

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr** LUPIN-PROPRANOLOL LA

Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de propranolol  
Capsules à libération prolongée, 60 mg, 80 mg, 120 mg et 160 mg, voie orale

USP

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

Lupin Pharma Canada Ltd.  
1111, rue St-Charles Ouest Suite 550,  
Longueuil, Québec, Canada  
J4K 5G4

Date d'approbation initiale :  
Le 28 août 2019

Date de révision :  
Le 30 nov 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255723

**RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE**  
**TABLE DES MATIÈRES**

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

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>3</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>14</b>
8.1 Aperçu des réactions indésirables au médicament .....	14
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	15
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques ....	16
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	16
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	16
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>16</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	16
9.3 Interactions médicament-comportement .....	16
9.4 Interactions médicament-médicament .....	17

9.5	Interactions médicament-aliment.....	18
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale .....	19
9.7	Interactions médicament-analyse de laboratoire .....	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie .....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....		22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
14	ESSAIS CLINIQUES.....	23
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	23
14.2	Résultats de l'étude .....	23
14.3	Études de biodisponibilité comparative .....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....	24
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	26
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....		27

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

LUPIN-PROPRANOLOL LA (capsules 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 capsules LUPIN-PROPRANOLOL LA sont compatibles avec les diurétiques de type thiazidique ou les vasodilatateurs périphériques. L'association du chlorhydrate de propranolol à libération prolongée avec des diurétiques de type thiazidique ou des vasodilatateurs périphériques, voire les deux à la fois, s'est révélée généralement plus efficace que LUPIN-PROPRANOLOL 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.

LUPIN-PROPRANOLOL 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; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières**).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

LUPIN-PROPRANOLOL LA (chlorhydrate de propranolol) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, 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 POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

LUPIN-PROPRANOLOL 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, LUPIN-PROPRANOLOL 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 LUPIN-PROPRANOLOL LA aux comprimés ordinaires mg pour mg, car les concentrations sanguines obtenues avec LUPIN-PROPRANOLOL 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 LUPIN-PROPRANOLOL 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**).

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. Le chlorhydrate de propranolol à libération prolongée 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 de LUPIN-PROPRANOLOL 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 capsules LUPIN-PROPRANOLOL 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 Dose recommandée et modification posologique

Les capsules LUPIN-PROPRANOLOL 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 LUPIN-PROPRANOLOL LA vu la commodité de sa posologie unique quotidienne. LUPIN-PROPRANOLOL 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 capsules LUPIN-PROPRANOLOL 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 : LUPIN-PROPRANOLOL 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 d'utilisation dans la population pédiatrique.

## 4.4 Administration

Les capsules LUPIN-PROPRANOLOL LA doivent être avalées entières sans être mâchées.

## 4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie une dose de LUPIN-PROPRANOLOL LA, il doit la prendre dès que se rend compte de son oubli, sauf s'il est presque l'heure de la prochaine dose, dans quel cas, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Les patients ne doivent pas prendre 2 doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

## 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 de LUPIN-PROPRANOLOL 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.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Formes posologiques/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération prolongée, / 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg	D & C rouge n° 28, éthylcellulose, FD & C bleu n° 1, gélatine, hypromellose, povidone, lauryl sulfate de sodium, sphères de sucre, talc, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

**Capsules à 60 mg** : Consistant d'une coiffe blanche et d'un corps bleu pâle, chaque capsule est identifiée par l'inscription « PRO 60 » sur la bande bleue de la coiffe ainsi que par trois bandes étroites blanches sur le corps, et est remplie de granules de couleur blanche à blanchâtre. Offertes en flacons de 100 capsules.

**Capsules à 80 mg** : Consistant d'une coiffe et d'un corps bleu pâle, chaque capsule est identifiée par l'inscription « PRO 80 » sur la bande blanche de la coiffe ainsi que par trois bandes étroites blanches sur le corps, et est remplie de granules de couleur blanche à blanchâtre. Offertes en flacons de 100 capsules.

**Capsules à 120 mg** : Consistant d'une coiffe bleu foncé et d'un corps bleu pâle, chaque capsule est identifiée par l'inscription « PRO 120 » sur la bande blanche de la coiffe ainsi que par trois bandes étroites blanches sur le corps, et est remplie de granules de couleur blanche à blanchâtre. Offertes en flacons de 100 capsules.

**Capsules à 160 mg** : Consistant d'une coiffe et d'un corps bleu foncé, chaque capsule est identifiée par l'inscription « PRO 160 » sur la bande blanche de la coiffe ainsi que par trois bandes étroites blanches sur le corps, et est remplie de granules de couleur blanche à blanchâtre. Offertes en flacons de 100 capsules.

### Ingrédients non médicinaux

Chaque capsule LUPIN-PROPRANOLOL LA dosée à 60 mg, 80 mg, 120 mg ou à 160 mg contient : bleu brillant F.C.F., citrate de triéthyle, dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, hypromellose, laurylsulfate de sodium, polyvinylpyrrolidone, rouge D&C n° 28 (non présent dans la teneur de 160 mg), sphères de sucre, talc, Tek Print SW-0012 encre blanche (gomme laque, propylèneglycol, solution d'ammoniac, dioxyde de titane, D&C#1 laque d'aluminium), dioxyde de titane, citrate de triéthyle.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

LUPIN-PROPRANOLOL 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 de LUPIN-PROPRANOLOL 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**).

### **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.

LUPIN-PROPRANOLOL 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 de LUPIN-PROPRANOLOL 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**), LUPIN- PROPRANOLOL 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 LUPIN-PROPRANOLOL 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 LUPIN-PROPRANOLOL 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 de LUPIN-PROPRANOLOL 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 de LUPIN-PROPRANOLOL LA peut s'effectuer en remplaçant LUPIN-PROPRANOLOL 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 de LUPIN-PROPRANOLOL 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.

### **Systeme nerveux central**

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

## **Systeme endocrinien et metabolisme**

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

LUPIN-PROPRANOLOL 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 de LUPIN-PROPRANOLOL LA peut entraîner l'exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris une crise thyrotoxicque aiguë. Voilà peut-être un autre cas où la prise de LUPIN-PROPRANOLOL 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, LUPIN-PROPRANOLOL 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.

## **Hépatique**

LUPIN-PROPRANOLOL 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.

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 LUPIN-PROPRANOLOL LA, les fonctions hépatique et rénale doivent être évaluées à intervalles réguliers.

### **Fonction visuelle**

Syndrome oculomucocutané : 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 oculomucocutané 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 adrénergique.

Par contre, l'arrêt brusque du traitement par le chlorhydrate de propranolol peut entraîner de graves complications (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Cardiovasculaire, Interruption brusque du traitement par LUPIN-PROPRANOLOL LA en présence d'angine de poitrine ou de cardiopathie ischémique). 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 LUPIN-PROPRANOLOL LA chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale non urgente, selon les recommandations formulées dans **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Cardiovasculaire, Interruption brusque du traitement par LUPIN-PROPRANOLOL LA en présence d'angine de poitrine ou de cardiopathie ischémique. 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**

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

### **Voies respiratoires**

Chez les personnes sujettes aux bronchospasmes d'origine non allergique (p. ex. bronchite chronique, emphysème, bronchiectasie) : On doit administrer LUPIN-PROPRANOLOL 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  $\beta_2$ -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 LUPIN-PROPRANOLOL 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.

### **Réactions cutanées**

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 des capsules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée chez la femme enceinte n'ont pas été établies. 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.

LUPIN-PROPRANOLOL 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 Allaitement

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

### 7.1.3 Enfants

L'emploi de LUPIN-PROPRANOLOL LA n'est pas recommandé chez l'enfant. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 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 réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables les plus graves causées 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 réactions indésirables les plus fréquentes sont les troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales).

Les réactions indésirables suivantes ont aussi été signalées : 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.

Système immunitaire : 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.

Peau et phanères : 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 thrombocytopenique ; pharyngite et agranulocytose, fièvre associée à une douleur continue et à un mal de gorge ; bouffées vasomotrices.

Voies respiratoires : 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 dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données cliniques sur lesquelles l'indication originale a été approuvée ne sont pas disponibles.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants**

Au moment de l'approbation, aucun essai clinique n'a été mené auprès de la population pédiatrique.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Voir 8.1 Aperçu des réactions indésirables au médicament.

#### **8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – Enfants**

Au moment de l'approbation, aucun essai clinique n'a été mené auprès de la population pédiatrique.

### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

#### **Conclusions de l'essai 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 mise en marché**

Voir 8.1 Aperçu des réactions indésirables au médicament.

## **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 auriculoventriculaire. 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 voir 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 médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).*

### 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 cardiodépresseurs antiarythmiques : L'administration préalable d'un autre antiarythmique, tel que la procainamide ou la quinidine, peut potentialiser l'action cardiodépresseive 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 de LUPIN-PROPRANOLOL 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**).

Réserpine et guanéthidine : Il faut surveiller étroitement les patients prenant LUPIN-PROPRANOLOL LA concurrentement 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 de LUPIN-PROPRANOLOL LA pendant une perfusion de lidocaïne peut faire augmenter la concentration plasmatique de lidocaïne d'environ 30 %. Les patients déjà traités par des capsules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée 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 que LUPIN-PROPRANOLOL 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 de LUPIN-PROPRANOLOL LA.

Chlorpromazine : La prise concomitante de LUPIN-PROPRANOLOL 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 de LUPIN-PROPRANOLOL 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 LUPIN-PROPRANOLOL 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 LUPIN-PROPRANOLOL 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**

On n'a pas établi s'il existe des interactions avec des aliments.

## 9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi s'il existe des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales.

## 9.7 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 s'il existe des interactions avec d'autres analyses de laboratoire.

# 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 vélocité 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**

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

**Absorption** : Le propranolol provenant des capsules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée 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 capsules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée, et l'on a signalé que la demi-vie plasmatique apparente variait entre 10 et 12 heures (c'est-à-dire une durée de 2 ou 3 fois celle des comprimés ordinaires).

À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques du propranolol provenant des capsules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée 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 de capsules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée 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 capsules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée 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 capsules LUPIN- PROPRANOLOL 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**

LUPIN-PROPRANOLOL LA doit être administré avec circonspection en présence de dysfonction hépatique ou rénale, car sa demi-vie peut être plus longue en pareille situation. (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver à une température de 15 à 30 °C. Garder le contenant bien fermé. Protéger de la chaleur, la lumière et de l'humidité.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

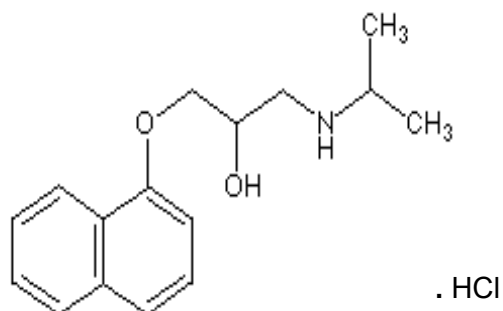
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : (±) Chlorhydrate de propranolol

Nom chimique : (±) Chlorhydrate de 1-(isopropylamino)-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol

Formule et masse moléculaires :  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ , 295,81 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de propranolol est un solide cristallin stable et incolore. Son point de fusion est de 163-165 °C. Il est facilement soluble dans l'eau et l'éthanol et insoluble dans les solvants non polaires.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'information sur la conception de l'essai et les caractéristiques démographiques de l'étude sur laquelle l'indication originale a été approuvée n'est pas disponible.

### 14.2 Résultats de l'étude

Les données sur lesquelles l'indication originale a été approuvée ne sont pas disponibles.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée et randomisée, menée en mode croisé comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, conception adaptative, a comparé une dose unique de capsules de LUPIN-PROPRANOLOL LA (chlorhydrate de propranolol) 160 mg à libération prolongée (Lupin Pharma Canada Ltd.), à des capsules d'INDERAL®-LA (chlorhydrate de propranolol) 160 mg à libération prolongée (Pfizer Canada Inc.), chez des hommes adultes en santé et à jeun. Les données de 81 sujets sont résumées dans le tableau ici-bas.

#### SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Propranolol (1 x 160 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 94,12 %
ASC <sub>T</sub> (h. ng/mL)	583,29 680,09 (62,94)	542,15 607,72 (54,81)	107,59	97,10 – 119,21
ASC <sub>I</sub> (h. ng/mL)	596,03 690,51 (62,24)	556,68 619,01 (53,81)	107,07	96,86 – 118,36
C <sub>max</sub> (ng/mL)	39,40 44,0781 (54,92)	33,81 37,21 (49,65)	116,53	106,89 – 127,05
T <sub>max</sub> § (h)	7,00 (5,00 – 16,00)	7,00 (5,00-20,00)		
T <sub>1/2</sub> € (h)	5,52 (22,56)	5,54 (26,0)		

\* Capsules à libération prolongé LUPIN-PROPRANOLOL LA à 160 mg (Lupin Pharma Canada Ltd).

† Capsules à libération prolongé INDERAL®-LA à 160 mg (Pfizer Canada Inc.), ont été achetées au Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétiques (CV en %) seulement.

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée et randomisée, menée en mode croisé comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a comparé une dose unique de capsules de LUPIN-PROPRANOLOL LA à 160 mg à libération prolongée (Lupin Pharma Canada Ltd.), à des capsules d'INDERAL®-LA à 160 mg à libération prolongée de Pfizer Canada Inc., chez des hommes adultes en santé et non à jeun. Les données de 31 sujets sont résumées dans le tableau ici-bas.

## SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Propranolol (1 x 160 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 94,12 %
ASC <sub>T</sub> (h. ng/mL)	834,06 894,23 (37,89)	874,67 942,55 (39,21)	95,36	87,66 - 103,73
ASC <sub>I</sub> (h. ng/mL)	845,99 907,01 (38,14)	884,46 953,19 (39,32)	95,36	87,94 - 104,03
C <sub>max</sub> (ng/mL)	45,47 49,26 (40,88)	50,79 54,58 (40,02)	89,51	81,36 - 98,48
T <sub>max</sub> § (h)	10,00 (6,00-16,00)	8,00 (6,00-16,00)		
T <sub>1/2</sub> € (h)	5,72 (20,21)	5,60 (16,24)		

\* Capsules à libération prolongée LUPIN-PROPRANOLOL LA à 160 mg (Lupin Pharma Canada Ltd).

† Capsules à libération prolongée INDERAL®-LA à 160 mg (Pfizer Canada Inc.), ont été achetées au Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë (DL<sub>50</sub>)

Espèces	Dose en mg/kg i.v.	Dose en mg/kg orale
Souris	30-50	500-800
Rats	25-30	1000-1500
Lapins	7.5-10.0	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.

**Carcinogénicité** : 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.

**17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. INDERAL®-LA Capsules à libération prolongée, 60 mg, 80 mg, 120 mg et 160 mg, Numéro de contrôle 248972, Monographie de produit, Pfizer Canada ULC. (JUN 16, 2021)

## **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

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

#### **Pr LUPIN-PROPRANOLOL LA**

#### **Capsules de chlorhydrate de propranolol à libération prolongée**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **LUPIN-PROPRANOLOL LA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LUPIN-PROPRANOLOL LA**.

#### **Pour quoi LUPIN-PROPRANOLOL LA est-il utilisé?**

LUPIN-PROPRANOLOL LA est utilisé chez les adultes 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 LUPIN-PROPRANOLOL LA agit-il?**

LUPIN-PROPRANOLOL LA contient du chlorhydrate de propranolol, une substance appartenant à la famille des bêtabloquants (inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques). LUPIN-PROPRANOLOL 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 dans LUPIN-PROPRANOLOL LA?**

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de propranolol

Ingrédients non-médicinaux : D & C rouge n<sup>o</sup> 28, éthylcellulose, FD & C bleu n<sup>o</sup> 1, gélatine, hypromellose, povidone, lauryl sulfate de sodium, sphères de sucre, talc, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

#### **LUPIN-PROPRANOLOL LA est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Capsules à 60 mg : Consistant d'une coiffe blanche et d'un corps bleu pâle, chaque capsule est identifiée par l'inscription « PRO 60 » sur la bande bleue de la coiffe ainsi que par trois bandes étroites blanches sur le corps, et est remplie de granules de couleur blanche à blanchâtre.

Capsules à 80 mg : Consistant d'une coiffe et d'un corps bleu pâle, chaque capsule est identifiée par l'inscription « PRO 80 » sur la bande blanche de la coiffe ainsi que par trois bandes étroites blanches sur le corps, et est remplie de granules de couleur blanche à blanchâtre.

Capsules à 120 mg : Consistant d'une coiffe bleu foncé et d'un corps bleu pâle, chaque capsule est identifiée par l'inscription « PRO 120 » sur la bande blanche de la coiffe ainsi que par trois bandes étroites blanches sur le corps, et est remplie de granules de couleur blanche à blanchâtre.

Capsules à 160 mg : Consistant d'une coiffe et d'un corps bleu foncé, chaque capsule est identifiée par l'inscription « PRO 160 » sur la bande blanche de la coiffe ainsi que par trois bandes étroites blanches sur le corps, et est remplie de granules de couleur blanche à blanchâtre.

### **Ne prenez pas LUPIN-PROPRANOLOL LA si vous :**

- 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 dans LUPIN-PROPRANOLOL 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 LUPIN-PROPRANOLOL LA , afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- 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 avez l'intention de le devenir ;
- vous allaitez ou vous planifiez allaiter. LUPIN-PROPRANOLOL LA passe dans le lait maternel.

**Autres mises en garde à connaître :**

LUPIN-PROPRANOLOL 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 preniez peut-être votre médicament initial plusieurs fois par jour, avant que votre médecin ne le remplace par LUPIN-PROPRANOLOL LA, qui se prend une seule fois par jour. Votre médecin vous expliquera comment prendre LUPIN-PROPRANOLOL 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 LUPIN-PROPRANOLOL LA, étant donné que celui-ci peut causer de la fatigue ou des étourdissements.

LUPIN-PROPRANOLOL LA peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer ces analyses et en interprétera les résultats.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Interactions médicamenteuses graves**

Les bêtabloquants comme LUPIN-PROPRANOLOL LA ne doivent pas être utilisés en concomitance avec d'autres médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle appelés inhibiteurs calciques (comme le vérapamil et le diltiazem). Pris en concomitance, ils peuvent causer de graves effets secondaires comme une chute de la tension artérielle, un rythme cardiaque ralenti et une insuffisance cardiaque. Si vous avez pris un inhibiteur calcique, vous devez attendre 48 heures avant de prendre LUPIN-PROPRANOLOL LA. Si votre professionnel de la santé vous a dit de cesser de prendre LUPIN-PROPRANOLOL LA, et vous a prescrit un inhibiteur calcique, vous devez attendre 48 heures avant de prendre l'inhibiteur calcique.

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LUPIN-PROPRANOLOL LA :**

- 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 (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 appartenant à une classe de médicaments pour traiter les 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 prendre LUPIN-PROPRANOLOL LA :

- Prenez LUPIN-PROPRANOLOL LA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Ne cessez pas de prendre LUPIN-PROPRANOLOL LA et ne changez pas votre dose sans en avoir parlé avec votre professionnel de la santé.
- Prenez LUPIN-PROPRANOLOL LA une fois par jour, soit le matin ou le soir.
- Avalez vos capsules LUPIN-PROPRANOLOL LA entières avec de l'eau. NE PAS mâcher les capsules.

### Dose habituelle pour adultes :

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

### Surdose :

Si vous pensez que vous, ou la personne que vous soignez, avez pris trop de LUPIN-PROPRANOLOL LA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, **évit**ez de prendre la dose oubliée ou de doubler la dose pour compenser la capsule oubliée. **Sautez plutôt la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue.** En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LUPIN-PROPRANOLOL LA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LUPIN-PROPRANOLOL LA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de

cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- douleur abdominale, nausées, vomissements
- perte d'appétit
- diarrhée
- maux de tête
- trouble 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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<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> : difficulté à respirer et enflure des chevilles		√	
<b>Tension artérielle anormalement basse</b> : étourdissements (surtout en position debout), fatigue, évanouissement		√	
<b>Troubles respiratoires (bronchospasme, asthme)</b> : toux, oppression thoracique, respiration sifflante, essoufflement, difficulté à respirer		√	
<b>Troubles de santé mentale</b> : humeur changeante, hallucinations, perte de mémoire, confusion, anxiété, trouble de la concentration	√		
<b>Problèmes oculaires</b> : sécheresses des yeux, troubles visuels	√		
<b>PEU COURANT</b>			
Tintement dans les oreilles		√	
<b>Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)</b> : tremblement, étourdissement, sudation, rythme cardiaque rapide, confusion	√		
Somnambulisme	√		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### **Entreposage :**

Conservez à 15 °C à 30 °C. Fermez le contenant hermétiquement et protégez-le de la chaleur, de la lumière et de l'humidité. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir davantage au sujet de LUPIN-PROPRANOLOL LA, vous pouvez :**

- 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.lupinpharma.ca](http://www.lupinpharma.ca) ou en signalant le 1-844-587-4623.

Le présent dépliant a été préparé par Lupin Pharma Canada Ltd.

Dernière révision : le 30 nov 2022