ANSM - Mis à jour le : 07/08/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROPRANOLOL TEVA LP 160 mg, gélule à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de propranolol .....160 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort
- Traitement au long cours après infarctus du myocarde
- Traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystolie ventriculaire, tachycardies ventriculaires)
- Manifestations cardio-vasculaires des hyperthyroïdies et intolérance aux traitements substitutifs des hypothyroïdies.
- Signes fonctionnels de la cardiomyopathie obstructive.
- Traitement de fond de la migraine
- Prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes (prévention primaire) et de leur récidive (prévention secondaire) chez les patients atteints de cirrhose : la prévention d'une première rupture de varices œsophagiennes est limitée aux patients ayant une hypertension portale, chez lesquels l'examen endoscopique révèle des varices œsophagiennes de tailles intermédiaires ou volumineuses (stade II ou III).

4.2. Posologie et mode d'administration

Hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor d'effort, cardiomyopathie obstructive

Une gélule à 160 mg par jour, de préférence le matin.

Une gélule à 80 mg par jour pourra cependant être utilisée comme traitement initial dans certaines populations à risque (sujets âgés, insuffisants hépatiques ou rénaux - voir rubrique 4.4. Précautions d'emploi) ou servir à l'augmentation graduelle de dose en complément de la forme à 160 mg lors de la recherche de posologie efficace.

Toutefois, chez certains patients, il pourra être nécessaire d'augmenter la posologie jusqu'à 4 gélules par jour. Chez certains hypertendus, on pourra éventuellement associer un autre antihypertenseur ou un diurétique.

Traitement au long cours après infarctus du myocarde

Traitement initial : il devra être institué entre le 5ème et le 21ème jour après l'épisode aigu de l'infarctus; soit 1 comprimé 4 fois par jour (160 mg) pendant 2 à 3 jours.

Traitement d'entretien : 1 gélule à 160 mg par jour le matin.

Migraines, troubles du rythme, hyperthyroïdies

Les doses actives pouvant varier d'un malade à l'autre, et des doses inférieures à 160 mg étant le plus souvent efficaces, il conviendra de débuter le traitement par la forme à libération conventionnelle.

Prévention primaire et secondaire des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes chez le cirrhotique

Le traitement sera généralement institué à la dose de 160 mg par jour : une gélule à 160 mg le matin.

La posologie sera ensuite adaptée à chaque malade en utilisant, le cas échéant, le comprimé dosé à 40 mg : on se basera en particulier sur la fréquence cardiaque dont la diminution doit être d'environ 25%.

4.3. Contre-indications

- bronchopneumopathie chronique obstructive et asthme : les bêta-bloquants non sélectifs sont formellement contre-indiqués chez les asthmatiques (même si l'asthme est ancien et non actuellement symptomatique, quelle que soit la posologie),
- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement,
- choc cardiogénique,
- blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés,
- angor de Prinzmetal,
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire),
- bradycardie (45-50 battements par minute),
- phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques,

- phéochromocytome non traité,
- hypotension artérielle,
- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédent de réaction anaphylactique,
- association à la floctafénine (voir rubrique 4.5).

Dans le cadre de la prévention primaire et secondaire des hémorragies digestives chez le cirrhotique : insuffisance hépatique évoluée avec hyperbilirubinémie, ascite massive, encéphalopathie hépatique.

Prédisposition à l'hypoglycémie (comme après un jeûne ou en cas d'anomalie de réponse aux hypoglycémies).

Ce médicament est généralement déconseillé en cas d'allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux ; L'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

En cas d'hémorragie digestive, les risques de défaillance circulatoire peuvent être majorés par la prise de propranolol.

Interactions médicamenteuses

L'association du propranolol avec les antagonistes du calcium (diltiazem, vérapamil, bépridil) est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

Arrêt du traitement

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif, pour éviter une aggravation de l'angor.

Insuffisance cardiaque

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le propranolol sera administré à très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Etant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Phéochromocytome

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

Insuffisance rénale ou hépatique

Ces deux situations nécessitent la prudence dans l'institution de la posologie initiale.

Sujet diabétique

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.

Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Hypoglycémie

Le propranolol s'oppose à la réponse des catécholamines endogènes permettant de corriger une hypoglycémie.

De plus, il masque les signes adrénergiques annonciateurs d'hypoglycémie.

Il peut donc aggraver les hypoglycémies survenant dans des situations à risque, telles que : le nouveau-né, l'enfant, le sujet âgé, le patient hémodialysé, le patient traité par antidiabétique hypoglycémiant, l'insuffisant hépatique, le jeûne, ainsi qu'en cas de surdosage.

Ces hypoglycémies associées à la prise de propranolol ont pu se présenter exceptionnellement sous forme de crise convulsive et/ou de coma.

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (voir rubrique 4.5) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque

d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures peut être considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.

Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :

- Chez les malades atteints d'insuffisance coronarienne, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.

- En cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins.
  L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

Le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose

Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardio-vasculaires.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Hémorragie digestive du cirrhotique

Il est indispensable de surveiller régulièrement la numération globulaire, l'hématocrite et le taux d'hémoglobine afin de dépister d'éventuels saignements occultes.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas des anti-arythmiques de la classe Ia, des bêta-bloquants, de certains anti-arythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium et des anticholinestérasiques, de la pilocarpine.

Associations contre-indiquées

(voir rubrique 4.3)

+ Floctafénine

En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

Associations déconseillées

(voir rubrique 4.4)

+ Bépridil (antagoniste du calcium)

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

+ Diltiazem et Vérapamil (antagonistes du calcium)

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire et défaillance cardiaque.

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Amiodarone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs). Surveillance clinique et ECG.

+ Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques.

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

+ Antihypertenseurs centraux : clonidine, alphaméthyldopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Eviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Ergotamine

Ergotisme : quelques rares cas de spasmes artériels avec ischémie des extrémités ont été observés (addition des effets vasculaires).

Surveillance clinique renforcée, en particulier pendant les premières semaines de l'association.

+ Fluvoxamine

Augmentation des concentrations plasmatiques de propranolol par inhibition de son métabolisme hépatique, avec majoration de l'activité et des effets indésirables, par exemple : bradycardie importante.

Surveillance clinique accrue, si besoin, adaptation de la posologie du propranolol pendant le traitement par la fluvoxamine et après son arrêt.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémiants

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.

Prévenir le malade et renforcer, surtout en début de traitement, l'autosurveillance glycémique.

+ Lidocaïne IV

Augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne).

Surveillance clinique ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêta-bloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

anti-arythmiques de la classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide)

anti-arythmiques de la classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol)

certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide)

autres : cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, spiramycine IV, vincamine IV, luméfantrine, véralipride.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Propafénone

Trouble de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

+ Rizatriptan

Augmentation des concentrations plasmatiques de rizatriptan par diminution de son métabolisme hépatique par le propranolol.

Diminuer la posologie de rizatriptan de moitié en cas de traitement par le propranolol.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon

Diminution de l'absorption digestive du bêtabloquant.

Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance du bêta-bloquant (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

+ AINS

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Alphabloquants à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Dihydropyridines

Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Dipyridamole (voie IV)

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Phénobarbital (par extrapolation primidone), rifampicine (inducteurs enzymatiques)

Diminution des concentrations plasmatiques du propranolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aspect tératogène

Chez l'animal, aucune action tératogène n'a été mise en évidence. Dans l'espèce humaine, aucun effet tératogène n'a été rapporté à ce jour et les résultats d'études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n'ont pas fait état de malformations à la naissance.

Aspect néonatal

Chez le nouveau-né de mère traitée, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance : si cette rémanence peut être sans conséquence clinique, il est néanmoins possible que survienne une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir rubrique 4.9), en évitant les solutés de remplissage (risque d'OAP); par ailleurs bradycardie, détresse respiratoire, hypoglycémie ont été signalées. C'est pourquoi une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de vie) est recommandée en milieu spécialisé.

Allaitement

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.2).

Le risque de survenue d'hypoglycémie et de bradycardie n'a pas été évalué : en conséquence et par précaution, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants, présentés par fréquence et classe organe ont été rapportés :

Fréquents (1-9,9%)

Général : asthénie.

Affections cardiovasculaires : bradycardie, refroidissement des extrémités, syndrome de Raynaud.

Troubles du système nerveux central : insomnie, cauchemars.

Peu fréquents (0,1-0,9%)

Troubles digestifs : gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées.

Rares (0,01-0,09%)

Général : sensations vertigineuses.

Système hématopoïétique : thrombocytopénie.

Affections cardiovasculaires : insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant, hypotension orthostatique pouvant être associée à une syncope, aggravation d'une claudication intermittente existante.

Troubles du système nerveux central : hallucinations, psychoses, modifications de l'humeur, confusion, impuissance.

Système cutané : purpura, alopécie, éruptions psoriasiformes, exacerbation d'un psoriasis, rash cutané.

Troubles neurologiques : paresthésies.

Vision : sécheresse oculaire, perturbation de la vision.

Système respiratoire : un bronchospasme peut survenir chez les patients présentant un asthme ou des antécédents d'asthme, avec parfois une issue fatale.

Très rares (0,01%)

Système endocrinien : hypoglycémie chez les sujets à risque (voir rubrique 4.4).

Au niveau biologique : on a pu observer, dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Système nerveux : des cas isolés de myasthénie ou d'exacerbation ont été rapportés.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration :

- d'atropine, 1 à 2 mg I.V.,
- de glucagon à la dose de 1 mg renouvelable,
- suivie, si nécessaire d'isoprénaline 25 µg en injection lente ou de dobutamine 2,5 à 10 µg/Kg/min.

En cas de décompension cardiaque chez le nouveau-né de mère traitée par bêta-bloquants :

- glucagon sur la base de 0,3 mg/kg,
- hospitalisation en soins intensifs,
- isoprénaline et dobutamine : les posologies en général élevées et le traitement prolongé nécessitent une surveillance spécialisée (voir rubrique 4.6).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BETA-BLOQUANT, code ATC : C07AA05.

(**C : système cardio-vasculaire**)

Le propranolol se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- l'absence d'activité bêta-bloquante bêta-1 cardiosélective,
- un effet anti-arythmique,
- l'absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque).

Le propranolol diminue le risque de récidive d'infarctus du myocarde et la mortalité, particulièrement la mort subite.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La formulation galénique en microgranules neutres allonge de façon importante le temps d'absorption du propranolol sans modifier ses paramètres d'élimination.

La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 5 heures pour cette forme à libération prolongée. La demi-vie apparente d'élimination est de 12 heures.

Cette formulation convient bien au propranolol qui n'est pas absorbé au niveau de l'estomac, mais sur tout l'intestin y compris le rectum. Elle permet d'assurer un taux sanguin efficace pendant 24 heures en écrêtant les pics de concentration observés avec des comprimés classiques fortement dosés.

Le propranolol passe la barrière hémato-encéphalique.

Le propranolol est métabolisé dans le foie, notamment en 4-hydroxypropranolol, métabolite doté également de propriétés bêta-bloquantes. Les métabolites sont éliminés par le rein, sous forme glycuroconjuguée, de même qu'une faible fraction de la molécule mère, inchangée (3 - 40 %) ou glycuroconjuguée (15 – 20 %).

L'élimination du propranolol et de ses métabolites est complète en 48 heures.

La dialysance en épuration extra-rénale est d'environ 20 ml/min pour un débit de 250 ml/min.

Le propranolol passe la barrière placentaire et se retrouve dans le cordon (concentration : environ 1,5 fois celle du sang maternel).

La concentration dans le lait maternel est environ moitié de celle du sang. La quantité absorbée par le nourrisson serait ainsi inférieure à 1 % de la dose thérapeutique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs), povidone, éthylcellulose, talc.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 84 ou 90 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 335 697 3 0 : 28 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 372 309 3 3 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 372 310 1 5 : 84 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 372 311 8 3 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.