

# Gélules de propranolol à libération prolongée, voie orale (Inderal®-LA)

Fabricant de gélules de propranolol à libération prolongée commercialisées\* au Canada<sup>1</sup>

Produit	Teneur	DIN	Fabricant
Inderal®-LA	60 mg	02042231	Pfizer Canada SRI
	80 mg	02042258	
	120 mg	02042266	
	160 mg	02042274	

\*Les capsules Lupin-Propranolol LA ont été approuvées au Canada<sup>1</sup>, mais on ne s'attend pas à ce qu'elles soient disponibles avant juin 2022<sup>2</sup>.

## Indications pour l'Inderal®-LA<sup>3</sup>

- hypertension
- prophylaxie de l'angine de poitrine

Le propranolol à libération immédiate a plusieurs autres indications approuvées par Santé Canada, notamment les arythmies cardiaques, la prophylaxie de la migraine, la sténose sous-aortique hypertrophique et le phéochromocytome<sup>4</sup>. L'Inderal®-LA est utilisé hors indication pour certaines de ces indications ainsi que pour d'autres indications.

## Contexte<sup>5</sup>

Rappel de tous les lots de toutes les teneurs de gélules Inderal®-LA au Canada, en raison de la présence d'une impureté de nitrosamine.

Des impuretés de nitrosamine ont été détectées dans plusieurs autres médicaments, notamment des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine. Les nitrosamines sont inévitables dans notre environnement, puisqu'on les retrouve dans certains aliments et dans l'eau potable. Bien qu'elles soient classées comme des agents potentiellement cancérigènes pour l'humain, la consommation de faibles concentrations n'est pas préoccupante. C'est plutôt l'exposition à long terme qui est préoccupante; une exposition quotidienne pendant 70 ans à des concentrations dépassant celles jugées acceptables pourrait accroître le risque de cancer. Autrement dit, la prise d'Inderal®-LA ne pose aucun risque immédiat pour la santé et les patients doivent continuer de prendre les gélules d'Inderal®-LA dont ils disposent, à moins d'avis contraire de la part de leur fournisseur de soins de santé.

## Considérations générales

- Le présent document présente des renseignements généraux; consulter des ressources telles que le CPS et RxFiles pour les cas spécifiques.
- Les doses de propranolol à libération prolongée varient selon l'indication et il n'existe pas de conversion directe (ou de doses « équivalentes ») au propranolol à libération immédiate ou à d'autres bêta-bloquants.
- Lors du choix de la posologie d'un agent alternatif (y compris le propranolol à libération immédiate), il convient de soupeser le risque d'exacerbation des symptômes/de l'état avec des doses plus faibles et le risque d'effets indésirables avec des doses plus élevées.
  - Dans la plupart des cas, il est prudent de commencer avec une dose plus faible et d'augmenter la dose en fonction de la tolérance.
  - Le propranolol à libération immédiate peut être administré deux à quatre fois par jour, selon l'indication<sup>4</sup>. Pendant la phase d'ajustement, une administration plus fréquente pourrait permettre d'éviter des concentrations plasmatiques excessives et les effets indésirables qui y sont associés; une fois la dose quotidienne atteinte, on peut tenter de diminuer la fréquence d'administration (jusqu'à au moins deux fois par jour) si on le souhaite et si cela est approprié pour l'indication.

## Alternatives pharmaceutiques

Des comprimés de propranolol à libération immédiate sont disponibles, mais il est probable que ce stock soit épuisé ou qu'il le devienne sous peu.

## Passer du propranolol à libération prolongée au propranolol à libération immédiate

- Les renseignements dont on dispose portent généralement sur le passage de la formulation à libération immédiate à celle à libération prolongée, rarement l'inverse.

- Lors du passage au propranolol à libération prolongée, on utilise la même dose quotidienne totale et elle est ajustée selon les besoins<sup>3</sup>.
- Toutefois, **lors du passage du propranolol à libération prolongée au propranolol à libération immédiate**, des doses quotidiennes totales plus faibles pourraient s'avérer nécessaires étant donné que les comprimés à libération immédiate ont une plus grande biodisponibilité que les gélules à libération prolongée.
  - À dose quotidienne totale équivalente, la biodisponibilité du propranolol à libération prolongée correspond à ~60-65 % de celle des comprimés à libération immédiate<sup>3</sup>.
  - La fréquence d'administration du propranolol dépend du patient et de l'affection et varie généralement entre deux et quatre fois par jour.
  - Il est possible que le patient ait été stabilisé avec des comprimés à libération immédiate avant de passer à Inderal®-LA. Si c'est le cas, utiliser la posologie au moment du changement comme guide, si elle est connue. Tenir compte de tout ajustement de la dose d'Inderal®-LA.
  - Selon le patient et l'affection, envisager de passer à une dose quotidienne totale de médicament à libération immédiate représentant 50 à 75 % de la dose actuelle de médicament à action prolongée. Tenir compte du niveau de maîtrise actuel de l'affection et de la capacité du patient à tolérer les effets indésirables.
    - Par exemple, si la dose quotidienne d'Inderal®-LA pour un patient traité pour une angine de poitrine est de 160 mg 1 fois par jour, envisager de passer à une dose quotidienne de 80 mg à 120 mg de propranolol à libération immédiate :
      - 40 mg BID ou
      - 60 mg BID ou
      - 40 mg TID
    - Commencer par 40 mg BID permet de passer à 40 mg TID au besoin; selon l'indication, une fois la dose quotidienne stabilisée, la fréquence peut être réduite (p. ex., si la dose est stabilisée à 40 mg TID, passer à 60 mg BID si désiré).
  - Surveiller les signes suivants chez le patient :
    - exacerbation des symptômes/affections(s)
    - effets indésirables comme la bradycardie, l'hypotension, les étourdissements<sup>6</sup>
  - Se préparer à ajuster la dose; des ajustements tous les 3-7 jours conviennent pour la plupart des indications (voir les informations relatives à une affection donnée).
  - S'assurer que le patient dispose d'un médicament de secours au cas où il en aurait besoin pendant l'ajustement de la dose (p. ex., nitroglycérine en cas d'angine de poitrine; triptans en cas de prophylaxie de la migraine).
  - Consulter le CPS et RxFiles pour connaître la posologie habituelle du propranolol à libération immédiate pour chaque indication.

### Bêta-bloquants alternatifs

- Choisir un bêta-bloquant alternatif en fonction de l'indication, des comorbidités de la personne, de la disponibilité et du prix.
  - Consulter le CPS et RxFiles pour connaître les bêta-bloquants alternatifs et leur dose pour chaque indication, ainsi que pour une utilisation hors indication.
- Choisir la posologie du bêta-bloquant alternatif en fonction des doses/intervalles de doses habituelles pour une indication donnée.
  - Si la dose d'Inderal®-LA de la personne se situe dans la partie inférieure de l'intervalle, commencer par une faible dose (de départ) du bêta-bloquant alternatif.
  - Si la dose d'Inderal®-LA de la personne se situe au milieu ou dans la partie supérieure de l'intervalle, commencer par une dose située au même endroit ou un peu plus bas dans l'intervalle posologique du bêta-bloquant alternatif.
    - Par exemple, si la dose quotidienne d'Inderal®-LA de la personne pour le traitement de l'angine de poitrine est de 160 mg 1 fois par jour et que la personne passe au bisoprolol :
      - l'intervalle posologique du propranolol à libération prolongée pour l'angine stable est de 60-320 mg par jour<sup>7</sup>, faisant de la dose de 160 mg le milieu de l'intervalle
      - l'intervalle posologique du bisoprolol pour l'angine stable est de 2,5-20 mg par jour<sup>7</sup>
      - une dose moyenne de bisoprolol est de 10 mg par jour; envisager de commencer par une dose de 5 mg par jour (qui peut être aisément augmentée)
  - Surveiller les signes suivants chez la personne :
    - exacerbation des symptômes/affections(s)
    - effets indésirables comme la bradycardie, l'hypotension, les étourdissements<sup>6</sup>
  - Se préparer à ajuster la dose.
  - S'assurer que le patient dispose d'un médicament de secours au cas où il en aurait besoin pendant l'ajustement de la dose (p. ex., nitroglycérine en cas d'angine de poitrine; triptans en cas de prophylaxie de la migraine).

Indications approuvées par Santé Canada pour les bêta-bloquants oraux\*

	HTN, légère à modérée	Insuffisance cardiaque	Angine de poitrine	Post-IM	Arythmies supraventriculaires	Arythmies ventriculaires	Prophylaxie de la migraine	Phéochromocytome
Acébutolol	√	–	√	–	–	–	–	–
Aténolol	√	–	√	–	–	–	–	–
Bisoprolol	√	–	–	–	–	–	–	–
Carvédilol	–	√	–	–	–	–	–	–
Labétalol	√	–	–	–	–	–	–	–
Métoprolol	√	–	√	√	–	–	–	–
Nadolol	√	–	√	–	–	–	–	–
Nébivolol	√	–	–	–	–	–	–	–
Pindolol	√	–	√	–	–	–	–	–
Propranolol IR	√	–	√	√	√	√	√	√
Propranolol LA	√	–	√	–	–	–	–	–
Sotalol	–	–	–	–	–	√	–	–
Timolol	√	–	√	√	–	–	√	–

HTN = hypertension; IR = libération immédiate; LA = libération prolongée; IM= infarctus du myocarde  
 \* Consulter le CPS et RxFiles pour connaître les doses et les bêta-bloquants qui sont utilisés hors indication pour diverses indications.

Reproduit en partie avec la permission du CPS [Internet.] Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; c2022 [mis à jour le 1<sup>er</sup> juin 2018; cité le 2 mars 2022.] Bêta-bloquants adrénergiques [monographie de l'APhC]. [En ligne.] <https://cps.pharmacists.ca>. Également offert en version papier auprès de l'éditeur.

### Alternatives thérapeutiques

- Le recours à une alternative thérapeutique n'est recommandé que si le traitement par un bêta-bloquant peut être réduit progressivement.
  - S'il existe une raison impérieuse d'interrompre le traitement par un bêta-bloquant, passer à un autre bêta-bloquant (propranolol à libération immédiate ou un autre bêta-bloquant à libération immédiate) pour en diminuer progressivement la dose, puis commencer le traitement alternatif.
    - L'arrêt soudain d'un traitement bêta-bloquant peut entraîner des symptômes de sevrage et de rebond, tels que<sup>8,9</sup>:
      - Angine, anxiété, céphalées, hyperthyroïdie, infarctus du myocarde, hypertension de rebond/urgence hypertensive, tachycardie de rebond, tremblements, arythmie ventriculaire.
        - L'infarctus du myocarde et les arythmies sont rares<sup>8</sup>
      - Facteurs de risque (surtout pour les symptômes cardiovasculaires) comprennent l'hypertension et les coronaropathies<sup>9</sup>
    - Réduire la dose de bêta-bloquant sur une période de 1 à 2 semaines<sup>8,10</sup> voire jusqu'à 4 semaines<sup>11,12</sup>
      - envisager une diminution progressive de la dose échelonnée sur une plus longue période pour les personnes plus fragiles et/ou celles atteintes d'une maladie coronarienne
      - ajuster le plan de réduction progressive de la dose en fonction de la présence ou de l'absence de symptômes de sevrage
- Choisir un agent alternatif en fonction de l'indication, des comorbidités de la personne, des interactions médicamenteuses potentielles, de la disponibilité et du prix.
  - Consulter le CPS et RxFiles pour connaître les alternatives thérapeutiques et leur dose pour chaque indication, ainsi que pour une utilisation hors indication.
- Le moment idéal pour initier une alternative thérapeutique dépend de l'agent choisi, de l'indication et des facteurs propres à la personne. Les stratégies possibles pour changer de médicament sont les suivantes:
  - chassé-croisé
    - commencer le nouvel agent à une faible dose lorsque la dose de bêta-bloquant représente 25-50 % de la dose initiale et augmenter progressivement le nouvel agent à mesure que la dose de bêta-bloquant diminue et est arrêtée
  - switch direct
    - commencer le nouvel agent après l'arrêt du bêta-bloquant et augmenter progressivement la dose

- Surveiller les signes suivants chez la personne :
  - exacerbation des symptômes/affections(s)
  - effets indésirables en fonction de l'agent choisi
- S'assurer que le patient dispose d'un médicament de secours au cas où il en aurait besoin pendant l'ajustement de la dose (p. ex., nitroglycérine en cas d'angine de poitrine; triptans en cas de prophylaxie de la migraine).

## Références

1. Recherche de produits pharmaceutiques. Ottawa: Santé Canada; 2022. [En ligne. Page consultée le 2 mars 2022.] <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>
2. Telephone communication. Lupin Pharma Canada Customer Service. 2 mars 2022
3. CPS [Internet]. Ottawa (ON): Association des pharmaciens du Canada; c2022 [Mis à jour le 20 mai 2016. Cité le 2 mars 2022.] Inderal-LA [Monographie de produit.] [En ligne.] <https://cps.pharmacists.ca>. Également offert en version papier auprès de l'éditeur.
4. Teva-Propranolol [Monographie de produit.] Toronto (ON): Teva Canada Limited; 19 septembre 2011 [Cité le 2 mars 2022.] [En ligne.] [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00014382.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00014382.PDF)
5. Pfizer procède au rappel des gélules Indéral-LA (chlorhydrate de propranolol) en raison de la présence d'une impureté de nitrosamine. Ottawa: Santé Canada. 1<sup>er</sup> mars 2022. [Cité le 2 mars 2022.] [En ligne.] <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/pfizer-procede-au-rappel-gelules-inderal-chlorhydrate-propranolol-en-raison-presence>
6. Post-myocardial infarction: drug and dosage considerations. RxFiles Drug Comparison Charts. Saskatoon, SK: University of Saskatchewan. [Mis à jour en novembre 2021. Cité le 17 août 2021.] [En ligne.] <https://www.rxfiles.ca/RxFiles/uploads/documents/members/cht-Post-MI.pdf>
7. Froeschl M. Stable angina. Dans : Choix thérapeutiques [Internet.] Ottawa (ON): Association des pharmaciens du Canada; c2022 [Mis à jour le 5 août 2021. Cité le 1<sup>er</sup> mars 2022.] [En ligne.] <https://cps.pharmacists.ca>. Également offert en version papier auprès de l'éditeur.
8. CPS [Internet.] Ottawa (ON): Association des pharmaciens du Canada; c2022 [Mis à jour le 1<sup>er</sup> juin 2018. Cité le 2 mars 2022.] Bêta-bloquants adrénergiques [Monographie de l'APhC.] [En ligne.] <https://cps.pharmacists.ca>. Également offert en version papier auprès de l'éditeur.
9. Bareham J, Regier L, Kosar L, et al. Tapering medications in older adults. Geri-RxFiles. 3<sup>e</sup> éd. Saskatoon, SK: University of Saskatchewan; 2019. p. 11. [En ligne.] <https://www.rxfiles.ca/RxFiles/uploads/documents/members/Geri-RxFiles-Tapering.pdf>
10. Podrid P. Major side effects of beta blockers. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [Mis à jour le 19 août 2020. Cité le 1<sup>er</sup> mars 2022.] [En ligne.] <https://www.uptodate.com>. Abonnement requis.
11. Regier L, Jensen B. Beta-blocker (BB): comparison chart. RxFiles Drug Comparison Charts. Saskatoon, SK: University of Saskatchewan. [Mis à jour en août 2021. Page consultée le 1<sup>er</sup> mars 2022.] [En ligne.] <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/members/CHT-HTN-bb.pdf>
12. MedStopper. MedStopper plan. [Cité le 2 mars 2022.] [En ligne.] <https://medstopper.com>