

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>**PRZ-PROPRANOLOL**

Comprimés de chlorhydrate de propranolol

Comprimés à 20 mg, 40 mg et 80 mg, par voie orale

USP

Bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques

Pharmaris Canada Inc.  
8310-130 Street, Suite 102  
Surrey, Colombie-Britannique  
Canada, V3W 8J9

Date de préparation :  
Le 12 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 271811

## NOM DU MÉDICAMENT

COMPRIMÉS PRZ-PROPRANOLOL

(chlorhydrate de propranolol)

(20, 40 et 80 mg)

USP

## CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques

Les comprimés PRZ-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) 20 mg, 40 mg, et 80 mg ont satisfait aux critères d'une dispense de la démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques par rapport aux concentrations respectives de PRTEVA- PROPRANOLOL (Teva Canada Limited).

## MODE D'ACTION

PRZ-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) est un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques dépourvu de toute autre activité sur le système nerveux autonome. PRZ-PROPRANOLOL est un antagoniste compétitif en ce sens qu'il entre spécifiquement en concurrence avec les agonistes bêta-adrénergiques pour l'occupation des sites disponibles sur les récepteurs bêta-adrénergiques.

Lorsque le chlorhydrate de propranolol bloque l'accès aux sites de liaison sur les récepteurs bêta-adrénergiques, l'effet chronotrope, inotrope et vasodilatateur provoqué par la stimulation bêta-adrénergique diminue de façon proportionnelle au blocage.

Le blocage bêta-adrénergique est utile dans les situations cliniques où l'activité sympathique est excessive ou inappropriée, et donc nuisible pour le patient. Cependant, la stimulation sympathique étant vitale dans certaines situations (p. ex., bloc AV ou patients présentant une atteinte cardiaque grave), elle doit être préservée. L'objectif primaire du blocage bêta-adrénergique est d'abaisser la stimulation sympathique à un degré tel, que ses effets nuisibles

soient abolis, mais que ses effets bénéfiques, nécessaires au maintien des fonctions vitales, ne soient pas perturbés. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques s'oppose à la bronchodilatation induite par la stimulation exogène ou endogène, entraînant ainsi une constriction des vaisseaux bronchiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE PRÉCAUTIONS).

Le mécanisme à l'origine des effets antihypertenseurs du chlorhydrate de propranolol n'a pas été élucidé. Plusieurs facteurs peuvent cependant jouer un rôle, entre autres : 1) la diminution du débit cardiaque, 2) l'inhibition de la libération de rénine par les reins et 3) la diminution du tonus sympathique émanant 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.

En bloquant l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression systolique ainsi que de la vitesse et du degré de contraction du myocarde induite par les catécholamines, le chlorhydrate de propranolol peut réduire les besoins du cœur en oxygène, quel que soit le degré d'effort. Par contre, il peut aussi les accroître en augmentant la longueur des fibres du ventricule gauche, la pression diastolique et enfin la période d'éjection systolique. Lorsque l'effet net est bénéfique chez le patient angineux, l'apparition de la douleur durant un effort ou une autre forme de stress est retardée, et la fréquence et la gravité des crises angineuses sont plus faibles.

Le chlorhydrate de propranolol a des effets antiarythmiques en concentrations produisant un blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, principal mécanisme d'action à l'origine desdits effets. Le blocage bêta-adrénergique revêt une certaine importance dans la prise en charge des arythmies causées par une hausse des taux de catécholamines circulantes ou par une augmentation de la sensibilité du cœur aux catécholamines (arythmies associées au phéochromocytome, à la thyrotoxicose et à l'effort).

Le chlorhydrate de propranolol est absorbé presque en entier 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 dans la concentration plasmatique du médicament, variations documentées qui diffèrent en fonction de divers facteurs, entre autres de facteurs génétiques. Les concentrations plasmatiques de propranolol culminent au bout de 60 à 90 minutes. La demi-vie du médicament est d'environ 3 heures, mais ses effets pharmacologiques durent plus longtemps.

### INDICATIONS

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

PRZ-PROPRANOLOL est compatible avec les diurétiques apparentés aux thiazidiques ou les vasodilatateurs périphériques. L'association de PRZ-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 de PRZ-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 de PRZ-PROPRANOLOL n'est pas recommandé chez l'enfant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

#### A) ARYTHMIES CARDIAQUES

##### 1. Arythmies supraventriculaires

- 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 ET PRÉCAUTIONS – Patients ATTEINTS du syndrome de WPW)
- Tachycardie sinusale persistante non compensatrice et nuisant au bien-être du

patient.

- Tachycardie 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). PRZ-PROPRANOLOL peut être utilisé en association avec un traitement spécifique, mais il ne doit pas servir d'agent de substitution (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Patients souffrant de thyrotoxicose).
- Extrasystoles auriculaires persistantes gênant le bien-être du patient et ne répondant pas aux mesures habituelles.
- 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

PRZ-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

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

## C) STÉNOSE SOUS-AORTIQUE HYPERTROPHIQUE

PRZ-PROPRANOLOL est utile dans la prise en charge de la sténose sous-aortique hypertrophique, 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. PRZ-PROPRANOLOL peut également améliorer le rendement lors d'un effort. L'efficacité du chlorhydrate de propranolol dans 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 mise en route d'un traitement primaire par un antagoniste alpha-adrénergique, PRZ-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 PRZ-PROPRANOLOL si le patient ne reçoit pas déjà un alphabloquant, car cela risque de le prédisposer à une hausse sérieuse de la pression sanguine. 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 pression sanguine.

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

### CONTRE-INDICATIONS

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

1. bronchospasme, y compris l'asthme bronchique;
2. rhinite allergique durant la saison pollinique;
3. bradycardie sinusale et bloc cardiaque de degré > 1;
4. choc cardiogénique;
5. insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire;
6. insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), à moins qu'elle ne soit secondaire à une tachyarythmie traitable par PRZ-PROPRANOLOL.
7. 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.
8. Comme tout autre bêtabloquant, PRZ-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 PRZ-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 joue un rôle vital dans le maintien de la fonction circulatoire chez les insuffisants cardiaques, aussi son inhibition par un bêtabloquant est-elle potentiellement dangereuse, car elle risque de réduire davantage la contractilité du myocarde et de précipiter une insuffisance cardiaque.

PRZ-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) possède une action sélective et n'abolit pas l'effet inotrope des digitaliques sur le muscle cardiaque (c.-à-d. l'action qui maintient la puissance des contractions du myocarde). Cependant, lorsque ces deux agents sont administrés en concomitance, l'effet inotrope positif des digitaliques peut être amoindri par l'effet inotrope négatif de PRZ-PROPRANOLOL. Les effets dépresseurs de PRZ-PROPRANOLOL et des digitaliques sur la conduction AV sont additifs.

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

Avec le temps, la dépression continue du myocarde peut entraîner une insuffisance cardiaque chez certains patients, manifestation qui a été observée à de rares occasions durant un traitement par le chlorhydrate de propranolol. Par conséquent, dès les premiers signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque imminente, il faut administrer au patient un traitement digitalique complet et(ou) des diurétiques, puis observer de près la réponse à cette intervention.

- Si l'insuffisance cardiaque ne cède pas malgré l'administration de digitaliques et de diurétiques, l'administration de PRZ-PROPRANOLOL doit être interrompue immédiatement.
- Si la tachyarythmie est maîtrisée, le traitement combiné doit continuer et le patient doit être suivi de près jusqu'à ce que la menace d'insuffisance cardiaque soit chose du passé.

#### INTERRUPTION BRUSQUE DU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ANGINE DE POITRINE

Des cas d'exacerbation grave de l'angine et d'infarctus du myocarde ont été signalés par suite de l'interruption brusque du traitement par le chlorhydrate de propranolol chez des patients qui souffraient d'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on envisage d'interrompre l'administration de PRZ-PROPRANOLOL chez un patient atteint d'angine de poitrine, on doit réduire la posologie graduellement sur une période d'environ deux semaines en observant le patient de près, sans toutefois changer la fréquence des prises. Dans les cas plus urgents, la diminution graduelle de la dose de PRZ-PROPRANOLOL doit se faire séquentiellement, sur une période de quatre jours pendant lesquels le patient sera sous étroite surveillance. Si les symptômes d'angine se détériorent nettement ou qu'une insuffisance coronarienne apparaît, on recommande de reprendre rapidement l'administration de PRZ-PROPRANOLOL, du moins pendant un certain temps. De plus, les patients qui souffrent d'angine doivent être avertis du risque que présente une interruption brusque du traitement par PRZ-PROPRANOLOL.

#### SYNDROME OCULO-MUCO-CUTANÉ

Diverses éruptions cutanées et des cas de xérosis conjonctival ont été signalés chez des



patients sous bêtabloquants, le chlorhydrate de propranolol compris. Un syndrome grave (le syndrome oculo- muco-cutané) — dont les signes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérite sclérosante — s’est manifesté lors de l’administration prolongée d’un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques particulier. Bien que ce syndrome n’ait pas été observé avec PRZ-PROPRANOLOL, le médecin doit être conscient qu’une réaction de ce genre peut survenir, auquel cas il devra mettre fin au traitement.

#### PATIENTS ATTEINTS DE THYRÉOTOXICOSE

Les effets délétères possibles d’un traitement prolongé par le chlorhydrate de propranolol n’ont pas encore été évalués chez les patients souffrant de thyrotoxicose. Il faut porter une attention particulière au risque d’aggravation de l’insuffisance cardiaque. En masquant les signes cliniques d’une hyperthyroïdie persistante ou de ses complications, PRZ-PROPRANOLOL peut faire croire à tort que l’état du patient s’améliore. Par conséquent, l’interruption brusque d’un traitement par PRZ-PROPRANOLOL peut être suivie d’une exacerbation des symptômes de l’hyperthyroïdie, voire d’une crise thyrotoxique. Cette situation peut être une autre circonstance où il convient d’interrompre le traitement lentement, en réduisant la dose de PRZ- PROPRANOLOL graduellement. Le chlorhydrate de propranolol ne perturbe pas les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne.

#### PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

PRZ-PROPRANOLOL doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant du syndrome de Wolff-Parkinson-White car plusieurs cas ont été signalés dans lesquels, après l’administration d’un traitement par le chlorhydrate de propranolol, la tachycardie a fait place à une bradycardie grave commandant la pose d’un stimulateur cardiaque. Chez un patient en particulier, cette manifestation est survenue après l’administration d’une dose initiale de chlorhydrate de propranolol de 5 mg.

#### PATIENTS DEVANT SUBIR UNE CHIRURGIE URGENTE OU NON

Le traitement des patients sous bêtabloquants devant subir une chirurgie urgente ou non est controversé. En effet, bien que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques inhibe la capacité

du cœur à répondre à des stimuli réflexes à médiation bêta-adrénergique, l'interruption brusque du traitement par PRZ-PROPRANOLOL peut entraîner de graves complications (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Certains patients recevant des bêtabloquants ont présenté une hypotension grave prolongée en cours d'anesthésie. On a également signalé des cas où le rétablissement et le maintien du rythme cardiaque ont été difficiles à obtenir.

Pour ces raisons, le traitement par PRZ-PROPRANOLOL doit être interrompu graduellement chez les patients angineux devant subir une intervention chirurgicale non urgente, conformément aux recommandations indiquées sous *Interruption brusque du traitement chez les patients souffrant d'angine de poitrine* (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Selon les données dont on dispose, après l'arrêt du traitement, les effets cliniques et physiologiques du blocage bêta-adrénergique auront tous disparu au bout de 48 heures.

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

L'emploi d'agents anesthésiques qui, en vertu de leur effet sur la libération des catécholamines (p. ex., l'éther), maintiennent la contractilité cardiaque devrait être évité chez les patients sous PRZ-PROPRANOLOL.

#### PATIENTS PRÉDISPOSÉS AU BRONCHOSPASME NON ALLERGIQUE

PRZ-PROPRANOLOL doit être administré avec prudence [chez les patients prédisposés au bronchospasme non allergique (p. ex., patients souffrant de bronchite chronique, d'emphysème ou de bronchiectasie)], 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

PRZ-PROPRANOLOL, en raison de son action bêta-bloquante, peut masquer les signes et symptômes avant-coureurs (variation de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine) de l'hypoglycémie aiguë. Il s'agit là d'un effet qu'il est particulièrement important de garder à

l'esprit dans le cas des patients atteints de diabète labile. Les crises d'hypoglycémie peuvent être accompagnées d'une hausse précipitée de la pression sanguine.

#### EMPLOI DURANT LA GROSSESSE

L'innocuité du chlorhydrate de propranolol n'a pas été établie durant la grossesse. Quel que soit l'agent employé cependant, il faut toujours mettre en balance les bienfaits thérapeutiques potentiels et les risques du traitement pour la mère et(ou) le fœtus chez les femmes enceintes ou en âge de procréer. Diverses complications périnatales, telles que placenta de petite taille et retard de croissance intra-utérin, 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.

#### EMPLOI CHEZ LES 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 PRZ-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, le médecin serait bien avisé d'entreprendre le traitement avec prudence chez les plus jeunes.

#### **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**

En raison de la présence de lactose dans les comprimés de PRZ-PROPRANOLOL, les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase de Lapp ne doivent pas prendre PRZ-PROPRANOLOL (voir CONTRE-INDICATIONS).

Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques ne s'opposant pas à l'activité vagale, il arrive souvent que la fréquence cardiaque ralentisse quelque peu chez les patients sous PRZ-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol). Mais il arrive aussi, dans de rares cas, qu'une bradycardie grave survienne, ce qui peut entraîner des vertiges, une syncope ou de l'hypotension orthostatique. On recommande donc de surveiller les signes de bradycardie excessive, en particulier chez les patients dont la réserve cardiaque est limitée. En cas de bradycardie symptomatique, diminuer la dose de PRZ-PROPRANOLOL ou, au besoin, interrompre le traitement. S'il est essentiel de corriger la bradycardie, l'administration intraveineuse d'atropine ou d'isoprotérénol devrait être envisagée.

On a signalé que l'administration de chlorhydrate de propranolol pour maîtriser les arythmies cardiaques en présence d'infarctus aigu du myocarde cause une réduction marquée du débit cardiaque. Par conséquent, les doses de PRZ-PROPRANOLOL doivent être aussi faibles que possible chez les patients souffrant d'infarctus du myocarde grave. L'administration antérieure d'autres antiarythmiques ayant une activité cardiodépressive, comme le procainamide ou la quinidine, peut potentialiser les effets dépresseurs de PRZ-PROPRANOLOL sur le cœur. Il peut être indiqué de digitaliser le patient au préalable et de conserver de l'atropine à portée de main pour maîtriser la bradycardie.

La combinaison de PRZ-PROPRANOLOL et d'un diurétique de type thiazidique et(ou) d'un vasodilatateur périphérique produit une réduction plus marquée de la tension artérielle que

l'administration de l'un ou l'autre des agents seuls, indépendamment de l'ordre dans lequel les médicaments sont administrés. En outre, le même degré de réduction peut être obtenu avec une dose plus faible que la posologie habituelle de chaque agent individuel. Par conséquent, l'emploi d'un traitement combiné de ce genre commande une surveillance minutieuse des doses administrées, jusqu'à ce que le patient soit stabilisé.

Les patients qui reçoivent des agents qui entraînent un appauvrissement des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, doivent être surveillés de près si on leur administre également PRZ-PROPRANOLOL en concomitance. Le blocage additif des catécholamines produit par ce médicament entraîne une réduction excessive de l'activité nerveuse sympathique au repos.

Les paramètres de laboratoire doivent être déterminés régulièrement chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé par PRZ-PROPRANOLOL. Ce médicament doit être employé avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique.

### EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus graves que l'on risque d'observer avec PRZ-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) : refroidissement des membres et exacerbation du phénomène de Raynaud, insuffisance cardiaque, 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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), effets indésirables secondaires à

la diminution du débit cardiaque, p. ex., syncope, vertiges, sensation de tête légère, diminution de l'irrigation rénale et, dans de rares cas, hypotension orthostatique, intensification du bloc AV et hypotension, bradycardie grave, claudication et refroidissement des membres, phénomène de Raynaud, dyspnée, palpitations, douleur précordiale.

#### SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Étourdissements, léthargie, faiblesse, somnolence, céphalées, insomnie, fatigue et/ou lassitude, anorexie, anxiété, dépression mentale, mauvaise concentration, amnésie réversible et catatonie, rêves d'apparence réelle avec ou sans insomnie, hallucinations, cauchemars, psychoses, changements d'humeur, confusion, paresthésie, incoordination, somnambulisme.

#### APPAREIL DIGESTIF

Nausées, vomissements, gêne épigastrique, anorexie, ballonnement, 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

#### EFFETS DERMATOLOGIQUES

Cas occasionnels d'éruptions érythémateuses et d'augmentation des lésions faciales acnéiformes, urticaire, éruptions psoriasiformes exfoliatives; 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 EFFETS

Réduction ou disparition de la libido, alopécie réversible et, dans de rares cas, diminution et perte de l'ouïe, acouphène, perturbations visuelles, diminution de la vue, conjonctivite, purpura thrombocytopénique, pharyngite et agranulocytose, fièvre accompagnée de douleur et de maux de gorge, rétention urinaire associée à des accès répétés de tachycardie paroxystique, rougeurs du visage.

#### RÉSULTATS D'ÉPREUVES DE LABORATOIRE CLINIQUE

Ont été signalés des cas d'augmentation des taux sanguins d'urée chez des patients atteints d'une cardiopathie grave, de même que des cas de hausse des transaminases sériques, de la phosphatase alcaline et de la lactico-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 la documentation médicale 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 patient que l'on présume avoir ingéré 3600 mg de chlorhydrate de propranolol est décédé, mais d'autres ont survécu à la prise d'une dose unique plus élevée.

Les signes habituels auxquels devrait donner lieu le surdosage sont la bradycardie,

l'hypotension, le bronchospasme ou l'insuffisance cardiaque aiguë. En cas de surdosage, le traitement par PRZ-PROPRANOLOL doit être interrompu quelle que soit la circonstance, et le patient doit être observé de près. De plus, les mesures thérapeutiques indiquées ci-dessous sont recommandées.

#### BRADYCARDIE

Administrer de l'atropine en doses croissant par paliers de 0,6 mg. Si le blocage vagal n'entraîne pas de réponse, administrer de l'isoprotérénol avec prudence.

#### INSUFFISANCE CARDIAQUE

Digitaliser la victime et lui administrer des diurétiques.

#### HYPOTENSION

Administrer un vasopresseur, p. ex. du lévartérénol ou de l'épinéphrine (Voir « PATIENTS DEVANT SUBIR UNE CHIRURGIE URGENTE OU NON » dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, concernant l'utilisation de l'épinéphrine chez les patients bêta-bloqués).

#### BRONCHOSPASME

Administrer de l'isoprotérénol et de l'aminophylline.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

#### **Interactions médicamenteuses graves**

Vérapamil, diltiazem : Les bêta-bloquants associés à des inhibiteurs calciques ayant des effets inotropes négatifs (tels que le vérapamil et le diltiazem) peuvent entraîner une exagération de ces effets, en particulier chez les patients présentant une altération de la fonction ventriculaire et/ou des anomalies de la conduction SA ou AV. Il peut en résulter une hypotension sévère, une bradycardie et une insuffisance cardiaque. Ni le bêta-bloquant ni l'inhibiteur calcique ne doivent être administrés dans les 48 heures suivant l'arrêt de l'autre.

#### **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 PRZ-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<sub>max</sub> 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 de PRZ-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 PRZ-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 PRZ-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 PRZ-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 petit déjeuner et au coucher. Elle peut ensuite être augmentée de nouveau, si besoin est, à 160 mg deux fois par jour. Pour la plupart des patients, la posologie se situe entre 160 et 320 mg par

jour. Quelques patients, moins nombreux, 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 réponse 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 individualisée. 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 puisse être obtenue avec n'importe quelle dose chez certains patients en particulier, 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 1 à 2 semaines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### ARYTHMIES

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

#### MIGRAINE

La posologie doit être individualisée. La dose initiale est de 40 mg deux fois par jour. Celle-ci peut ensuite être augmentée graduellement, jusqu'à obtention d'une prophylaxie optimale. La dose efficace se situe généralement entre 80 à 160 mg/jour.

#### STÉNOSE SOUS-AORTIQUE HYPERTROPHIQUE

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.

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

## PRÉSENTATION

### PRZ-PROPRANOLOL à 20 mg

Comprimé de couleur bleue, rond, biconvexe, portant l'inscription 20 sur une face et la ligne de rupture sur l'autre face. Il contient 20 mg de chlorhydrate de propranolol.

Présenté en flacons PEHD de 100 comprimés.

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de propranolol

Ingrédients non médicamenteux : Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium et pigment lactique HT 5516 FD&C bleu n°1/bleu brillant FCF laque d'aluminium.

### PRZ-PROPRANOLOL à 40 mg

Comprimé biconvexe rond, de couleur verte, portant l'inscription 40 sur une face et la ligne de rupture sur l'autre face, contenant 40 mg de chlorhydrate de propranolol.

Présenté en flacons PEHD de 100 comprimés.

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de propranolol

Ingrédients non médicamenteux : Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium et mélange de lacs LB-510047 vert.

### PRZ-PROPRANOLOL à 80 mg

Comprimé de couleur jaune, rond, biconvexe, portant l'inscription 80 sur une face et la ligne de rupture sur l'autre face. Il contient 80 mg de chlorhydrate de propranolol.

Présenté en flacons PEHD de 100 comprimés.

Ingrédient médicinal : Chlorhydrate de propranolol

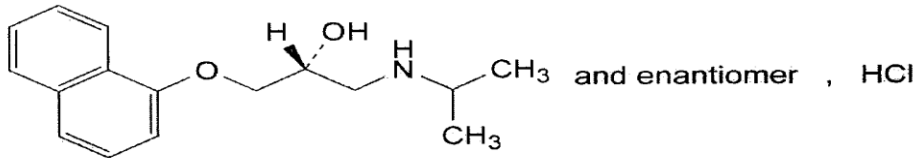
Ingrédients non médicinaux : Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium et mélange de lacs LB-520020 jaune.

#### CONSERVATION

Conserver à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Chlorhydrate de propranolol



Formule moléculaire :

$C_{16}H_{22}NO_2$

Masse moléculaire : 295,8 g/mol

Nom chimique :

(2RS)-1-[(Propan-2-yl) amino]-3-[(naphthalen-1-yl) oxy]  
propan-2-ol chlorhydrate

Description :

Le chlorhydrate de propranolol se présente sous la forme d'une poudre blanche ou presque blanche dont le point de fusion se situe entre 163 °C et 166 °C. Il est soluble dans l'eau et l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'heptane. Il est soluble dans l'eau et l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'heptane.



## PHARMACOCINÉTIQUE

Le chlorhydrate de propranolol est absorbé rapidement et presque complètement dans le tractus gastro-intestinal, mais en raison du métabolisme de premier passage hépatique, une bonne partie du médicament absorbé n'atteint pas la circulation générale. 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 du 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. Hydroxylé en position 4, l'un d'entre eux, observé seulement après administration du composé parent par voie orale, possède des propriétés bêtabloquantes. La demi-vie biologique du chlorhydrate de 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 agissant sur les récepteurs bêta-adrénergiques ( $\beta_1$  et  $\beta_2$ ). Sur le plan chimique, il s'agit d'un mélange racémique des isomères lévogyre et dextrogyre. L'action antagoniste du chlorhydrate de propranolol à l'endroit des récepteurs bêta-adrénergiques est principalement le fait de l'isomère lévogyre.

## EFFETS CARDIOVASCULAIRES

L'administration intraveineuse de propranolol chez le chat et le chien produit une chute de la fréquence cardiaque en bloquant l'activité sympathique endogène sur le cœur. Chez le chien

anesthésié, le propranolol produit une diminution dose-dépendante de la fréquence cardiaque et de la force de contraction du myocarde, ainsi qu'une légère baisse de la pression sanguine et du débit cardiaque. Ces effets ont également été observés 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 les animaux et l'être humain ont montré que le propranolol produit un blocage compétitif et réversible de l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction du myocarde produite par l'isoprotérénol, l'épinéphrine, la norépinéphrine ainsi que par la stimulation du ganglion stellaire. Le propranolol réduit la réponse pressive à la norépinéphrine et potentialise celle de l'épinéphrine, mais il n'a pas d'effet sur la réponse à la phényléphrine.

Epstein et coll. ont étudié les effets du propranolol chez 16 sujets humains soumis à des conditions d'effort maximal et inframaximal. L'administration d'une dose intraveineuse de 0,15 mg/kg a été suffisante pour réduire par un facteur de dix la sensibilité du cœur (fréquence cardiaque) à l'isoprotérénol.

Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques dans les vaisseaux périphériques a peu d'effet, voire aucun, sur la circulation ou la pression sanguines. Administré par voie intra-artérielle, le propranolol provoque une brève vasodilatation sans rapport avec le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques.

Le propranolol, en quantités suffisantes pour abolir complètement l'augmentation de la fréquence cardiaque produite par la stimulation du ganglion stellaire droit chez le chat anesthésié, n'a pas d'incidence sur la bradycardie causée par la stimulation vagale.

Le propranolol ne cause aucune réponse observable lorsque l'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 coll. (1966) ont montré chez le chien que le propranolol contrecarre ou prévient efficacement plusieurs types d'arythmies cardiaques induites expérimentalement.

Chez l'animal de laboratoire, le propranolol, en concentrations nettement plus élevées que celles qui sont nécessaires pour produire un blocage total des récepteurs bêta-adrénergiques, a un effet stabilisant sur la membrane, effet que l'on qualifie parfois d'« effet anesthésique local » ou d'effet « quinidine-like ». Cette propriété du propranolol n'a été mise en évidence *in vitro* qu'à la concentration minimale de 10 mg/L sur une préparation de myocarde humain, ce qui représente une quantité environ 100 fois supérieure à la concentration nécessaire pour inhiber la tachycardie induite par l'effort ou pour supprimer les battements ectopiques. Cette propriété du propranolol n'est donc pas considérée comme importante aux doses utilisées dans la pratique clinique, et il n'existe aucune méthode pour démontrer cet effet *in vivo* 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 maximum seconde (VEMS). Par contre, chez les asthmatiques et les patients souffrant d'autres maladies bronchospastiques, il est marqué et peut être dangereux.

L'injection de propranolol chez onze patients souffrant de MPOC a réduit le VEMS et produit de la dyspnée, de la toux et des étourdissements chez deux d'entre eux. Après avoir reçu le médicament par voie orale (40 mg *qid*), cinq d'entre eux ont signalé avoir de la dyspnée. Le propranolol, a-t-on signalé, potentialise le bronchospasme induit par l'histamine, l'acétylcholine, la méthylcholine ou encore les allergènes, effet qui est plus prononcé chez les sujets qui souffrent d'asthme que chez ceux qui n'en souffrent pas.

### Effets sur le système nerveux central

Le chlorhydrate de propranolol traverse d'emblée la barrière hémato-encéphalique. Lors de certaines expériences menées chez l'animal, on a observé qu'il exerce une action myorésolutive, sédative et anticonvulsivante centrale. Jusqu'à présent toutefois, aucun de ces effets ne peut être attribué directement au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques dans le système nerveux central. Selon un compte rendu, 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 être rare et on n'en connaît pas très bien le mécanisme. Le propranolol inhibe également la réponse rétroactive à médiation sympathique déclenchée par les symptômes d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le chlorhydrate de propranolol inhibe l'augmentation de la concentration plasmatique des acides gras libres induite par les amines sympathomimétiques. Il inhibe également l'action lipolytique des catécholamines dans le tissu adipeux isolé de plusieurs espèces animales.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité orale aiguë (DL<sub>50</sub>)

Souris : 620 mg/kg

Rat : 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.

Plusieurs animaux ayant reçu la dose la plus élevée (150 mg/kg) ont présenté un bronchospasme peu après avoir reçu le médicament. Diverses lésions pathologiques ont été observées et dans le groupe témoin, et dans les groupes de traitement. 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 infiltration lymphocytaire mineure, a été observée chez les animaux témoins comme chez les animaux traités, de même qu'une atrophie des testicules et une réduction (ou l'absence) de corps jaunes.

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). Un œdème en plaques et une légère augmentation de la taille des follicules lymphoïdes de la muqueuse du fundus gastrique ont été observés et ont été attribués 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 chez la souris et le rat et que pour ce faire, on a administré le composé à ces animaux pendant 78 semaines à des concentrations telles, que les doses ingérées par le biais de l'alimentation étaient de 10, 50 et 150 mg/kg/jour. Les souris et les rats des groupes témoins ont reçu le même régime alimentaire que les autres animaux, mais ce dernier ne contenait pas de médicament.

Après 78 semaines de traitement, les animaux ont été gardés 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'étude, les examens anatomopathologiques macroscopique et microscopique effectués chez la souris ont révélé que la fréquence des néoplasmes bénins et des néoplasmes malins était la même dans le groupe témoin que dans tous les groupes de traitement. Par conséquent, aucun effet tumorigène associé au traitement n'a été observé, quelle que fût la dose administrée. De la même façon, aucun effet tumorigène n'a été observé chez le rat non

plus. 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. Cette observation a été attribuée à la diminution 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. Le médicament a également été administré à des lapins, par voie alimentaire également. Dans certaines études menées chez le rat, on a observé une augmentation non dose-dépendante du nombre de sites de résorption et de décès des nouveau-nés. Aucun effet tératogène n'a été noté chez l'une ou l'autre espèce animale. 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. and 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. and Braunwald, E.: Effects of Beta-adrenergic 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, and Schwab, L.T.: Blockade by Propranolol of the Hemodynamic and Metabolic Responses to Infused Catecholamines. *Abstr. Fed. Proc.* 24:713 (Mar.-Apr.) Part I, 1965.
4. Troyer, W.G., Wallace, A.G., Lesage, M.A., Zotti, E.F. and Stead, E.A.: Electrophysiologic Effects of Adrenergic Stimulation and Blockade. *Abstr. Fed. Proc.* 24:713 (Mar.-Apr.) Part I, 1965.
5. Lucchesi, E.R., Whitsitt, L.S. and 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. and 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. and Conolly, M.E.: Clinical Pharmacology of Beta-receptor-blocking Drugs. *Clin. Pharm. Ther.* 10:765, 1969.

10. Tivenius, L. and 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. and Charpin, J.: Le test au Propranolol: Nouveau Test de Provocation de l'Asthme. Etude Comparative. *Revue Tuberculose et de Pneumonologie*. 35:511, 1971.
12. Greenblatt, D.J. and 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. and Collier, B.: Propranolol and Related Drugs. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* eds. L.S. Goodman and A. Gilman. MacMillan Publishing Co. Inc. N.Y. 5th Edition, 1975.
16. Nies, A.S. and Shand, D.G.: Clinical Pharmacology of Propranolol Circulation. 52:6, 1975.
17. Conolly, M.E., Kersting, F. and Dollery, C.T.: The Clinical Pharmacology of Beta-Adrenoceptor-Blocking Drugs. *Prog. Cardiovasc. Disease*, Vol. XIX, No.3, 1976.
18. Johnsson, G. and Regardh, C.G.: Clinical Pharmacokinetics of  $\beta$ -adrenoreceptor Blocking Drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 1:233, 1976.
19. Shand, D.G.: Pharmacokinetics of Propranolol: A Review *Postgrad. Med. J.* 52 (Suppl.4):22. 1976.



20. Beumer, H.M.: Adverse Effects of  $\beta$ -adrenoreceptor Blocking Drugs on Respiration. Cardiovascular Drugs. ed. G.S. Avery, Vol. 2:  $\beta$ -adrenoceptor Blocking Drugs. ADIS Press, 1977, Sydney;
21. Gibson, D.G.: Pharmacodynamic Properties of  $\alpha$ -adrenoreceptor Blocking Drugs in Man. Cardiovascular Drugs, ed. G.S. Avery, Vol. 2:  $\beta$  –adrenoceptor Blocking Drugs. ADIS Press, 1977, Sydney.
22. McDevitt, D.G.: The Assessment of  $\beta$ -adrenoceptor Blocking Drugs in Man. Br. J. Clin. Pharmac, 4:413, 1977.
23. Monographie de Inderal, Laboratoires Ayerst, avril 1979.
24. <sup>PR</sup>TEVA-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) Comprimés de 10, 20, 40 et 80 mg, contrôle de soumission 149953, Monographie du produit, Teva Canada Limited. (19 SEPTEMBRE 2011).
25. Monographie de produit, APO-PROPRANOLOL, comprimés de chlorhydrate de propranolol, 10, 20, 40, 80 et 120 mg, APOTEX INC, date de révision : 29 janvier 2021; Numéro de contrôle de la présentation : 242932
26. Monographie de produit, INDERAL-LA, Capsules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée USP 60, 80, 120 et 160 mg, Pfizer Canada Inc, Date de révision : 20 mai 2016; Numéro de contrôle de la présentation : 190671

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**PrPRZ-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 de PRZ-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 PRZ-PROPRANOLOL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Pourquoi PRZ-PROPRANOLOL est-il utilisé?**

PRZ-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 PRZ-PROPRANOLOL agit-il?**

PRZ-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 PRZ-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 :** PRZ-PROPRANOLOL contient du

lactose, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline et de l'amidon (20 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 20 mg : Comprimé bleu, rond, biconvexe, portant l'inscription 20 d'un côté et une ligne de rupture de l'autre.

Comprimés de 40 mg : Comprimés verts, ronds, biconvexes, portant l'inscription 40 d'un côté et une ligne de cassure de l'autre.

Comprimés à 80 mg : Comprimés ronds, biconvexes, de couleur jaune, portant l'inscription 80 sur une face et une ligne de séparation sur l'autre.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Le traitement par PRZ-PROPRANOLOL ne devrait jamais être interrompu brusquement. PRZ-PROPRANOLOL ne doit pas être employé comme traitement d'urgence. Il peut être employé comme traitement initial. Votre médecin vous indiquera comment prendre PRZ-PROPRANOLOL et surveillera régulièrement votre réponse au traitement.

Si vous utilisez PRZ-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 PRZ-PROPRANOLOL, étant donné que celui-ci peut causer de la fatigue ou des étourdissements.

**Avant d'utiliser PRZ-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 de PRZ-PROPRANOLOL chez les enfants n'est pas recommandée.

**Interactions médicamenteuses graves**

Les bêta-bloquants, comme PRZ-PROPRANOLOL, ne doivent pas être utilisés en même temps que d'autres médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, appelés inhibiteurs calciques (tels que le vérapamil et le diltiazem). Si ces médicaments sont pris en même temps, ils peuvent provoquer des effets secondaires graves tels qu'une tension artérielle très basse, un ralentissement des battements cardiaques et une insuffisance cardiaque. Si vous avez pris un inhibiteur calcique, vous devez attendre 48 heures avant de prendre PRZ-PROPRANOLOL. Si votre professionnel de santé vous a demandé d'arrêter de prendre PRZ-PROPRANOLOL et vous a prescrit un inhibiteur calcique, vous devez attendre 48 heures avant de prendre l'inhibiteur calcique.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Si vous prenez d'autres médicaments, les effets de PRZ-PROPRANOLOL ou de l'autre médicament peuvent changer. Informez 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 PRZ-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 PRZ-PROPRANOLOL.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Posologie habituelle :**

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

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

médicaments, y compris des médicaments en vente libre, des vitamines, des minéraux,

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de PRZ-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. **Reven**ez plutôt à votre horaire habituel.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, PRZ-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 PRZ-PROPRANOLOL. Cette liste n'est pas complète. **Par conséquent, consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez des symptômes inhabituels, ou si des symptômes vous incommo**dent.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	<b>Réactions allergiques</b> 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			✓
	<b>Insuffisance cardiaque congestive</b> : difficultés respiratoires et gonflement des chevilles		✓	
	<b>Tension artérielle anormalement basse</b> , étourdissements (surtout en position debout), fatigue, évanouissement		✓	
	<b>Problèmes respiratoires bronchospasme, asthme</b> : toux, serrement dans la poitrine, respiration sifflante, essoufflement, difficulté à respirer		✓	
	<b>Problèmes de santé mentale</b> : sautes d'humeur, hallucinations, pertes de mémoire, confusion, anxiété, difficulté à se concentrer	✓		
	<b>Problèmes aux yeux</b> : sécheresse des yeux, troubles visuels	✓		
Rare	Tintement d'oreilles		✓	
	<b>Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)</b> : tremblements, étourdissements, transpiration, battements de cœur rapides, confusion	✓		
	Somnambulisme	✓		

**Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PRZ-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 des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant 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.*

#### **Pour en savoir plus**

##### **Pour en savoir davantage au sujet de PRZ-PROPRANOLOL :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. 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.pharmaris.com](http://www.pharmaris.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-913-7955.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmaris Canada Inc.

Dernière révision : Le 12 août 2024