

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INDERAL 10 mg, comprimé pelliculé

INDERAL 40 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

INDERAL 10 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 10 mg de chlorhydrate de propranolol.

INDERAL 40 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 40 mg de chlorhydrate de propranolol.

Excipients à effet notoire :

INDERAL 10 mg

Chaque comprimé contient 79,0 mg de lactose.

INDERAL 40 mg

Chaque comprimé contient 147,4 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension.
- Traitement de fond de l'angine de poitrine, INDERAL n'est pas recommandé pour le traitement immédiat d'une crise aiguë.
- Traitement des arythmies cardiaques, principalement des arythmies supraventriculaires.
- Traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive.
- Traitement prophylactique à long terme après un infarctus du myocarde aigu.
- Traitement du tremor simplex lorsque les thérapies classiques restent sans résultat.
- Traitement des palpitations dans l'anxiété.
- Traitement adjuvant dans la thyrotoxicose et les crises thyrotoxiques.
- Traitement adjuvant temporaire du phéochromocytome.
- Prophylaxie de la migraine chez les patients présentant quatre crises ou plus par mois.
- Traitement prophylactique primaire et secondaire des saignements du segment supérieur du tractus gastro-intestinal chez les patients présentant une hypertension portale et des varices oesophagiennes modérées à sévères.

4.2 Posologie et mode d'administration

Remarques :

- Les comprimés d'INDERAL doivent être pris de préférence avant le repas.
- Un effet β -bloquant suffisant ne peut toutefois pas être évalué par le pouls au repos, mais uniquement par le pouls à l'effort.

- Un traitement par β -bloquant ne peut être brusquement suspendu chez les patients atteints d'affections cardiaques ischémiques afin d'éviter la survenue d'un angor sévère, d'un infarctus ou de fibrillation ventriculaire.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut éventuellement être nécessaire de réduire la dose.
- Des avis contradictoires existent sur la relation entre les taux plasmatiques sanguins et l'âge. Pour les personnes âgées, la dose optimale doit être déterminée en fonction de la réaction clinique.

ADULTES

Hypertension

La dose initiale est de 40 mg, 2 à 3 fois par jour, augmentée dans la même proportion à intervalles d'une semaine, en fonction de la réaction du patient. La dose efficace se situe le plus souvent entre 120 et 320 mg par jour. Une diminution supplémentaire de la tension artérielle est obtenue lors de l'administration concomitante du propranolol (INDERAL) et d'un diurétique et/ou d'autres antihypertenseurs.

Angine de poitrine

20 mg, 4 fois par jour, à porter progressivement à 40 mg, 4 fois par jour.

Des augmentations ultérieures jusqu'à la dose journalière totale de 240 mg ou davantage peuvent être nécessaires afin d'obtenir une réaction optimale. Le plus souvent, 2 administrations par jour sont nécessaires.

Arrythmies cardiaques, tachycardie anxieuse, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et thyrotoxicose

La plupart des patients réagissent à une posologie se situant entre 10 et 40 mg, 3 à 4 fois par jour.

Prophylaxie secondaire après un infarctus du myocarde

La dose usuelle s'élève à 160 mg. Le traitement est initié entre le 5^{ème} et le 21^{ème} jour après l'infarctus. La dose initiale est de 40 mg, 3 à 4 fois par jour, pendant 2 à 3 jours. Ensuite, une dose journalière totale de 160 mg peut être administrée.

En fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance, la dose journalière peut être portée jusqu'à 180 à 240 mg, à répartir en plusieurs prises. Le bénéfice thérapeutique est maximal durant la première année du traitement.

Tremor simplex

La dose initiale est de 40 mg, 2 à 3 fois par jour, augmentée dans la même proportion à intervalles d'une semaine, en fonction de la réaction du patient. La dose efficace est en général de 80 à 160 mg par jour.

Phéochromocytome

Le propranolol (INDERAL) doit toujours être associé à un antagoniste des récepteurs alpha.

En situation pré-opératoire, on recommande l'administration d'une dose de 60 mg par jour pendant 3 jours.

Dans les formes malignes inopérables : 30 mg par jour.

Migraine

La dose initiale est de 40 mg, 2 à 3 fois par jour.

Le patient réagit le plus souvent à 80-160 mg par jour.

Une amélioration survient habituellement dans les 4 à 8 semaines.

Si aucune réaction n'est observée dans les 12 semaines, il faut arrêter le traitement graduellement.

Saignements du segment supérieur du tractus gastro-intestinal

La dose doit être ajustée jusqu'à l'obtention d'une diminution de 25 % de la fréquence cardiaque au repos. Le traitement peut être instauré à la dose de 20 mg, 2 fois par jour ; cette dose peut être portée à 40 mg 2 fois par jour et jusqu'à 80 mg 2 fois par jour, en fonction de la réponse.

Si nécessaire, la dose peut encore être portée à 160 mg 2 fois par jour.

POPULATION PEDIATRIQUE

Migraine

En dessous de 12 ans : la dose initiale est de 20 mg, 2 à 3 fois par jour. Le patient réagit le plus souvent à 40-80 mg par jour.

Au-dessus de 12 ans : la même dose que pour les adultes, soit 40 mg, 2 à 3 fois par jour comme dose initiale. Le patient réagit le plus souvent à 80-160 mg par jour.

Troubles du rythme cardiaque

La posologie doit être déterminée individuellement. Les recommandations suivantes servent uniquement de lignes directrices :

Enfants et adolescents : 0,25 – 0,5 mg/kg, 3 à 4 fois par jour, cela dépend de la réaction au médicament. Maximum 1 mg/kg 4 fois par jour. La dose journalière ne peut pas dépasser 160 mg.

En raison du manque actuel de données relatives aux enfants, on ne peut avancer de dosages exacts pour les autres indications.

Insuffisance rénale et hépatique

Comme le temps de demi-vie peut être prolongé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale importante, la prudence s'impose lors du début du traitement et de la sélection de la dose initiale.

4.3 Contre-indications

Comme tous les autres β -bloquants non sélectifs, le propranolol (INDERAL) ne peut être utilisé dans les cas suivants :

- hypersensibilité au propranolol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- bloc cardiaque du 2^{ème} ou 3^{ème} degré
- en cas d'antécédents d'asthme bronchique ou de bronchospasmes. Les bronchospasmes peuvent d'habitude être traités par des bronchodilatateurs de type β_2 -mimétique, tels que le salbutamol. Des doses élevées de ce bronchodilatateur peuvent être requises afin d'éliminer l'effet β -bloquant, induit par le propranolol. La dose doit être ajustée en fonction de la réaction clinique ; une administration intraveineuse, ainsi qu'une administration par inhalation doivent être prises en considération, ainsi que l'usage intraveineux d'aminophylline et/ou l'usage d'ipratropium (par aérosol). Il a également été rapporté que le glucagon (1 à 2 mg, administré par voie intraveineuse) a provoqué un effet bronchodilatateur chez des patients asthmatiques. Dans les cas sévères, la respiration artificielle ou la ventilation avec oxygène peuvent être nécessaires.
- après un jeûne prolongé
- acidose métabolique (dans le diabète par exemple)
- bradycardie sinusale (fréquence cardiaque inférieure à 45 pulsations par minute) – syndrome « sick sinus »
- le propranolol ne peut être utilisé, à cause de son effet inotrope négatif, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque non traitée, il peut néanmoins être administré dès que cette insuffisance est contrôlée
- choc cardiogène
- en cas de vasculopathies périphériques sévères
- hypotension
- phéochromocytome, non traité par un alpha-bloquant
- angor de Prinzmetal

INDERAL ne peut être utilisé chez les patients prédisposés à l'hypoglycémie, notamment des patients qui viennent de faire un jeûne prolongé ou des patients à réserves régulatrices limitées.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les précautions suivantes valent aussi bien pour INDERAL que pour d'autres β -bloquants.

Insuffisance cardiaque

Bien qu'il soit contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque non contrôlée (voir rubrique 4.3. Contre-indications), le propranolol (INDERAL) peut être utilisé chez ces patients si l'insuffisance cardiaque est contrôlée.

Il faut agir avec prudence chez les patients qui ont une réserve cardiaque limitée.

Si une insuffisance cardiaque congestive survient pendant le traitement par le propranolol (INDERAL), la médication serait momentanément interrompue jusqu'à ce que l'insuffisance cardiaque soit sous contrôle.

Vasculopathies périphériques

Bien qu'il soit contre-indiqué en cas de vasculopathies périphériques sévères (voir rubrique 4.3. Contre-indications), une aggravation peut également se produire s'il s'agit de cas moins sévères de vasculopathies périphériques. Les patients atteints du syndrome de Raynaud et d'autres formes de vasculopathies périphériques requièrent une attention toute particulière lors d'un traitement par β -bloquants.

Bloc auriculo-ventriculaire

En raison de l'effet négatif sur la durée de conduction, il faut être extrêmement prudent avec les patients qui ont un bloc auriculo-ventriculaire au premier degré.

Diabète

Les β -bloquants peuvent masquer les symptômes d'une hypoglycémie (principalement la tachycardie). Le propranolol induit occasionnellement une hypoglycémie, même chez les non-diabétiques, p.ex. les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants, les patients âgés, les patients hémodialysés ou les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique et en cas de surdosage. Dans de rares cas isolés, une hypoglycémie sévère associée au propranolol a donné lieu à des convulsions et/ou à un coma.

La prudence s'impose lors de l'utilisation concomitante de propranolol et d'un hypoglycémiant chez les patients diabétiques.

Le propranolol peut prolonger la réponse hypoglycémique à l'insuline (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Thyréotoxicose

Les symptômes de thyrotoxicose peuvent être masqués.

La décompensation cardiaque due à une thyrotoxicose peut réagir au propranolol (INDERAL) seul, mais lorsque d'autres facteurs défavorables interviennent, la contractilité du myocarde doit être préservée et les symptômes de décompensation contrôlés par des diurétiques et des digitaliques.

Rythme cardiaque

L'un des effets pharmacologiques consiste en une réduction du rythme cardiaque : lorsque le rythme cardiaque descend en deçà de 55 systoles par minute, la dose ne peut normalement pas être augmentée.

Une diminution à 45 systoles par minute ou moins est un signe qu'il y a lieu de diminuer la dose.

L'utilisation de comprimés conventionnels d'INDERAL dont la prise est répartie sur une journée permet une réduction aisée de la posologie et si nécessaire, l'instauration simultanée d'une thérapie de remplacement.

Allergie

Administrés à des patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactiques à différents allergènes, les β -bloquants peuvent provoquer une réaction plus sévère à ces allergènes.

Il est possible que ces patients ne réagissent pas aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter ce type de réactions allergiques.

Anesthésie

L'anesthésiste doit être informé de l'existence d'un traitement par β -bloquants. Il est conseillé de ne pas interrompre le traitement avant une intervention chirurgicale. Le patient peut être protégé d'une prédominance vagale par l'administration intraveineuse d'1 à 2 mg d'atropine (voir rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Insuffisance hépatique et rénale

Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique et rénale significative, il faut agir avec prudence quand on commence le traitement et qu'on sélectionne la dose initiale et les doses suivantes, vu que, chez ces patients, la demi-vie peut avoir été augmentée.

Interruption brusque du traitement

Un traitement par β -bloquants ne peut être brusquement interrompu chez les patients atteints d'affections cardiaques ischémiques afin d'éviter la survenue d'angor sévère, d'un infarctus ou de fibrillation ventriculaire. On recommandera soit de remplacer le traitement par un dosage équivalent d'un autre β -bloquant soit d'arrêter graduellement le traitement.

Hypertension portale

Si l'on utilise INDERAL chez des patients ayant un score Child-Pugh C, une surveillance toute particulière s'impose. Une aggravation de la fonction hépatique, ainsi qu'une encéphalopathie hépatique peuvent se produire. Certains rapports suggèrent que l'utilisation de propranolol puisse augmenter le risque de développer une encéphalopathie hépatique.

INDERAL doit être utilisé avec prudence chez des patients souffrant d'une cirrhose décompensée.

Remarque

Les études sur la prévention secondaire à la suite d'un infarctus ont été réalisées auprès de groupes de patients sélectionnés.

L'administration de β -lytiques n'exclut pas les autres mesures préventives.

Lactose

INDERAL contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares), ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

- Le propranolol (INDERAL) agit en synergie avec les diurétiques et/ou d'autres antihypertenseurs, de sorte qu'une diminution supplémentaire de la tension artérielle peut être obtenue. Pour le traitement de l'angine de poitrine, l'association à d'autres anti-angoreux peut également produire un bénéfice supplémentaire.
- L'administration concomitante de rizatriptan et de propranolol peut provoquer une augmentation de l'AUC et de la C_{max} de rizatriptan d'environ 70-80%. L'augmentation de l'exposition au rizatriptan semble être provoquée par l'inhibition du métabolisme de premier passage du rizatriptan via l'inhibition de la monoamine oxydase A. Lorsque les deux médicaments sont utilisés ensemble, une dose de 5 mg de rizatriptan est recommandée.
- Le propranolol (INDERAL) peut être associé à un antagoniste des récepteurs alpha pour le traitement du phéochromocytome.
- Si le propranolol est administré simultanément à des antidiabétiques oraux ou à de l'insuline, une adaptation de la dose peut être nécessaire.
- INDERAL peut masquer la tachycardie induite par l'hypoglycémie.
- INDERAL peut prolonger l'action hypoglycémique de l'insuline (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Les anti-arythmiques de la classe I (e.a. le disopyramide) et l'amiodarone peuvent avoir un effet renforcé sur le temps de conduction auriculaire et provoquer un effet inotrope négatif.
- En cas d'association avec des glycosides digitaliques, le temps de conduction auriculo-ventriculaire peut augmenter.
- L'usage simultané de β -bloquants et d'antagonistes calciques à effet inotrope négatif, tels que le vérapamil et le diltiazem, doit être évité à cause d'une synergie éventuelle, principalement chez des patients avec une fonction ventriculaire perturbée et/ou avec des troubles de conduction sino-atriale ou auriculo-ventriculaire. Il peut en résulter une hypotension sévère, une bradycardie et des insuffisances cardiaques. Ni le β -bloquant, ni l'antagoniste calcique ne pourraient être administrés par voie intraveineuse dans les 48 heures qui suivent l'arrêt de l'administration de l'autre.
- Quoique bien supporté la plupart du temps, un traitement simultané avec des antagonistes calciques de type dihydropyridine, tels que la nifédipine, peut augmenter le risque d'hypotension. Des troubles cardiaques peuvent se produire chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque latente.
- L'usage simultané de sympathomimétiques tels que l'adrénaline peut agir contre l'effet des β -bloquants.

- Dans de rares cas, une vasoconstriction, une hypertension et une bradycardie peuvent se produire lorsque l'adrénaline est administrée par voie parentérale à des patients traités par β -bloquants.
- La concentration plasmatique de lidocaïne peut augmenter d'environ 30 % durant l'administration d'INDERAL. Les patients qui prennent déjà des β -bloquants lipophiles ont tendance à avoir des taux de lidocaïne plus élevés que les groupes témoins.
Il vaut mieux éviter la combinaison propranolol (INDERAL) – perfusion de lidocaïne.
 - Les concentrations plasmatiques de propranolol augmenteront lors d'un traitement simultané par de la cimétidine ou de l'hydralazine. La prise simultanée d'alcool peut augmenter les concentrations plasmatiques de propranolol.
 - Les β -bloquants peuvent aggraver le rebond d'hypertension, qui peut suivre l'arrêt du traitement par la clonidine. Si les β -bloquants sont administrés simultanément à de la clonidine, il faudrait continuer à administrer la clonidine pendant quelques jours si le traitement par les β -bloquants est interrompu. Si le traitement à la clonidine est remplacé par un traitement β -bloquant, il faudrait attendre quelques jours après l'arrêt du traitement à la clonidine avant d'entamer le traitement β -bloquant.
 - Il faut être vigilant quand on administre de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou des substances apparentées en combinaison avec du propranolol (INDERAL). Chez quelques patients, on a pu constater des réactions vasospastiques.
 - Les propriétés hypotensives des β -bloquants et d'autres antihypertenseurs peuvent diminuer lors d'un usage simultané de certains médicaments anti-inflammatoires non stéroïdaux qui inhibent la prostaglandine synthétase (p.ex. l'ibuprofène, l'indométhacine).
 - La combinaison de propranolol (INDERAL) et de chlorpromazine peut résulter en une augmentation de la concentration plasmatique des deux médicaments qui, à son tour, peut mener à un renforcement de l'effet antipsychotique de la chlorpromazine et à une recrudescence des effets du propranolol.
 - La prudence s'impose quand on utilise des anesthésiques pendant un traitement avec du propranolol (INDERAL).
L'anesthésiste doit être mis au courant de l'existence d'un traitement par des β -bloquants. Il faut choisir un anesthésique à activité inotrope négative la plus basse possible. L'usage simultané de β -bloquants et d'anesthésiques peut donner lieu à une diminution de la tachycardie réflexe, ainsi qu'à une recrudescence du risque d'hypotension (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Des agents anesthésiques provoquant une dépression myocardique doivent être évités.
 - Des études pharmacocinétiques ont démontré que les médicaments suivants pourraient interagir avec le propranolol, en raison des effets sur les systèmes enzymatiques du foie, métabolisant aussi bien le propranolol que ces autres médicaments : la quinidine, la propaphénone, la rifampicine, la théophylline, la warfarine, la thioridazine et les antagonistes de type dihydropyridine du calcium, tels que l'amlodipine, la nifédipine, la nisoldipine, la nicardipine, l'isradipine et la lacidipine.
Vu que cette interaction est susceptible d'influencer les concentrations plasmatiques de ces médicaments ou du propranolol, il peut être conseillé du point de vue clinique d'adapter les doses (voir également l'interaction sur le traitement simultané avec des antagonistes calciques dihydropyridines, mentionnée ci-dessus).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Comme tous les médicaments, INDERAL ne peut pas être administré durant la grossesse, à moins que son emploi ne soit indispensable.

On n'a pas démontré de propriétés tératogènes d'INDERAL. Les β -lytiques réduisent pourtant la circulation sanguine placentaire, ce qui peut provoquer une mort intra-utérine, une naissance prématurée et des nouveau-nés immatures. De plus, des bradycardies néonatales et fœtales, ainsi qu'une hypoglycémie néonatale peuvent se produire. Il existe un risque élevé de complications cardiaques et pulmonaires chez le nouveau-né pendant la période postnatale.

Allaitement

La plupart des β -bloquants, surtout les lipophiles, passent dans le lait maternel en quantités variables. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du propranolol chez les nouveau-nés/nourrissons. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par

INDERAL en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la patiente.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant les effets possibles sur la fertilité des hommes et des femmes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On peut s'attendre à ce que le propranolol (INDERAL) n'interfère pas avec l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Néanmoins, il faut tenir compte de l'apparition éventuelle d'étourdissements ou de fatigue.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables, rapportés dans des études cliniques, ont le plus souvent été imputés aux propriétés pharmacologiques du propranolol.

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie, extrémités froides
	Rare	Aggravation de l'insuffisance cardiaque, précipitation d'un bloc auriculo-ventriculaire, hypotension posturale, parfois accompagnée de syncope
Affections vasculaires	Fréquent	Phénomène de Raynaud
	Rare	Exacerbation d'une claudication intermittente
Affections du système nerveux	Fréquent	Troubles du sommeil, cauchemars
	Rare	Confusion, étourdissements, psychoses, hallucinations, troubles de l'humeur, paresthésie
	Très rare	Des cas isolés d'un syndrome comparable à de la myasthénie grave ou d'aggravation de ce type de myasthénie ont été rapportés
	Indéterminé	Maux de tête, dépression
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Troubles gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements et diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Alopécie, réactions cutanées psoriasiformes, aggravation du psoriasis, érythème, purpura
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue et/ou inertie (souvent de nature passagère)
Affections endocriniennes	Indéterminé	Hypoglycémie chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants, les patients âgés, les patients hémodialysés, les patients qui reçoivent simultanément un traitement antidiabétique, les patients qui jeûnent de manière prolongée et les

		patients atteints d'une maladie hépatique chronique, convulsions consécutives à une hypoglycémie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Thrombocytopénie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Des bronchospasmes peuvent apparaître chez des patients asthmatiques ou ayant des antécédents de plaintes asthmatiques (parfois à issue fatale)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Une augmentation du F.A.N. (facteur antinucléaire) a été constatée, la signification clinique n'est cependant pas encore déterminée
Affections oculaires	Rare	Yeux secs, troubles de la vue

Comme pour tous les β -lytiques, la prudence s'impose vis-à-vis d'un syndrome de type practolol, bien que l'on n'ait rapporté aucun cas de toxicité oculo-muco-cutanée.

La littérature rapporte que les β -bloquants peuvent entraîner une modification du profil des lipides sanguins. La signification clinique de ces modifications biochimiques n'a pas encore été établie.

Il faut envisager l'arrêt du traitement par INDERAL, si l'on juge que, cliniquement, le bien-être du patient est influencé de façon négative par un des effets indésirables mentionnés ci-dessus. Un traitement par β -bloquant doit être arrêté graduellement.

Dans les rares cas d'une intolérance, caractérisée par une bradycardie et une hypotension, il faut cesser l'administration et, si nécessaire, commencer le traitement du surdosage.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Le propranolol est connu pour provoquer une toxicité sévère lorsqu'il est utilisé en cas de surdosage. Les patients doivent être informés des signes de surdosage et doivent demander une assistance médicale d'urgence en cas de surdosage de propranolol.

Caractéristiques cliniques :

Cardiaque

Une bradycardie, une hypotension et un choc cardiogénique peuvent se développer. Un allongement du complexe QRS, une tachycardie ventriculaire, un bloc AV du premier au troisième degré, une fibrillation ventriculaire ou une asystolie peuvent également survenir. Le développement de complications cardiovasculaires est plus probable si d'autres médicaments cardioactifs, en particulier des inhibiteurs calciques, de la digoxine, des antidépresseurs cycliques ou des neuroleptiques ont également été ingérés.

SNC

De la somnolence, des convulsions et, dans les cas graves, un coma peuvent survenir.

Autres caractéristiques

Un bronchospasme, une hyperkaliémie et parfois une dépression respiratoire médiée par le SNC peuvent survenir.

Traitement

Le traitement général doit inclure : surveillance étroite, traitement dans un service de soins intensifs, lavage d'estomac, utilisation de charbon actif et d'un laxatif afin d'éviter une absorption du médicament encore présent dans le tractus gastro-intestinal, utilisation de plasma ou de substituts plasmatiques afin de traiter l'hypotension et le choc.

Une bradycardie excessive peut être combattue par l'administration d'1 à 2 mg d'atropine par voie intraveineuse et/ou avec un pacemaker.

Si nécessaire, ceci peut être suivi d'une dose en bolus de 10 mg de glucagon par voie intraveineuse. Une perfusion intraveineuse de glucagon peut, si nécessaire, être administrée par après : une dose de 1 à 10 mg/heure en fonction de la réponse obtenue.

Si toutefois aucune réponse ne se produit ou si on ne dispose pas de glucagon, on peut administrer un agoniste des β -récepteurs tel que l'isoprénaline (25 microgrammes) sous forme d'injection intraveineuse lente, ou bien de la dobutamine (2,5 à 10 microgrammes/kg/minute) en perfusion intraveineuse.

La dobutamine peut être utilisée pour traiter l'hypotension et l'insuffisance cardiaque aiguë grâce à son effet inotrope positif.

Il est possible qu'en cas d'un surdosage important, ces doses soient insuffisantes pour combattre les effets cardiaques du blocage β . A cet effet, la dose de dobutamine devrait si nécessaire être augmentée afin d'obtenir la réaction voulue et cela en fonction de l'état clinique du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: β -bloquant ; code ATC : C07A A05.

Le propranolol est un antagoniste compétitif des adrénorécepteurs bêta-1 et bêta-2. Il n'a aucune activité agoniste sur les adrénorécepteurs bêta mais une activité stabilisatrice des membranes cellulaires, à des concentrations qui dépassent 1-3 mg/l, bien que de telles concentrations soient rarement atteintes durant un traitement oral. Un blocage β -adrénergique compétitif a été démontré chez l'homme par un décalage parallèle vers la droite de la courbe de réponse dose-rythme cardiaque avec des bêta-agonistes tels que l'isoprénaline.

Le propranolol, comme d'autres bêtabloquants, a un effet inotrope négatif, et est donc contre-indiqué en cas d'affections cardiaques non contrôlées.

INDERAL est un mélange racémique, la forme active de propranolol étant l'isomère S(-).

A l'exception de l'inhibition de la transformation de thyroxine en triiodothyronine, il est improbable que le propranolol R(+) ait d'autres propriétés qui, par comparaison avec le mélange racémique, donneraient lieu à différents effets thérapeutiques.

Le propranolol est efficace et bien toléré par la plupart des populations ethniques, quoique la réaction chez les patients noirs puisse être moins prononcée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En administration orale, le propranolol (INDERAL) est absorbé dans sa presque totalité via le tractus gastro-intestinal, mais une quantité importante (+/- 90 %) est rapidement éliminée par le foie. La demi-vie d'élimination est de 3-6 heures.

La biodisponibilité est d'environ 30 %.

Les pics de concentration plasmatique sont atteints 1 à 2 heures après la prise à jeun.

Le propranolol est largement et rapidement distribué dans tout le corps ; les concentrations les plus élevées sont constatées dans les poumons, le foie, les reins, le cerveau et le cœur.

Le propranolol est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 80-95 %.

Le propranolol est excrété par les urines sous la forme de métabolite (plus de 90 %) et de propranolol libre et conjugué.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le propranolol est un médicament pour lequel on possède une expérience clinique très large.

Il n'y a pas de données supplémentaires non cliniques intéressantes pour le prescripteur qui ne soient déjà mentionnées dans le RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

INDERAL 10 mg, comprimé pelliculé

Lactose – gélatine – carmellose calcique – stéarate de magnésium – hypromellose – carmin – glycérol – dioxyde de titane (E171).

INDERAL 40 mg, comprimé pelliculé

Lactose – gélatine – carmellose calcique – stéarate de magnésium – hypromellose – carmin – glycérol – dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

INDERAL 10 mg, comprimé pelliculé et INDERAL 40 mg, comprimé pelliculé: 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

INDERAL 10 mg, comprimé pelliculé et INDERAL 40 mg, comprimé pelliculé: à conserver à température ambiante (15°C-25°C). A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

INDERAL 10 mg, comprimé pelliculé: plaquettes thermoformées en PVC/PVDC de 50 et 250 comprimés (emballage hospitalier).

INDERAL 40 mg, comprimé pelliculé: plaquettes thermoformées en PVC/PVDC de 50, 100 et 250 comprimés (emballage hospitalier).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

INDERAL 10 mg, comprimé pelliculé	BE078897
INDERAL 40 mg, comprimé pelliculé	BE078881

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:	
INDERAL 10 mg, comprimé pelliculé	01/03/69
INDERAL 40 mg, comprimé pelliculé	27/01/66

Date de dernier renouvellement: 11/06/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2022