

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Propranolol Retard Teva 80 mg gélules à libération modifiée

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propranolol Retard Teva 80 mg contient 80 mg de chlorhydrate de propranolol par gélule.

Excipient à effet notoire : saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération modifiée

Gélules blanches et transparentes remplies de granulés blancs.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Ce produit est prévu uniquement pour le traitement d'entretien chez les patients qui sont déjà sous propranolol dans les cas suivants :

- angine de poitrine (hors angor de Prinzmetal)
- hypertension artérielle (associé ou non à d'autres agents pharmaceutiques)
- migraine : traitement d'entretien si d'autres médicaments ne peuvent pas être utilisés
- tremblement essentiel.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### *Posologie*

Un produit plus faiblement dosé en propranolol (10 mg, 40 mg, 80 mg) devra être utilisé pour l'instauration du traitement.

Ce produit est prévu uniquement pour le traitement d'entretien chez les patients recevant déjà 80 mg ou plus de propranolol par jour.

La dose quotidienne est de 1 gélule de 80 mg. La dose quotidienne peut être augmentée par paliers de 80 mg à intervalles de 1 semaine. La dose quotidienne doit être prise en une fois, le matin ou le soir, mais toujours à peu près à la même heure.

Pour la migraine et le tremblement essentiel, la dose quotidienne maximale est de 160 mg de propranolol. Pour les autres indications, elle est de 320 mg par jour.

### *Mode d'administration*

À administrer par voie orale.

Les gélules doivent être avalées avec un grand verre d'eau, sans être mâchées.

### **4.3 Contre-indications**

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- insuffisance cardiaque congestive qui n'est pas contrôlée de façon adéquate
- maladie du sinus
- antécédents d'asthme ou de bronchospasme, bronchopneumopathie chronique obstructive
- acidose métabolique
- bloc cardiaque du deuxième ou troisième degré
- jeûne prolongé (hypoglycémie)
- choc cardiogénique
- phéochromocytome non traité
- bradycardie sévère
- hypotension sévère
- troubles sévères de la circulation artérielle périphérique
- angor de Prinzmetal.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, les bêtabloquants non sélectifs tels que le propranolol pourraient exacerber la maladie. Par conséquent, le propranolol ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de cette maladie (voir rubrique 4.3).

Fonction hépatique ou rénale sévèrement altérée : la demi-vie pouvant être prolongée chez les patients présentant une altération significative de la fonction hépatique ou rénale, il conviendra de procéder avec prudence lors de l'instauration du traitement et de la sélection de la dose initiale.

Bloc AV de grade I : procéder avec prudence en cas d'administration de propranolol chez des patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

Cirrhose hépatique décompensée : le propranolol devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une cirrhose décompensée.

Le propranolol pourrait masquer les signes de thyrotoxicose ou d'hypoglycémie (en particulier la tachycardie). La prudence est recommandée chez les patients diabétiques recevant un traitement hypoglycémiant concomitant. Le propranolol pourrait provoquer des épisodes d'hypoglycémie prolongés chez ces patients. Occasionnellement, le propranolol peut entraîner une hypoglycémie même chez des patients non diabétiques, par exemple chez des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants, des patients âgés, des patients sous hémodialyse ou des patients atteints de maladie hépatique chronique, ainsi qu'en cas de surdosage ou de jeûne prolongé. L'un des effets pharmacologiques du propranolol est une réduction du rythme cardiaque ; si les symptômes sont imputables à un rythme cardiaque lent, il est possible de réduire la dose.

Une prudence particulière est recommandée chez les patients présentant une faible réserve cardiaque. Les antagonistes bêta-adrénergiques doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance

cardiaque congestive marquée ; ils peuvent être utilisés chez les patients dont les symptômes sont sous contrôle.

Comme avec les autres antagonistes bêta-adrénergiques, l'arrêt brutal du traitement est à éviter. Soit une dose équivalente d'un autre bêtabloquant est administrée en remplacement, soit le propranolol doit être arrêté de façon progressive.

Le propranolol peut amplifier une réaction anaphylactique. Il peut entraîner une réaction plus sévère à divers allergènes s'il est administré à des patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique à ces allergènes. Il est alors possible que les patients ne répondent pas aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions allergiques. Une prudence particulière s'impose en cas d'administration de bêtabloquants chez des patients ayant des antécédents d'anaphylaxie.

Chez les patients présentant une hypertension portale, la fonction hépatique sera dégradée et une encéphalopathie hépatique pourrait apparaître. Des cas rapportés semblent indiquer que le traitement par le propranolol pourrait augmenter le risque de survenue d'une encéphalopathie hépatique.

Bien que la contre-indication porte sur les troubles sévères de la circulation artérielle périphérique, les bêtabloquants pourraient également aggraver des troubles moins sévères de la circulation artérielle périphérique. Chez les patients présentant des troubles de la circulation périphérique (maladie ou syndrome de Raynaud, claudication intermittente), les bêtabloquants devront être utilisés avec une grande prudence car ces affections pourraient s'aggraver.

Des cas isolés de syndrome apparenté à une myasthénie grave ou d'exacerbation d'une myasthénie grave ont été rapportés chez des patients recevant du propranolol.

Les bêtabloquants ne doivent pas être utilisés en présence d'un phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.3). Toutefois, chez les patients présentant un phéochromocytome, l'administration concomitante d'un alpha-bloquant est possible.

Interventions chirurgicales : si une interruption des bêtabloquants a été décidée en vue de l'intervention, le traitement devra être suspendu pendant au moins 48 heures. La poursuite des bêtabloquants réduit le risque d'arythmies au cours de l'induction et de l'intubation, mais le risque d'hypotension peut être accru. Si le traitement est poursuivi, il conviendra de procéder avec prudence lors de l'utilisation de certains anesthésiques. La dominance vagale, le cas échéant, peut être corrigée à l'aide d'atropine.

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### ***Associations non recommandées***

###### ***Bêta-agonistes bronchodilatateurs***

Les bêtabloquants non cardiosélectifs antagonisent les effets bronchodilatateurs des bêta-agonistes bronchodilatateurs ; le propranolol est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme (voir rubrique 4.3).

#### Inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem ou bépridil)

Les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants ont des effets cumulatifs sur la conduction AV et la fonction du nœud sinusal et peuvent entraîner une bradycardie et une hypotension. Leur utilisation en association avec le propranolol devra être évitée, en particulier chez les patients dont la fonction cardiaque est altérée (voir rubrique 4.4).

#### *Fingolimod*

Il existe un risque d'exacerbation de la bradycardie, dont l'issue peut être fatale. Le fingolimod ne doit pas être instauré chez des patients recevant des bêtabloquants. Si cette association est néanmoins nécessaire, une surveillance appropriée est recommandée avant le traitement et la surveillance devra se poursuivre au minimum jusqu'au lendemain de la première dose.

#### *Barbituriques*

Les barbituriques réduisent les concentrations plasmatiques et l'action des bêtabloquants. Les barbituriques sont de puissants inducteurs des enzymes hépatiques et pourraient donc amplifier la métabolisation du propranolol.

#### *Propafénone*

La propafénone peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du propranolol à hauteur de 100 %. Cela est probablement dû au fait que le propranolol et la propafénone sont partiellement métabolisés par la même enzyme (CYP2D6). Cette association est également déconseillée en raison des effets inotropes négatifs de la propafénone.

#### *IMAO*

L'utilisation concomitante d'IMAO (à l'exception des IMAO-B) et d'antihypertenseurs pourrait entraîner une réduction de l'effet antihypertenseur et conduire à des réactions hypertensives.

### ***Associations à utiliser avec précaution ; un ajustement posologique pourrait être nécessaire***

#### *Amiodarone*

Quelques cas rapportés semblent indiquer que les patients traités par l'amiodarone pourraient connaître une bradycardie sinusale sévère en cas de traitement concomitant par le propranolol. La demi-vie de l'amiodarone étant extrêmement longue (environ 50 jours), les interactions peuvent survenir longtemps après l'arrêt du traitement.

#### *Antiarythmiques de classe 1 (disopyramide, quinidine)*

Les antiarythmiques de classe I et les bêtabloquants ont des effets inotropes négatifs cumulatifs, ce qui pourrait conduire à une hypotension et à des réactions indésirables hémodynamiques sévères chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est altérée. La quinidine semble augmenter les concentrations plasmatiques du propranolol en inhibant le CYP2D6 et en réduisant ainsi la clairance du propranolol. Par conséquent, la dose de propranolol devra être réduite lorsqu'un traitement par la quinidine est instauré.

#### *Anti-rhumatismaux/anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

Les anti-inflammatoires de type AINS contrecarrent l'effet antihypertenseur des bêtabloquants. Le phénomène a été principalement étudié avec l'indométacine. Lors d'une étude menée avec le diclofénac, aucune interaction de ce type n'a été détectée. Pour les inhibiteurs de COX-2, les données font défaut.

### *Cimétidine*

La cimétidine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du propranolol, probablement due à l'inhibition de son premier passage hépatique. Il pourrait exister un risque de bradycardie en cas de prise orale.

### *Anesthésiques*

L'utilisation concomitante d'antagonistes bêta-adrénergiques et d'anesthésiques pourrait atténuer la tachycardie réflexe et augmenter le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). En règle générale, l'arrêt brutal du traitement par les bêtabloquants doit être évité. Lorsque le patient reçoit des antagonistes bêta-adrénergiques, l'anesthésiste doit en être informé(e).

### *Epinéphrine (adrénaline)*

Un certain nombre de cas rapportés font état d'une hypertension et d'une bradycardie sévères chez des patients traités par le propranolol et l'adrénaline. Ces observations cliniques ont été confirmées par des études chez des volontaires sains. Il a également été suggéré que l'administration intravasculaire d'adrénaline pourrait déclencher ces réactions.

### *Fluvoxamine*

La fluvoxamine inhibe le métabolisme oxydatif et augmente les concentrations plasmatiques du propranolol. Cela peut aboutir à une bradycardie sévère.

### *Antihypertenseurs d'action centrale (clonidine, moxonidine, méthyldopa)*

L'utilisation concomitante d'antihypertenseurs d'action centrale pourrait aggraver l'insuffisance cardiaque en diminuant le tonus sympathique central (réduction du rythme cardiaque et du débit cardiaque, vasodilatation). Un arrêt brutal, en particulier s'il précède l'interruption du bêtabloquant, pourrait augmenter le risque d'hypertension de rebond.

### *Rifampicine*

Le métabolisme du propranolol pourrait être accru par la rifampicine, qui est un puissant inducteur des enzymes hépatiques.

### *Alpha-bloquants*

L'utilisation du médicament en concomitance avec des alpha-bloquants augmente le risque d'hypotension, en particulier orthostatique, ainsi que le risque de tachycardie et de palpitations.

### *Inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines*

Leur utilisation concomitante pourrait augmenter le risque d'hypotension.

### *Chlorpromazine*

L'utilisation simultanée de chlorpromazine et de propranolol peut entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques des deux médicaments et en amplifier ainsi les effets sur le rythme cardiaque et la tension artérielle.

### *Lidocaïne*

L'administration de propranolol au cours d'une perfusion de lidocaïne pourrait augmenter la concentration plasmatique de la lidocaïne d'environ 30 %. Les patients recevant déjà du propranolol tendent à présenter des taux de lidocaïne plus élevés que les sujets contrôles. Cette association devra être évitée.

### *Anti-migraineux*

Lors d'un traitement concomitant par le propranolol, celui-ci a inhibé le premier passage hépatique du rizatriptan, dont l'ASC a augmenté de 70 à 80 %. Une dose de 5 mg de rizatriptan est recommandée en cas de traitement combiné. Des cas de réactions vasospastiques ont été rapportés chez certains patients lors de l'utilisation d'ergotamine en association avec le propranolol.

### *Théophylline*

Le propranolol réduit la clairance métabolique de la théophylline d'environ 30 % à la dose de 120 mg/jour et d'environ 50 % à 720 mg/jour.

### *Insuline et antidiabétiques oraux*

Une utilisation concomitante pourrait masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (palpitations, tachycardie). Le propranolol pourrait prolonger la réponse hypoglycémique à l'insuline.

### *Tabac*

Le tabagisme peut réduire les effets bénéfiques des bêtabloquants sur le rythme cardiaque et la tension artérielle.

### *Analyses de laboratoire*

Interférences avec les analyses de laboratoire : une interférence du propranolol a été rapportée avec l'estimation de la bilirubine sérique par la méthode diazo et avec le dosage des catécholamines par des méthodes utilisant la fluorescence.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### *Grossesse*

Les données disponibles concernant l'utilisation du propranolol chez les femmes enceintes sont insuffisantes pour juger de son éventuelle nocivité. Pour l'heure, rien n'indique qu'il existe un risque accru d'anomalies congénitales chez l'être humain. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la reproduction. Au vu du mécanisme d'action pharmacodynamique, la possible induction d'effets indésirables chez le fœtus et le nouveau-né doit être prise en compte en cas d'utilisation en fin de grossesse (en particulier la bradycardie, l'hypoglycémie et l'hypotension). En général, les bêtabloquants réduisent le flux sanguin dans le placenta. Le propranolol pourra être pris pendant la grossesse uniquement en cas d'indication impérieuse.

### *Allaitement*

La plupart des antagonistes bêta-adrénergiques, en particulier les composés lipophiles, passent dans le lait maternel, mais à des degrés variables. L'allaitement n'est donc pas recommandé après administration de ces composés.

### *Fertilité*

Aucune donnée pertinente n'est disponible concernant les effets sur la fertilité humaine.

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

Un suivi médical régulier est nécessaire lors du traitement par ce médicament. Les réponses étant différentes d'une personne à l'autre, il est possible que les capacités de réaction soient affectées au point d'altérer l'aptitude à conduire, à utiliser des machines ou à travailler sans appui sûr. Cet effet est plus marqué en début de traitement, lors des augmentations de la dose, après un changement de traitement et en cas de consommation concomitante d'alcool.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont principalement liés à l'action pharmacologique du médicament. Le plus fréquent est la fatigue, incluant également la faiblesse musculaire, rapportée chez 3 à 5 % des patients.

Les effets indésirables liés au propranolol sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les événements indésirables suivants ont été rapportés pour chacune des classes de système d'organes ci-dessous :

### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

*Rare* : thrombopénie

*Fréquence indéterminée* : agranulocytose.

### **Affections du système immunitaire**

*Rare* : angio-œdème.

### **Affections endocriniennes**

*Fréquence indéterminée* : occultation des signes de thyrotoxicose.

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

*Très rare* : une hypoglycémie a été rapportée chez des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants, des patients âgés, des patients sous hémodialyse, des patients sous traitement antidiabétique concomitant, des patients ayant observé un jeûne prolongé et des patients atteints de maladie hépatique chronique.

Modifications du métabolisme lipidique (modifications des concentrations sanguines des triglycérides et du cholestérol). Dans de rares cas, une hypoglycémie sévère peut conduire à des crises convulsives ou un coma.

### **Affections psychiatriques**

*Fréquent* : troubles du sommeil, cauchemars

*Rare* : hallucinations, psychoses, modifications de l'humeur

*Fréquence indéterminée* : dépression.

### **Affections du système nerveux**

*Rare* : confusion, perte de mémoire, étourdissements, paresthésies

*Très rare* : des cas isolés de syndrome apparenté à une myasthénie grave ou d'exacerbation d'une myasthénie grave ont été rapportés.

*Fréquence indéterminée* : céphalées, crise convulsive liée à l'hypoglycémie.

### **Affections oculaires**

*Rare* : troubles de la vision, sécheresse oculaire

*Fréquence indéterminée* : conjonctivite.

### **Affections cardiaques**

*Fréquent* : bradycardie

*Rare* : détérioration de l'insuffisance cardiaque, survenue d'un bloc cardiaque, hypotension orthostatique pouvant être associée à une syncope

*Fréquence indéterminée* : aggravation des crises d'angine de poitrine.

#### **Affections vasculaires**

*Fréquent* : extrémités froides, syndrome de Raynaud

*Rare* : exacerbation de la claudication intermittente.

#### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

*Fréquent* : essoufflement

*Rare* : un bronchospasme peut survenir chez les patients asthmatiques ou ayant des antécédents de problèmes asthmatiques, avec parfois une issue fatale.

*Fréquence indéterminée* : dyspnée.

#### **Affections gastro-intestinales**

*Peu fréquent* : diarrhée, nausées, vomissements

*Fréquence indéterminée* : constipation, bouche sèche.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

*Rare* : alopecie, purpura, réactions cutanées psoriasiformes, exacerbation du psoriasis, éruption cutanée

*Très rare* : des cas isolés d'hyperhidrose ont été rapportés.

#### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

*Fréquence indéterminée* : arthralgie.

#### **Affection du rein et des voies urinaires**

*Fréquence indéterminée* : réduction du débit sanguin rénal et du DFG.

#### **Affections des organes de reproduction et du sein**

*Fréquence indéterminée* : impuissance.

#### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

*Fréquent* : fatigue et/ou lassitude (souvent transitoire).

#### **Investigations**

*Très rare* : une augmentation des AAN (anticorps antinucléaires) a été observée avec de nombreux bêtabloquants ; cependant, la pertinence clinique de cette observation n'est pas clairement établie.

L'arrêt du médicament devra être envisagé si le médecin estime, sur la base de son jugement clinique, que le bien-être du patient est affecté négativement par l'une des réactions ci-dessus. L'interruption du traitement par un bêtabloquant doit être progressive (voir rubrique 4.4). En cas d'intolérance (événement rare) se manifestant sous la forme d'une bradycardie et d'une hypotension, l'administration du médicament devra être arrêtée et, si nécessaire, le traitement préconisé en cas de surdosage devra être instauré (voir rubrique 4.9).

#### **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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits

de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance - Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## 4.9 Surdosage

### **Toxicité**

La réponse varie fortement d'une personne à l'autre. Des décès sont survenus chez des adultes après ingestion d'environ 2 g, et l'ingestion de plus de 40 mg peut provoquer de graves problèmes chez les enfants.

### **Symptômes**

**Cardiaques** : une bradycardie, une hypotension, un œdème pulmonaire, une syncope et un choc cardiogénique peuvent survenir. Des anomalies de la conduction, telles qu'un bloc AV du premier ou du deuxième degré, peuvent se produire. Dans de rares cas, des arythmies peuvent être observées. L'apparition de complications cardiovasculaires est plus probable si d'autres médicaments cardio-actifs, en particulier des inhibiteurs calciques, de la digoxine, des antidépresseurs tricycliques ou des neuroleptiques, ont également été ingérés. Chez les personnes âgées et celles présentant une cardiopathie ischémique sous-jacente, il existe un risque d'apparition de troubles cardiovasculaires sévères.

**SNC** : une somnolence, une confusion, des crises convulsives, des hallucinations, une dilatation des pupilles et, dans les cas sévères, un coma peuvent survenir. Les signes neurologiques tels que le coma ou l'absence de réactivité des pupilles ne sont pas des indicateurs pronostiques fiables au cours de la réanimation.

**Autres manifestations** : un bronchospasme, des vomissements et, occasionnellement, une dépression respiratoire médiée par le SNC peuvent survenir. Le concept de cardiosélectivité s'applique nettement moins dans le contexte d'un surdosage et les effets systémiques des bêtabloquants incluent le bronchospasme et la cyanose, en particulier chez les patients présentant une maladie préexistante des voies respiratoires. L'hypoglycémie et l'hypocalcémie sont rares et, occasionnellement, un spasme généralisé peut également être présent.

### **Traitement**

En cas de surdosage ou de chute extrême du rythme cardiaque ou de la tension artérielle, le traitement par le propranolol doit être arrêté. En plus des mesures immédiates d'élimination du poison, il conviendra de surveiller les paramètres vitaux et de les corriger en conséquence en soins intensifs. En cas d'arrêt cardiaque, une réanimation de plusieurs heures peut être indiquée.

Le traitement devra inclure des mesures symptomatiques et de soutien générales, y compris le maintien de voies respiratoires dégagées et la surveillance des signes vitaux jusqu'à stabilisation. Envisager l'utilisation de charbon actif (50 g pour les adultes, 1 g/kg pour les enfants) chez le patient adulte se présentant dans un délai de 1 heure après l'ingestion d'une dose supérieure à la dose thérapeutique ou chez l'enfant quelle que soit la quantité ingérée. De l'atropine devra être administrée avant le lavage gastrique, le cas échéant, car il existe un risque de stimulation vagale. Un lavage gastrique peut également être envisagé chez les adultes dans un délai de 1 heure après un surdosage susceptible d'engager le pronostic vital.

La bradycardie peut répondre à des doses élevées d'atropine (3 mg par voie intraveineuse pour un adulte et 0,04 mg/kg pour un enfant).

En cas d'hypotension sévère, d'insuffisance cardiaque ou de choc cardiogénique, une dose de 5 à 10 mg de glucagon en bolus IV devra être administrée chez les adultes (50 à 150 microgrammes/kg chez les enfants) sur 10 minutes afin de réduire le risque de vomissements, suivie d'une perfusion de 1 à 5 mg/heure (50 microgrammes/kg/heure chez les enfants), avec titration de la dose jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique. En cas d'indisponibilité du glucagon ou en cas de bradycardie et d'hypotension sévères que le glucagon ne permet pas d'améliorer, l'effet bêtabloquant peut être contré à l'aide d'une administration intraveineuse lente de chlorhydrate d'isoprénaline, de dopamine ou de noradrénaline.

En présence d'une hypotension sévère, un soutien inotrope supplémentaire peut être nécessaire au moyen d'un bêta-agoniste tel que la dobutamine à 2,5 - 40 microgrammes/kg/min (pour les adultes et les enfants).

Du salbutamol en nébuliseur à 2,5 - 5 mg devra être administré en cas de bronchospasme. L'administration intraveineuse d'aminophylline peut être bénéfique dans les cas sévères (dose de 5 mg/kg sur 30 minutes suivie d'une perfusion à 0,5 - 1 mg/kg/heure). Ne pas donner la dose de charge initiale de 5 mg/kg si le patient prend de la théophylline ou de l'aminophylline par voie orale. Le recours à un stimulateur cardiaque peut également être efficace pour faire remonter le rythme cardiaque mais ne permet pas toujours de corriger l'hypotension secondaire à une dépression myocardique.

En cas de spasme généralisé, l'injection intraveineuse lente d'une dose de diazépam peut être utilisée (0,1 à 0,3 mg/kg de masse corporelle).

## **5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : bêtabloquants non sélectifs. Code ATC : C07AA05

La substance n'a aucune sélectivité pour le récepteur  $\beta$ -1 (cardiosélectivité) et ne présente pas d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Le propranolol est une substance fortement lipophile et a un effet stabilisant de membrane.

Ces propriétés sont importantes dans le cadre de la survenue d'effets indésirables et/ou d'un surdosage.

L'ingestion de deux gélules à libération prolongée de 80 mg ou d'une gélule à libération prolongée de 160 mg par jour est équivalente d'un point de vue thérapeutique à l'ingestion de quatre comprimés de 40 mg par jour en 2 ou 4 prises.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le propranolol est totalement absorbé après administration orale. Le pic de concentration plasmatique est atteint 1 à 2 heures après l'administration orale chez les patients à jeun. Jusqu'à 90 % de la dose orale environ sont éliminés par l'intermédiaire du foie. Le premier passage hépatique donne lieu à une biodisponibilité faible et variable, avec une forte variabilité inter-individuelle des concentrations plasmatiques. La demi-vie d'élimination est de 3 à 6 heures. Le propranolol fait partie des bêtabloquants lipophiles. Il est rapidement distribué dans l'ensemble du corps, avec des concentrations élevées dans les poumons, le foie, les reins, le cerveau et le cœur. Le métabolite 4-OH actif du

propranolol se forme dans le foie. Le propranolol se lie à hauteur de 80 à 95 % aux protéines sériques, en particulier à la composante protéique variable :  $\alpha$ 1-glycoprotéine acide.

L'utilisation de microgranulés a l'avantage de prolonger le temps de résorption sans altérer la cinétique d'élimination.

Lors de l'utilisation de gélules à libération modifiée, la concentration sérique maximale est atteinte au bout de 5 heures.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, tolérance locale, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Amidon de maïs, saccharose, povidone, éthylcellulose (E462), gélatine (E441), talc, dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en PVC-alu

Conditionnement :

90 gélules sous plaquette.

30 x 1, 90 x 1 gélules dans des plaquettes unitaires perforées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE660530

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23/08/2022

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 08/2024 .  
Date d'approbation du texte: 08/2024.