effets toxiques sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. L'innocuité d'INDÉRAL-LA chez la femme enceinte n'a pas été établie. Lorsque l'on administre un médicament à une femme enceinte ou à une femme en âge de procréer, on doit soupeser les risques possibles pour la mère et le fœtus en regard des avantages thérapeutiques escomptés. Des rapports de pharmacovigilance portant sur des femmes enceintes traitées par le propranolol ont fait état de complications périnatales, telles que des défauts de croissance du placenta, des retards de croissance intra-utérine ou des anomalies congénitales chez le nouveau-né. On a en outre observé des cas d'hypoglycémie, de bradycardie et de dépression respiratoire chez des bébés nés de femmes traitées par le propranolol. Des installations appropriées devraient être disponibles pour la surveillance de ces nouveau-nés au moment de la naissance.

INDÉRAL-LA ne devrait être administré durant la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère sont supérieurs aux risques pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le propranolol est excrété dans le lait maternel. L'allaitement est donc déconseillé durant un traitement par INDÉRAL-LA.

7.1.3 Enfants

L'emploi d'INDÉRAL-LA n'est pas recommandé chez l'enfant. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

On ne dispose d'aucun renseignement sur l'utilisation de ce médicament chez les personnes âgées. La dose optimale doit être établie au cas par cas, en fonction de la réponse clinique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves causés par le chlorhydrate de propranolol sont l'insuffisance cardiaque congestive et le bronchospasme (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales).

Les effets indésirables suivants ont aussi été signalés : réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, dermatite exfoliatrice, érythème polymorphe et urticaire.

Les effets indésirables propres à chaque système organique sont décrits ci-après.

Allergies : Réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes.

Système sanguin : Thrombocytopénie.

Appareil cardiovasculaire : Insuffisance cardiaque congestive (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*); 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; précordialgies.

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

Appareil cutané : Quelques cas de rash érythémateux et d'augmentation des lésions acnéiformes faciales ont été signalés; urticaire; éruption psoriasiforme exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, dermatite exfoliatrice et érythème polymorphe.

Système endocrinien : Cas d'hypoglycémie chez des patients âgés, des patients hémodialysés, des patients traités par un antidiabétique en concomitance, des patients soumis à un jeûne prolongé et des patients souffrant d'une hépatopathie chronique (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Appareil digestif : Nausées, vomissements, malaises épigastriques, anorexie, ballonnements, diarrhée bénigne, constipation.

Système nerveux : Cas isolés de syndrome évoquant une myasthénie grave ou exacerbation d'une myasthénie grave.

Autres : Diminution ou perte de libido; alopecie réversible et, en de rares occasions : diminution ou perte de l'ouïe; acouphènes; troubles visuels; perte de l'acuité visuelle; conjonctivite; sécheresse oculaire; purpura thrombocytopénique; pharyngite et agranulocytose, fièvre associée à une douleur continue et à un mal de gorge; bouffées vasomotrices.

Appareil respiratoire : Bronchospasme (peut survenir chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou ayant des antécédents de symptômes d'asthme, et peut parfois causer la mort), laryngospasme et détresse respiratoire (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les données cliniques sur lesquelles repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Au moment de l'homologation, aucune étude clinique n'avait été menée chez les enfants.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voir 8.1 Aperçu des effets indésirables.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

Au moment de l'homologation, aucune étude clinique n'avait été menée chez les enfants.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Résultats d'épreuves de laboratoire clinique : On a signalé une urémie élevée en présence de cardiopathie grave, et une hausse des taux de transaminases sériques, 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.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Voir 8.1 Aperçu des effets indésirables

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

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'interruption du traitement par l'un des deux agents avant d'amorcer le traitement par l'autre.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Veillez consulter la section **9.4 Interactions médicament-médicament**.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 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 dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

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 procaïnamide ou la quinidine, peut potentialiser l'action cardio-dépressive du chlorhydrate de propranolol. Une digitalisation préalable peut être indiquée et l'on doit avoir de l'atropine à portée de la main pour maîtriser la bradycardie.

Diurétiques de type thiazidique ou vasodilatateurs périphériques : L'association d'INDÉRAL-LA avec un diurétique de type thiazidique ou un vasodilatateur périphérique, voire les deux à la fois, 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Résérpine et guanéthidine : Il faut surveiller étroitement les patients prenant INDÉRAL-LA concurremment avec un médicament qui épuise les 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 70-80 % 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.

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

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'administration concomitante de fingolimod et de bêtabloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandée. Si une telle coadministration est jugée nécessaire, il est recommandé d'exercer une surveillance adéquate lors de l'instauration du traitement, c'est-à-dire au moins jusqu'au lendemain.

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 d'INDÉRAL-LA pendant une perfusion de lidocaïne peut faire augmenter la concentration plasmatique de lidocaïne d'environ 30 %. Les patients déjà traités par INDÉRAL-LA 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 du 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'interruption 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 qu'INDÉRAL-LA, 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 d'INDÉRAL-LA.

Chlorpromazine : La prise concomitante d'INDÉRAL-LA 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 antihypertensif d'INDÉRAL-LA.

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 INDÉRAL-LA, 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 INDÉRAL-LA 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 réglage posologique est nécessaire (*voir le paragraphe intitulé Nifédipine ci-dessus*).

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Le chlorhydrate de propranolol n'a pas d'effet sur les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne. Les interactions avec d'autres épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de propranolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques. Il est dénué de toute autre activité sur le système nerveux autonome. Le 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 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 nuisible au malade. 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 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE*

ET PRÉCAUTIONS).

Le mécanisme des effets antihypertensifs du propranolol n'a pas été élucidé. 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 qu'on n'en possède pas la preuve, on croit que l'effet antihypertensif du propranolol est meilleur en présence d'une activité rénine plasmatique normale ou élevée plutôt que faible.

Le 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 de la force des contractions du myocarde. En revanche, il peut accroître les besoins en oxygène en augmentant la longueur des fibres de la paroi ventriculaire gauche, la tension en fin de diastole 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 propranolol exerce des effets antiarythmiques aux concentrations produisant un blocage bêta-adrénergique, qui semble être son principal mode d'action antiarythmique. Le bêtablocage revêt une importance particulière dans le traitement des arythmies causées par l'augmentation des taux de catécholamines circulantes ou une sensibilité accrue du cœur à ces substances (arythmies associées à un phéochromocytome, à la thyrotoxicose ou à l'effort).

Le mécanisme des effets anti-migraine et anti-tremblement du propranolol n'a pas encore été élucidé. L'effet anti-migraine pourrait être dû à l'inhibition de la vasodilatation ou des spasmes artériolaires à la surface du cortex. La présence de récepteurs bêta-adrénergiques dans les vaisseaux de la pie-mère a été démontrée. Quant aux effets anti-tremblement, ils pourraient être reliés aux sites d'action périphériques et centraux du médicament. On n'a pas déterminé le mécanisme par lequel le propranolol réduit la fréquence de la mortalité par maladie cardiovasculaire chez les sujets ayant fait un infarctus du myocarde.

10.2 Pharmacodynamie

Activité métabolique

Le propranolol peut produire de l'hypoglycémie, mais cet effet semble rare et son mécanisme n'est pas clairement défini. Le propranolol gêne également la réaction sympathique à l'hypoglycémie (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Le 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.

Effets sur la fonction respiratoire

Le propranolol augmente la résistance des voies respiratoires par la réduction du tonus sympathique dans les bronches. Cet effet est faible chez la plupart des sujets normaux où il ne peut être démontré que par la mesure du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS₁); en présence d'asthme ou d'autres maladies bronchospasmodiques, cependant, il est prononcé et peut être dangereux.

L'injection de propranolol à 11 porteurs d'une affection pulmonaire chronique obstructive a réduit le volume expiratoire forcé et causé de la dyspnée, de la toux et des étourdissements chez deux sujets. Après l'administration orale du médicament (doses de 40 mg quatre fois par jour), cinq des 11 sujets ont manifesté de la dyspnée. On a signalé, par ailleurs, que le propranolol potentialise les bronchospasmes déclenchés par l'histamine, l'acétylcholine, la méthylcholine ou les allergènes. Cette potentialisation est plus importante chez les asthmatiques que chez les non-asthmatiques.

Autres effets pharmacologiques cliniques

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. Lorsqu'il est administré par voie intra-artérielle, le propranolol cause une brève vasodilatation non reliée au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques.

10.3 Pharmacocinétique

INDÉRAL-LA est une préparation spéciale de chlorhydrate de propranolol consistant en gélules remplies de granules de substance active dans un enrobage à libération prolongée.

Absorption : Le propranolol provenant des gélules INDÉRAL-LA est presque complètement absorbé dans les voies gastro-intestinales. Une partie importante du médicament absorbé disparaît de la circulation générale par suite du métabolisme hépatique de premier passage. Ce dernier est toutefois saturable.

Distribution : Les taux sanguins maximaux surviennent environ 6 heures après l'administration des gélules INDÉRAL-LA, et l'on a signalé que la demi-vie plasmatique apparente variait entre 10 et 12 heures (c'est-à-dire une durée 2 ou 3 fois celle des comprimés ordinaires).

À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques du propranolol provenant d'INDÉRAL-LA sont proportionnelles à la dose dans la gamme de 60 à 160 mg/jour, malgré une grande variation interindividuelle.

Chez des sujets volontaires sains, l'état d'équilibre a été atteint après l'administration d'INDÉRAL-LA pendant 2 ou 3 jours.

Métabolisme : Mesurées à l'état d'équilibre sur une période de 24 heures, les aires sous la courbe concentration-temps du propranolol (ASC) pour les gélules INDÉRAL-LA atteignent environ 60 à 65 % des valeurs de l'ASC pour une dose quotidienne fractionnée équivalente prise sous forme de comprimés ordinaires. Les ASC inférieures obtenues avec les gélules INDÉRAL-LA sont attribuables au métabolisme hépatique plus important du propranolol en raison d'une absorption plus lente. Sur une période de 24 heures, les taux sanguins sont assez constants durant environ 12 heures, après quoi ils diminuent selon une courbe exponentielle.

Populations particulières et états pathologiques

La demi-vie d'INDÉRAL-LA peut augmenter chez les patients qui présentent une dysfonction rénale ou

hépatique (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 15 à 30 °C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

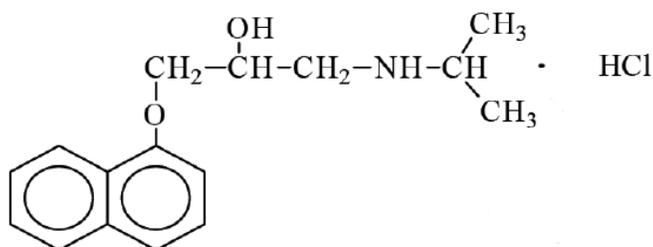
Dénomination commune : chlorhydrate de propranolol

Nom chimique : (±) chlorhydrate d'isopropylamino-1 (naphthyl-1 oxy)-3 propanol-2

Formule moléculaire : C₁₆H₂₁NO₂·HCl

Masse moléculaire : 295,81

Formule développée :



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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Les renseignements sur le plan et les caractéristiques démographiques de l'étude sur laquelle repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

14.2 Résultats de l'étude

Les données sur lesquelles repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë (DL₅₀)

Espèces	Dose en mg/kg i.v.	Dose en mg/kg orale
Souris	30 à 50	500 à 800
Rats	25 à 30	1000 à 1500
Lapins	7,5 à 10,0	environ 600

Toxicité subaiguë

On a effectué des études de 4 semaines sur la toxicité subaiguë du propranolol chez le rat (doses de 3 et 15 mg/kg par voie intrapéritonéale) et le chien (doses de 1,5 et 7,5 mg/kg par voie intraveineuse), ainsi que des études de trois mois sur la toxicité orale chez le rat, la souris et le chien. Aucun des animaux n'a présenté de modifications histopathologiques imputables au médicament.

Toxicité chronique

Rats :

Au cours d'une période de 18 mois, on a procédé à des essais de toxicité dans quatre groupes de rats (dont un groupe témoin), composés chacun de 25 mâles et de 25 femelles. Pendant les six premiers mois, tous les animaux ont reçu le médicament par gavage, après quoi il fut ajouté aux aliments.

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. On a constaté une dilatation des deux ventricules chez un certain nombre de rats ayant reçu la dose élevée. 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.

Chiens :

On a procédé à des essais de toxicité pendant un an chez 32 chiens des deux sexes répartis en quatre groupes (un groupe témoin et trois autres recevant du propranolol à raison de 60, 20 et 5 mg/kg respectivement. 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.

Cancérogénicité :

Le pouvoir cancérogène du propranolol a été étudié par l'administration prolongée du composé dans l'alimentation de rats et de souris pendant 78 semaines en concentrations diverses 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 les 78 semaines, les souris ont été maintenues en vie pendant deux mois, et les rats, pendant six mois.

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. Aucun effet tumorigène associé au médicament n'a donc été observé à quelque dose que ce soit. De même, on n'a décelé aucun effet tumorigène chez le rat. La fréquence des tumeurs chez les rates traitées avec 150 mg/kg/jour a été inférieure à celle de tout autre groupe. Cet effet a été attribué à la baisse marquée des gains pondéraux dans ce groupe.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

On a étudié les effets du propranolol sur la fertilité, la gestation, la croissance du fœtus et les nouveau-nés jusqu'au moment du sevrage, en administrant diverses doses du médicament à des rats, soit par gavage ou dans leurs aliments. Des lapins ont aussi reçu le médicament dans leur nourriture.

Au cours de certains essais chez le rat, on a observé une augmentation des points de résorption et de la mortalité néonatale, mais non reliée à la dose. On n'a constaté aucun effet tératogène chez les deux espèces. Le propranolol n'a entraîné aucun effet nocif sur la fertilité, la gestation, la parturition et la lactation.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrINDÉRAL^{MD}-LA

Gélules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **INDÉRAL-LA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **INDÉRAL-LA** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on INDÉRAL-LA?

Chez les adultes, INDÉRAL-LA est utilisé pour :

- le traitement d’entretien de l’hypertension (haute pression);
- 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).

Comment INDÉRAL-LA agit-il?

L’ingrédient médicamenteux d’INDÉRAL-LA, le chlorhydrate de propranolol, est une substance appartenant à la famille des bêtabloquants (inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques). INDÉRAL-LA 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.

Quels sont les ingrédients d’INDÉRAL-LA?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de propranolol

Ingrédients non médicamenteux : encre bleue (gélules à 60 mg seulement), éthylcellulose, bleu brillant F.C.F (toutes les gélules), rouge F.C.F. n°28 (gélules à 60 mg seulement), rouge F.C.F. n°3 (gélules à 80 et à 120 mg), gélatine, hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, encre blanche (toutes les gélules)

INDÉRAL-LA se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Gélules à libération prolongée dosées à 60 mg, à 80 mg, à 120 mg et à 160 mg.

N’utilisez pas INDÉRAL-LA dans les cas suivants :

- vous êtes hypersensible (allergique) au chlorhydrate de propranolol ou à un autre bêtabloquant;

- vous êtes hypersensible à tout autre ingrédient de la préparation ou encore, à l'un des composants du flacon ou de l'emballage. Pour obtenir la liste complète de ces substances, voir la rubrique « Quels sont les ingrédients d'INDÉRAL LA? »;
- vous souffrez ou avez déjà souffert 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 aux 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).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre INDÉRAL-LA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous souffrez de troubles cardiaques;
- 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 prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. INDÉRAL-LA passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde

INDÉRAL-LA ne doit pas être employé comme traitement initial ni comme traitement d'urgence. Il est destiné à être utilisé uniquement comme traitement d'entretien une fois que la maladie a été stabilisée. Vous prenez peut-être votre médicament initial plusieurs fois par jour, avant que votre professionnel de la santé ne le remplace par INDÉRAL-LA, qui se prend une seule fois par jour. Votre professionnel de la santé vous expliquera comment prendre INDÉRAL-LA et surveillera régulièrement votre réaction au traitement, le temps que votre organisme s'y habitue.

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

INDÉRAL-LA peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Les bêtabloquants, comme INDÉRAL-LA, ne doivent pas être utilisés en même temps que des bloqueurs des canaux calciques, qui sont des médicaments employés pour abaisser la tension artérielle (comme le vérapamil et le diltiazem). S'ils sont pris ensemble, ils peuvent entraîner des effets secondaires graves, comme une tension artérielle très basse, le ralentissement du rythme cardiaque et l'insuffisance cardiaque. Si vous avez pris un bloqueur des canaux calciques, vous devez attendre 48 heures avant de prendre INDÉRAL-LA. Si votre professionnel de la santé vous a dit d'arrêter de prendre INDÉRAL-LA et vous a prescrit un bloqueur des canaux calciques, vous devez attendre 48 heures avant de prendre ce dernier.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec INDÉRAL-LA :

- boissons alcoolisées;
- diurétiques (médicaments qui aident à uriner 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 (médicament pour traiter le diabète);
- 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 problèmes de santé mentale);
- 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).

Comment INDÉRAL-LA s'administre-t-il?

- Prenez INDÉRAL-LA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Ne modifiez pas votre dose et ne cessez pas de prendre INDÉRAL-LA sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.
- Prenez INDÉRAL-LA une fois par jour, le matin ou le soir.
- Les gélules INDÉRAL-LA doivent être avalées entières avec de l'eau. NE PAS les mâcher.

Dose habituelle chez l'adulte

Une gélule, une fois par jour. Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité d'INDÉRAL-LA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez une dose, prenez-la 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. **Sautez plutôt la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue.** En cas de doute, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à INDÉRAL-LA?

Lorsque vous prenez INDÉRAL-LA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Douleur abdominale, nausées, vomissements
- Perte d'appétit
- Diarrhée
- Maux de tête
- Troubles du sommeil (insomnie), cauchemars
- Fatigue
- Froideur des mains et des pieds
- Engourdissement et spasmes suivis de chaleur et de douleur dans les doigts (phénomène de Raynaud)
- Faiblesse

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	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, fièvre			√
Insuffisance cardiaque congestive : difficulté à respirer et enflure des chevilles		√	
Tension artérielle anormalement basse : étourdissements (surtout en position debout), fatigue, évanouissement		√	
Problèmes respiratoires (bronchospasme, asthme) : toux, serrement dans la poitrine, respiration sifflante, essoufflement, difficulté à respirer		√	
Problèmes de santé mentale : sautes d'humeur, hallucinations, pertes de mémoire, confusion, anxiété, difficulté à se concentrer	√		
Problèmes aux yeux : sécheresse des yeux, troubles visuels	√		
RARE			
Tintement d'oreilles		√	
Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : tremblements, étourdissements, transpiration, battements de cœur rapides, confusion	√		
Somnambulisme	√		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez INDÉRAL-LA à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

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

Pour en savoir plus sur INDÉRAL-LA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.pfizer.ca, ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 16 juin 2021.