

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-PROPRANOLOL

(chlorhydrate de propranolol)

Comprimés de 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg

USP

Bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
Le 19 septembre 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 149953

NOM DU MÉDICAMENT

COMPRIMÉS ^{Pr}TEVA-PROPRANOLOL
(chlorhydrate de propranolol)

(10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg)

USP

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Bloqueur des récepteurs bêta-adrénergiques

MODE D'ACTION

TEVA-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) est un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques dépourvu de toute autre activité sur le système nerveux autonome. TEVA-PROPRANOLOL est un antagoniste compétitif en ce sens qu'il entre spécifiquement en concurrence avec les agonistes bêta-adrénergiques pour l'occupation des sites disponibles sur les récepteurs bêta-adrénergiques.

Lorsque TEVA-PROPRANOLOL bloque l'accès aux sites de liaison sur les récepteurs bêta-adrénergiques, l'effet chronotrope, inotrope et vasodilatateur provoqué par la stimulation bêta-adrénergique diminue de façon proportionnelle au blocage.

Le blocage bêta-adrénergique est utile dans les situations cliniques où l'activité sympathique est excessive ou inappropriée, et donc nuisible pour le patient. Cependant, la stimulation sympathique étant vitale dans certaines situations (p. ex., bloc AV ou patients présentant une atteinte cardiaque grave), elle doit être préservée. L'objectif primaire du blocage bêta-adrénergique est d'abaisser la stimulation sympathique à un degré tel, que ses effets nuisibles soient abolis, mais que ses effets bénéfiques, nécessaires au maintien des fonctions vitales, ne soient pas perturbés. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques s'oppose à la bronchodilatation induite par la stimulation exogène ou endogène, entraînant ainsi une constriction des vaisseaux bronchiques (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Le mécanisme à l'origine des effets antihypertenseurs de TEVA-PROPRANOLOL n'a pas été élucidé. Plusieurs facteurs peuvent cependant jouer un rôle, entre autres : 1) la diminution du débit cardiaque, 2) l'inhibition de la libération de rénine par les reins et 3) la diminution du tonus sympathique émanant des centres vasomoteurs du cerveau. Bien que cela ne soit pas établi avec certitude, certains ont émis l'hypothèse que les effets antihypertenseurs du chlorhydrate de propranolol pourraient être meilleurs chez les patients dont l'activité rénine plasmatique est normale ou élevée, que chez les patients chez qui elle est faible.

En bloquant l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression systolique ainsi que de la vitesse et du degré de contraction du myocarde induite par les catécholamines, TEVA-PROPRANOLOL peut réduire les besoins du cœur en oxygène, quel que soit le degré d'effort.

Par contre, il peut aussi les accroître en augmentant la longueur des fibres du ventricule gauche, la pression diastolique et enfin la période d'éjection systolique. Lorsque l'effet net est bénéfique chez le patient angineux, l'apparition de la douleur durant un effort ou une autre forme de stress est retardée, et la fréquence et la gravité des crises angineuses sont plus faibles.

TEVA-PROPRANOLOL a des effets antiarythmiques en concentrations produisant un blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, principal mécanisme d'action à l'origine desdits effets. Le blocage bêta-adrénergique revêt une certaine importance dans la prise en charge des arythmies causées par une hausse des taux de catécholamines circulantes ou par une augmentation de la sensibilité du cœur aux catécholamines (arythmies associées au phéochromocytome, à la thyrotoxicose et à l'effort).

TEVA-PROPRANOLOL est absorbé presque en entier dans le tractus gastro-intestinal et, compte tenu de sa clairance hépatique élevée, il subit une importante élimination présystémique (effet de premier passage). Cet effet de premier passage est à l'origine de variations interindividuelles dans la concentration plasmatique du médicament, variations documentées qui diffèrent en fonction de divers facteurs, entre autres de facteurs génétiques. Les concentrations plasmatiques de propranolol culminent au bout de 60 à 90 minutes. La demi-vie du médicament est d'environ 3 heures, mais ses effets pharmacologiques durent plus longtemps.

INDICATIONS

A) HYPERTENSION

TEVA-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) est indiqué dans le traitement de l'hypertension légère ou modérée. On l'administre généralement en association avec d'autres médicaments, en particulier des diurétiques thiazidiques. Il peut cependant être utilisé seul chez certains patients, ou encore être employé comme agent initial chez les patients chez qui, de l'avis du médecin, le traitement devrait être amorcé à l'aide d'un bêtabloquant plutôt que d'un diurétique. TEVA-PROPRANOLOL est compatible avec les diurétiques de type thiazidique et (ou) les vasodilatateurs périphériques, et ce type d'association, a-t-on montré, est généralement plus efficace que l'emploi de TEVA-PROPRANOLOL en monothérapie. L'expérience montre qu'il ne semble pas exister d'incompatibilité entre TEVA-PROPRANOLOL et la plupart des antihypertenseurs d'utilisation courante.

TEVA-PROPRANOLOL n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence de la crise hypertensive.

B) ANGINE DE POITRINE

TEVA-PROPRANOLOL est indiqué pour la prévention de l'angine de poitrine.

C) ARYTHMIES CARDIAQUES

1) Arythmies supraventriculaires

- a) Tachycardies auriculaires paroxystiques, en particulier les arythmies induites par les catécholamines ou les agents digitaliques, ou associées au syndrome de Wolff-Parkinson-White (voir MISES EN GARDE – Patients ATTEINTS du syndrome de WPW)
 - b) Tachycardie sinusale persistante non compensatrice et nuisant au bien-être du patient.
 - c) Tachycardie et arythmies causées par la thyrotoxicose, en cas de détresse ou d'augmentation du danger, et lorsqu'on doit obtenir un effet immédiat comme traitement d'appoint de courte durée (2 à 4 semaines). TEVA-PROPRANOLOL peut être utilisé en association avec un traitement spécifique, mais il ne doit pas servir d'agent de substitution (voir MISES EN GARDE – Patients souffrant de thyrotoxicose).
 - d) Extrasystoles auriculaires persistantes gênant le bien-être du patient et ne répondant pas aux mesures habituelles.
 - e) Flutter et fibrillation auriculaires, lorsque la fréquence ventriculaire ne peut être maîtrisée par l'administration de digitaliques seulement, ou lorsque les digitaliques sont contre-indiqués.
- 2) Tachyarythmies causées par une intoxication digitalique

TEVA-PROPRANOLOL peut contrecarrer les tachyarythmies induites par les digitaliques qui persistent malgré l'interruption du traitement et la correction des anomalies électrolytiques. Une bradycardie prononcée peut survenir (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

D) MIGRAINE

TEVA-PROPRANOLOL est indiqué pour la prophylaxie de la migraine, mais non pour le traitement des crises aiguës.

E) STÉNOSE SOUS-AORTIQUE HYPERTROPHIQUE

TEVA-PROPRANOLOL est utile dans la prise en charge de la sténose sous-aortique hypertrophique, en particulier pour le traitement de l'angine, des palpitations et de la syncope induites par l'effort ou par une autre forme de stress. TEVA-PROPRANOLOL peut également améliorer le rendement lors d'un effort. L'efficacité du chlorhydrate de propranolol dans cette affection semble être due à la réduction du fort gradient de pression d'écoulement exacerbé par la stimulation bêta-adrénergique. L'amélioration clinique peut être temporaire.

F) PHÉOCHROMOCYTOME

Après mise en route d'un traitement primaire par un antagoniste alpha-adrénergique, TEVA-PROPRANOLOL peut être utile comme traitement d'appoint s'il devient nécessaire de maîtriser la tachycardie durant la chirurgie ou avant.

Il est dangereux d'utiliser TEVA-PROPRANOLOL si le patient ne reçoit pas déjà un alphabloquant, car cela risque de le prédisposer à une hausse sérieuse de la pression sanguine. En effet, en bloquant uniquement l'action vasodilatatrice (bêta) de l'épinéphrine en périphérie, rien ne s'oppose à son action vasoconstrictrice (alpha). En cas d'hémorragie ou de choc, il est contre-indiqué de produire un blocage mixte (alpha et bêta), car cette combinaison empêche la hausse de la fréquence cardiaque et la vasoconstriction périphérique nécessaires au maintien de la pression sanguine.

En cas de phéochromocytome inopérable ou métastatique, TEVA-PROPRANOLOL peut être utile comme agent d'appoint dans le traitement des symptômes causés par la stimulation excessive des récepteurs bêta-adrénergiques.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- 1) bronchospasme, y compris l'asthme bronchique ;
- 2) rhinite allergique durant la saison pollinique ;
- 3) bradycardie sinusale et bloc cardiaque de degré > 1 ;
- 4) choc cardiogénique ;
- 5) insuffisance ventriculaire droite secondaire à une hypertension pulmonaire ;
- 6) insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE), à moins qu'elle ne soit secondaire à une tachyarythmie traitable par TEVA-PROPRANOLOL.

MISES EN GARDE

INSUFFISANCE CARDIAQUE

La stimulation sympathique joue un rôle vital dans le maintien de la fonction circulatoire chez les insuffisants cardiaques, aussi son inhibition par un bêtabloquant est-elle potentiellement dangereuse, car elle risque de réduire davantage la contractilité du myocarde et de précipiter une insuffisance cardiaque.

TEVA-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) possède une action sélective et n'abolit pas l'effet inotrope des digitaliques sur le muscle cardiaque (c.-à-d. l'action qui maintient la puissance des contractions du myocarde). Cependant, lorsque ces deux agents sont administrés en concomitance, l'effet inotrope positif des digitaliques peut être amoindri par l'effet inotrope négatif de TEVA-PROPRANOLOL. Les effets dépresseurs de TEVA-PROPRANOLOL et des digitaliques sur la conduction AV sont additifs.

PATIENTS N'AYANT PAS D'ANTÉCÉDENTS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Avec le temps, la dépression continue du myocarde peut entraîner une insuffisance cardiaque chez certains patients, manifestation qui a été observée à de rares occasions durant un traitement par TEVA-PROPRANOLOL. Par conséquent, dès les premiers signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque imminente, il faut administrer au patient un traitement digitalique complet et(ou) des diurétiques, puis observer de près la réponse à cette intervention.

- a) Si l'insuffisance cardiaque ne cède pas malgré l'administration de digitaliques et de diurétiques, l'administration de TEVA-PROPRANOLOL doit être interrompue immédiatement.
- b) Si la tachyarythmie est maîtrisée, le traitement combiné doit continuer et le patient doit être suivi de près jusqu'à ce que la menace d'insuffisance cardiaque soit chose du passé.

INTERRUPTION BRUSQUE DU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'ANGINE DE POITRINE

Des cas d'exacerbation grave de l'angine et d'infarctus du myocarde ont été signalés par suite de l'interruption brusque du traitement par le chlorhydrate de propranolol chez des patients qui souffraient d'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on envisage d'interrompre l'administration de TEVA-PROPRANOLOL chez un patient atteint d'angine de poitrine, on doit réduire la posologie graduellement sur une période d'environ deux semaines en observant le patient de près, sans toutefois changer la fréquence des prises. Dans les cas plus urgents, la diminution graduelle de la dose de TEVA-PROPRANOLOL doit se faire séquentiellement, sur une période de quatre jours pendant lesquels le patient sera sous étroite surveillance. Si les symptômes d'angine se détériorent nettement ou qu'une insuffisance coronarienne apparaît, on recommande de reprendre rapidement l'administration de TEVA-PROPRANOLOL, du moins pendant un certain temps. De plus, les patients qui souffrent d'angine doivent être avertis du risque que présente une interruption brusque du traitement par TEVA-PROPRANOLOL.

SYNDROME OCULO-MUCO-CUTANÉ

Diverses éruptions cutanées et des cas de xérosis conjonctival ont été signalés chez des patients sous bêtabloquants, TEVA-PROPRANOLOL compris. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané) — dont les signes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérite sclérosante — s'est manifesté lors de l'administration prolongée d'un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques particulier. Bien que ce syndrome n'ait pas été observé avec TEVA-PROPRANOLOL, le médecin doit être conscient qu'une réaction de ce genre peut survenir, auquel cas il devra mettre fin au traitement.

PATIENTS ATTEINTS DE THYRÉOTOXICOSE

Les effets délétères possibles d'un traitement prolongé par TEVA-PROPRANOLOL n'ont pas encore été évalués chez les patients souffrant de thyrotoxicose. Il faut porter une attention particulière au risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. En masquant les signes cliniques d'une hyperthyroïdie persistante ou de ses complications, TEVA-PROPRANOLOL peut faire croire à tort que l'état du patient s'améliore. Par conséquent, l'interruption brusque d'un

traitement par TEVA-PROPRANOLOL peut être suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, voire d'une crise thyrotoxisque. Cette situation peut être une autre circonstance où il convient d'interrompre le traitement lentement, en réduisant la dose de TEVA-PROPRANOLOL graduellement. Le chlorhydrate de propranolol ne perturbe pas les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne.

PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

TEVA-PROPRANOLOL doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant du syndrome de Wolff-Parkinson-White car plusieurs cas ont été signalés dans lesquels, après l'administration d'un traitement par le chlorhydrate de propranolol, la tachycardie a fait place à une bradycardie grave commandant la pose d'un stimulateur cardiaque. Chez un patient en particulier, cette manifestation est survenue après l'administration d'une dose initiale de chlorhydrate de propranolol de 5 mg.

PATIENTS DEVANT SUBIR UNE CHIRURGIE URGENTE OU NON

Le traitement des patients sous bêtabloquants devant subir une chirurgie urgente ou non est controversé. En effet, bien que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques inhibe la capacité du cœur à répondre à des stimuli réflexes à médiation bêta-adrénergique, l'interruption brusque du traitement par TEVA-PROPRANOLOL peut entraîner de graves complications (voir MISES EN GARDE). Certains patients recevant des bêtabloquants ont présenté une hypotension grave prolongée en cours d'anesthésie. On a également signalé des cas où le rétablissement et le maintien du rythme cardiaque ont été difficiles à obtenir.

Pour ces raisons, le traitement par TEVA-PROPRANOLOL doit être interrompu graduellement chez les patients angineux devant subir une intervention chirurgicale non urgente, conformément aux recommandations indiquées sous *Interruption brusque du traitement chez les patients souffrant d'angine de poitrine* (voir MISES EN GARDE). Selon les données dont on dispose, après l'arrêt du traitement, les effets cliniques et physiologiques du blocage bêta-adrénergique auront tous disparu au bout de 48 heures.

Étant donné que TEVA-PROPRANOLOL est un inhibiteur compétitif des agonistes bêta-adrénergiques, l'administration de doses suffisantes d'un agoniste, comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol, peut permettre, si besoin est, d'en abolir les effets en chirurgie d'urgence.

L'emploi d'agents anesthésiques qui, en vertu de leur effet sur la libération des catécholamines (p. ex., l'éther), maintiennent la contractilité cardiaque devrait être évité chez les patients sous TEVA-PROPRANOLOL.

PATIENTS PRÉDISPOSÉS AU BRONCHOSPASME NON ALLERGIQUE

TEVA-PROPRANOLOL doit être administré avec prudence [chez les patients prédisposés au bronchospasme non allergique (p. ex., patients souffrant de bronchite chronique, d'emphysème ou de bronchiectasie)], car il peut bloquer la bronchodilatation produite par la stimulation des

récepteurs bêta-adrénergiques par les catécholamines endogènes ou par l'administration de catécholamines exogènes.

PATIENTS DIABÉTIQUES OU SUJETS À L'HYPOGLYCÉMIE

TEVA-PROPRANOLOL, en raison de son action bêta-bloquante, peut masquer les signes et symptômes avant-coureurs (variation de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine) de l'hypoglycémie aiguë. Il s'agit là d'un effet qu'il est particulièrement important de garder à l'esprit dans le cas des patients atteints de diabète labile. Les crises d'hypoglycémie peuvent être accompagnées d'une hausse précipitée de la pression sanguine.

EMPLOI DURANT LA GROSSESSE

L'innocuité de TEVA-PROPRANOLOL n'a pas été établie durant la grossesse. Quel que soit l'agent employé cependant, il faut toujours mettre en balance les bienfaits thérapeutiques potentiels et les risques du traitement pour la mère et(ou) le fœtus chez les femmes enceintes ou en âge de procréer. Diverses complications périnatales, telles que placenta de petite taille et retard de croissance intra-utérin, ont été signalées dans quelques cas où la mère avait reçu du chlorhydrate de propranolol durant la grossesse. En outre, des cas d'hypoglycémie et(ou) de bradycardie ont été signalés chez certains enfants nés de mères ayant reçu du chlorhydrate de propranolol durant la grossesse.

EMPLOI CHEZ LES ENFANTS

Bien que l'expérience sur l'emploi du chlorhydrate de propranolol soit limitée chez les enfants de moins de 12 ans, les indications pour lesquelles TEVA-PROPRANOLOL est recommandé sont rares durant l'enfance. Bien que les comptes rendus n'indiquent pas que les enfants répondent différemment au médicament que les adultes, le médecin serait bien avisé d'entreprendre le traitement avec prudence chez les plus jeunes.

PRÉCAUTIONS

Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez les patients qui prennent des bêtabloquants. En effet, ces derniers peuvent présenter une réaction plus grave en raison des effets pharmacologiques des bêtabloquants et des problèmes inhérents aux variations liquidiennes. L'épinéphrine doit être administrée avec prudence, car il se pourrait qu'elle n'exerce pas son action habituelle dans le traitement de l'anaphylaxie. Il est en effet possible que, d'une part, de plus fortes doses soient nécessaires pour enrayer le bronchospasme et que, d'autre part, ces mêmes doses entraînent une stimulation alpha-adrénergique excessive pouvant mener à une hypertension, à une bradycardie réflexe, à un bloc cardiaque et même à une potentialisation éventuelle du bronchospasme. Au lieu d'administrer de fortes doses d'épinéphrine, on peut recourir à des mesures de soutien énergiques, telles que l'administration parentérale de liquides et d'agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, dont le salbutamol et l'isoprotérénol (pour maîtriser le bronchospasme), et la norépinéphrine (pour maîtriser l'hypotension).

Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques ne s'opposant pas à l'activité vagale, il arrive souvent que la fréquence cardiaque ralentisse quelque peu chez les patients sous TEVA-

PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol). Mais il arrive aussi, dans de rares cas, qu'une bradycardie grave survienne, ce qui peut entraîner des vertiges, une syncope ou de l'hypotension orthostatique. On recommande donc de surveiller les signes de bradycardie excessive, en particulier chez les patients dont la réserve cardiaque est limitée. En cas de bradycardie symptomatique, diminuer la dose de TEVA-PROPRANOLOL ou, au besoin, interrompre le traitement. S'il est essentiel de corriger la bradycardie, l'administration intraveineuse d'atropine ou d'isoprotérénol devrait être envisagée.

On a signalé que l'administration de chlorhydrate de propranolol pour maîtriser les arythmies cardiaques en présence d'infarctus aigu du myocarde cause une réduction marquée du débit cardiaque. Par conséquent, les doses de TEVA-PROPRANOLOL doivent être aussi faibles que possible chez les patients souffrant d'infarctus du myocarde grave. L'administration antérieure d'autres antiarythmiques ayant une activité cardiopresseur, comme le procainamide ou la quinidine, peut potentialiser les effets dépresseurs de TEVA-PROPRANOLOL sur le cœur. Il peut être indiqué de digitaliser le patient au préalable et de conserver de l'atropine à portée de main pour maîtriser la bradycardie.

La combinaison de TEVA-PROPRANOLOL et d'un diurétique de type thiazidique et(ou) d'un vasodilatateur périphérique produit une réduction plus marquée de la tension artérielle que l'administration de l'un ou l'autre des agents seuls, indépendamment de l'ordre dans lequel les médicaments sont administrés. En outre, le même degré de réduction peut être obtenu avec une dose plus faible que la posologie habituelle de chaque agent individuel. Par conséquent, l'emploi d'un traitement combiné de ce genre commande une surveillance minutieuse des doses administrées, jusqu'à ce que le patient soit stabilisé.

Les patients qui reçoivent des agents qui entraînent un appauvrissement des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, doivent être surveillés de près si on leur administre également TEVA-PROPRANOLOL en concomitance. Le blocage additif des catécholamines produit par ce médicament entraîne une réduction excessive de l'activité nerveuse sympathique au repos.

Les paramètres de laboratoire doivent être déterminés régulièrement chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé par TEVA-PROPRANOLOL. Ce médicament doit être employé avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus graves que l'on risque d'observer avec TEVA-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) sont l'insuffisance cardiaque et le bronchospasme (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Les effets secondaires signalés le plus souvent sont les troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales). Ont été signalés moins souvent les effets suivants (en ordre décroissant) : refroidissement des membres et exacerbation du phénomène de Raynaud, insuffisance cardiaque, troubles du sommeil incluant des rêves d'apparence réelle, étourdissements, fatigue et bronchospasme. Ci-dessous figure la liste des

effets indésirables qui ont été signalés, présentés en fonction des systèmes ou appareils concernés.

APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

Insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE), effets indésirables secondaires à la diminution du débit cardiaque, p. ex., syncope, vertiges, sensation de tête légère, diminution de l'irrigation rénale et, dans de rares cas, hypotension orthostatique, intensification du bloc AV et hypotension, bradycardie grave, claudication et refroidissement des membres, phénomène de Raynaud, palpitations, douleur précordiale.

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Étourdissements, léthargie, faiblesse, somnolence, céphalées, insomnie, fatigue, anorexie, anxiété, dépression mentale, mauvaise concentration, amnésie réversible et catatonie, rêves d'apparence réelle avec ou sans insomnie, hallucinations, paresthésie, incoordination.

APPAREIL DIGESTIF

Nausées, vomissements, gêne épigastrique, anorexie, ballonnement, diarrhée légère, constipation.

APPAREIL RESPIRATOIRE

Bronchospasme, laryngospasme et détresse respiratoire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

EFFETS DERMATOLOGIQUES

Cas occasionnels d'éruptions érythémateuses et d'augmentation des lésions faciales acnéiformes, urticaire, éruptions psoriasiformes exfoliatives.

AUTRES EFFETS

Réduction ou disparition de la libido, alopécie réversible et, dans de rares cas, diminution et perte de l'ouïe, acouphène, perturbations visuelles, diminution de la vue, conjonctivite, purpura thrombocytopénique, pharyngite et agranulocytose, fièvre accompagnée de douleur et de maux de gorge, rétention urinaire associée à des accès répétés de tachycardie paroxystique, rougeurs du visage.

ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Ont été signalés des cas d'augmentation des taux sanguins d'urée chez des patients atteints d'une cardiopathie grave, de même que des cas de hausse des transaminases sériques, de la phosphatase alcaline et de la lactico-déshydrogénase.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Plusieurs comptes rendus publiés dans la documentation médicale font état de cas d'utilisation du chlorhydrate de propranolol à des fins suicidaires. Dans la plupart d'entre eux, d'autres agents étaient également en cause, par exemple l'alcool. Un patient que l'on présume avoir ingéré 3600 mg de chlorhydrate de propranolol est décédé, mais d'autres ont survécu à la prise d'une dose unique plus élevée.

Les signes habituels auxquels devrait donner lieu le surdosage sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme ou l'insuffisance cardiaque aiguë. En cas de surdosage, le traitement par TEVA-PROPRANOLOL doit être interrompu quelle que soit la circonstance, et le patient doit être observé de près. De plus, les mesures thérapeutiques indiquées ci-dessous sont recommandées.

BRADYCARDIE

Administrer de l'atropine en doses croissant par paliers de 0,6 mg. Si le blocage vagal n'entraîne pas de réponse, administrer de l'isoprotérénol avec prudence.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Digitaliser la victime et lui administrer des diurétiques.

HYPOTENSION

Administrer un vasopresseur, p. ex. du lévartérénol ou de l'épinéphrine (voir les précautions concernant l'utilisation de l'épinéphrine chez les patients sous bêtabloquants).

BRONCHOSPASME

Administrer de l'isoprotérénol et de l'aminophylline.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

HYPERTENSION

La réponse à une dose donnée varie d'un patient à l'autre, aussi la posologie doit-elle être individualisée et l'ajustement posologique doit être surveillé de près. Dans les cas d'hypertension, le traitement par TEVA-PROPRANOLOL (chlorhydrate de propranolol) peut être amorcé par l'administration de deux doses quotidiennes de 40 mg. Au besoin, cette dose peut être portée une semaine plus tard à 80 mg deux fois par jour, administrés avant le petit déjeuner et au coucher. Elle peut ensuite être augmentée de nouveau, si besoin est, à 160 mg deux fois par jour. Pour la plupart des patients, la posologie se situe entre 160 et 320 mg par jour. Quelques patients, moins nombreux, répondront peut-être à une dose de 80 mg par jour. D'après l'expérience que l'on possède à ce jour, l'augmentation de la dose au-delà de 320 mg/jour peut

avoir un effet additionnel chez certains patients qui résistent au traitement. Lorsque la posologie est supérieure à 320 mg/jour, la dose doit être fractionnée en 3 ou 4 prises quotidiennes.

Le temps requis pour que la réponse tensionnelle soit maximale varie d'un patient à l'autre. Habituellement, l'effet antihypertenseur débute 3 à 7 jours après l'atteinte de la dose efficace. La diminution maximale de la tension artérielle peut être observée 2 à 4 semaines après le début du traitement.

ANGINE DE POITRINE

La posologie doit être individualisée. De 10 à 20 mg trois ou quatre fois par jour avant les repas et au coucher pour commencer, la posologie peut être augmentée graduellement à intervalles de 3 à 7 jours, jusqu'à obtention de la réponse maximale. Bien qu'une réponse puisse être obtenue avec n'importe quelle dose chez certains patients en particulier, en moyenne, la dose optimale semble être de 160 mg/jour. Il est cependant arrivé, à l'occasion, que des doses allant jusqu'à 320 à 400 mg/jour aient été administrées à des patients résistants et que ce traitement ait eu des effets bénéfiques. Si le traitement doit être interrompu, la dose doit être réduite graduellement, sur une période d'environ 1 à 2 semaines (voir MISES EN GARDE).

ARYTHMIES

Administrer 10 à 30 mg trois ou quatre fois par jour, avant les repas et au coucher.

MIGRAINE

La posologie doit être individualisée. La dose initiale est de 40 mg deux fois par jour. Celle-ci peut ensuite être augmentée graduellement, jusqu'à obtention d'une prophylaxie optimale. La dose efficace se situe généralement entre 80 et 160 mg/jour.

STÉNOSE SOUS-AORTIQUE HYPERTROPHIQUE

Administrer 20 à 40 mg trois ou quatre fois par jour, avant les repas et au coucher.

PHÉOCHROMOCYTOME

Traitement préopératoire : En concomitance avec un alphabloquant, administrer 60 mg par jour en doses fractionnées pendant les trois jours qui précèdent l'intervention.

Traitement des cas malins : Administrer 30 mg par jour en doses fractionnées.

PRÉSENTATION

TEVA-PROPRANOLOL à 10 mg

Les comprimés de couleur orangée, ronds, biconvexes et sécables portant l'inscription gravée N au-dessus de 10 sur un côté et une rainure sur l'autre, renferment 10 mg de chlorhydrate de propranolol. Offerts en flacons de 100 ou 1000 comprimés et en boîtes de 100 doses unitaires (bandelettes).

TEVA-PROPRANOLOL à 20 mg

Les comprimés bleus, de forme hexagonale, biconvexes et sécables portant un N modifié gravé sur un côté et 2 | 0 sur l'autre, renferment 20 mg de chlorhydrate de propranolol. Offert en flacons de 100 ou 1000 comprimés et en boîtes de 100 doses unitaires (bandelettes).

TEVA-PROPRANOLOL à 40 mg

Les comprimés verts, ronds, biconvexes et sécables portant l'inscription gravée N au-dessus de 40 sur un côté et une rainure sur l'autre, renferment 40 mg de chlorhydrate de propranolol. Offert en flacons de 100, 1000 ou 5000 comprimés et en boîtes de 100 doses unitaires (bandelettes).

TEVA-PROPRANOLOL à 80 mg

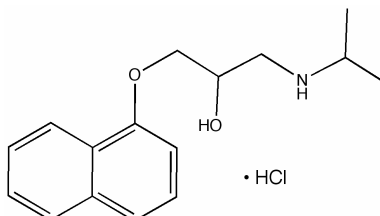
Les comprimés jaunes, ronds, biconvexes et sécables portant l'inscription gravée N au-dessus de 80 sur un côté et une rainure sur l'autre, renferment 80 mg de chlorhydrate de propranolol. Offert en flacons de 100 ou 1000 comprimés et en boîtes de 100 doses unitaires (bandelettes).

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Dénomination commune : Chlorhydrate de propranolol

Dénomination systématique : Chlorhydrate de 1-(isopropylamino)-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol

Formule développée :



Formule et masse moléculaires : $C_{16}H_{22}ClNO_2$; 295,81

Description : Le chlorhydrate de propranolol se présente sous forme de solide cristallin stable incolore, dont le point de fusion va de 163 °C à 164 °C. Complètement soluble dans l'eau et l'éthanol, ce composé est insoluble dans les solvants non polaires.

PHARMACOCINÉTIQUE

Le chlorhydrate de propranolol est absorbé rapidement et presque complètement dans le tractus gastro-intestinal, mais en raison du métabolisme de premier passage hépatique, une bonne partie du médicament absorbé n'atteint pas la circulation générale. Cependant, après administration de doses répétées, ce processus devient saturé et, à l'équilibre, les concentrations plasmatiques, quoique légèrement variables d'un patient à l'autre pour une dose donnée, sont proportionnelles à la dose administrée. De plus, comme dans le cas d'autres bêtabloquants, la corrélation entre les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de propranolol et l'effet thérapeutique varie considérablement. Cette absence de corrélation est particulièrement marquée dans le traitement de l'angine de poitrine et de l'hypertension.

Dans la circulation, le chlorhydrate de propranolol est lié à plus de 90 % aux protéines sériques. Le chlorhydrate de propranolol est métabolisé rapidement et en abondance, après quoi il est excrété par les reins. Plus de 20 métabolites ont été identifiés. Hydroxylé en position 4, l'un d'entre eux, observé seulement après administration du composé parent par voie orale, possède des propriétés bêtabloquantes. La demi-vie biologique du chlorhydrate de propranolol (c.-à-d. la concentration sérique du médicament inchangé) est d'environ quatre heures, mais la durée de l'effet pharmacologique est plus longue.

PHARMACOLOGIE

Le chlorhydrate de propranolol est un antagoniste compétitif des amines sympathomimétiques endogènes ou exogènes agissant sur les récepteurs bêta-adrénergiques (β_1 et β_2). Sur le plan chimique, il s'agit d'un mélange racémique des isomères lévogyre et dextrogyre. L'action antagoniste du chlorhydrate de propranolol à l'endroit des récepteurs bêta-adrénergiques est principalement le fait de l'isomère lévogyre.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

L'administration intraveineuse de propranolol chez le chat et le chien produit une chute de la fréquence cardiaque en bloquant l'activité sympathique endogène sur le cœur. Chez le chien anesthésié, le propranolol produit une diminution dose-dépendante de la fréquence cardiaque et de la force de contraction du myocarde, ainsi qu'une légère baisse de la pression sanguine et du débit cardiaque. Ces effets ont également été observés chez l'homme. Une réduction de la consommation d'oxygène et une augmentation de la pression auriculaire droite ont été observées dans le myocarde humain.

Des études menées chez les animaux et l'être humain ont montré que le propranolol produit un blocage compétitif et réversible de l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction du myocarde produite par l'isoprotérénol, l'épinéphrine, la norépinéphrine ainsi que par la stimulation du ganglion stellaire. Le propranolol réduit la réponse pressive à la norépinéphrine et potentialise celle de l'épinéphrine, mais il n'a pas d'effet sur la réponse à la phényléphrine.

Epstein et coll. ont étudié les effets du propranolol chez 16 sujets humains soumis à des conditions d'effort maximal et inframaximal. L'administration d'une dose intraveineuse de 0,15 mg/kg a été suffisante pour réduire par un facteur de dix la sensibilité du cœur (fréquence cardiaque) à l'isoprotérénol.

Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques dans les vaisseaux périphériques a peu d'effet, voire aucun, sur la circulation ou la pression sanguines. Administré par voie intra-artérielle, le propranolol provoque une brève vasodilatation sans rapport avec le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques.

Le propranolol, en quantités suffisantes pour abolir complètement l'augmentation de la fréquence cardiaque produite par la stimulation du ganglion stellaire droit chez le chat anesthésié, n'a pas d'incidence sur la bradycardie causée par la stimulation vagale.

Le propranolol ne cause aucune réponse observable lorsque l'interaction avec les récepteurs bêta-adrénergiques a lieu en l'absence d'un agoniste primaire tel que l'épinéphrine ou l'isoprénaline, ce qui indique qu'il ne possède pas d'activité sympathomimétique intrinsèque.

Lucchesi et coll. ont montré chez le chien que le propranolol contrecarre ou prévient efficacement plusieurs types d'arythmies cardiaques induites expérimentalement.

Chez l'animal de laboratoire, le propranolol, en concentrations nettement plus élevées que celles qui sont nécessaires pour produire un blocage total des récepteurs bêta-adrénergiques, a un effet stabilisant sur la membrane, effet que l'on qualifie parfois d'« effet anesthésique local » ou d'effet « quinidine-like ». Cette propriété du propranolol n'a été mise en évidence *in vitro* qu'à la concentration minimale de 10 mg/L sur une préparation de myocarde humain, ce qui représente une quantité environ 100 fois supérieure à la concentration nécessaire pour inhiber la tachycardie induite par l'effort ou pour supprimer les battements ectopiques. Cette propriété du propranolol n'est donc pas considérée comme importante aux doses utilisées dans la pratique clinique, et il n'existe aucune méthode pour démontrer cet effet *in vivo* chez l'homme.

Le propranolol inhibe l'activité rénine plasmatique.

EFFETS RESPIRATOIRES

Le propranolol augmente la résistance des voies aériennes en inhibant l'innervation sympathique des bronches. Chez la plupart des personnes en bonne santé, cet effet est faible et ne peut être mis en évidence que par la mesure du volume expiratoire maximum seconde (VEMS). Par contre, chez les asthmatiques et les patients souffrant d'autres maladies bronchospastiques, il est marqué et peut être dangereux.

L'injection de propranolol chez onze patients souffrant de MPOC a réduit le VEMS et produit de la dyspnée, de la toux et des étourdissements chez deux d'entre eux. Après avoir reçu le médicament par voie orale (40 mg *qid*), cinq d'entre eux ont signalé avoir de la dyspnée. Le propranolol, a-t-on signalé, potentialise le bronchospasme induit par l'histamine, l'acétylcholine, la méthylcholine ou encore les allergènes, effet qui est plus prononcé chez les sujets qui souffrent d'asthme que chez ceux qui n'en souffrent pas.

Effets sur le système nerveux central

Le chlorhydrate de propranolol traverse d'emblée la barrière hémato-encéphalique. Lors de certaines expériences menées chez l'animal, on a observé qu'il exerce une action myorésolutive, sédatrice et anticonvulsivante centrale. Jusqu'à présent toutefois, aucun de ces effets ne peut être attribué directement au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques dans le système nerveux central. Selon un compte rendu, l'activité du propranolol sur le système nerveux central pourrait être attribuable à un métabolite de type glycol.

Activité métabolique

Le chlorhydrate de propranolol peut produire une hypoglycémie, mais cet effet semble être rare et on n'en connaît pas très bien le mécanisme. Le propranolol inhibe également la réponse rétroactive à médiation sympathique déclenchée par les symptômes d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE).

Le chlorhydrate de propranolol inhibe l'augmentation de la concentration plasmatique des acides gras libres induite par les amines sympathomimétiques. Il inhibe également l'action lipolytique des catécholamines dans le tissu adipeux isolé de plusieurs espèces animales.

TOXICOLOGIE

Toxicité orale aiguë (DL₅₀)

Souris : 620 mg/kg

Rat : 638 mg/kg

Toxicité chronique

On rapporte qu'une étude de 18 mois a été menée sur la toxicité, dans laquelle des rats répartis en quatre groupes de 25 mâles et de 25 femelles (un groupe témoin et trois groupes de traitement) ont reçu le médicament par intubation gastrique pendant les six premiers mois, puis par le biais de leur alimentation par la suite.

Plusieurs animaux ayant reçu la dose la plus élevée (150 mg/kg) ont présenté un bronchospasme peu après avoir reçu le médicament. Diverses lésions pathologiques ont été observées et dans le groupe témoin, et dans les groupes de traitement. Une dilatation des deux ventricules a été notée chez plusieurs des animaux traités ayant reçu la dose élevée qui sont morts spontanément au cours des premiers mois de l'étude. Une myocardite spontanée, consistant en une infiltration lymphocytaire mineure, a été observée chez les animaux témoins comme chez les animaux traités, de même qu'une atrophie des testicules et une réduction (ou l'absence) de corps jaunes.

On rapporte qu'un test de 1 an sur la toxicité a été mené chez 32 chiens des deux sexes répartis dans quatre groupes (un groupe témoin et trois groupes de traitement recevant respectivement 5, 20 et 60 mg/kg de propranolol). Un œdème en plaques et une légère augmentation de la taille des

follicules lymphoïdes de la muqueuse du fundus gastrique ont été observés et ont été attribués à une légère irritation causée par l'administration prolongée de fortes doses de propranolol.

On rapporte que le potentiel carcinogène du chlorhydrate de propranolol a été étudié chez la souris et le rat et que pour ce faire, on a administré le composé à ces animaux pendant 78 semaines à des concentrations telles, que les doses ingérées par le biais de l'alimentation étaient de 10, 50 et 150 mg/kg/jour. Les souris et les rats des groupes témoins ont reçu le même régime alimentaire que les autres animaux, mais ce dernier ne contenait pas de médicament. Après 78 semaines de traitement, les animaux ont été gardés en vie pendant une période de sevrage additionnelle de deux mois dans le cas des souris, et de six mois dans le cas des rats. À la fin de l'étude, les examens anatomopathologiques macroscopique et microscopique effectués chez la souris ont révélé que la fréquence des néoplasmes bénins et des néoplasmes malins était la même dans le groupe témoin que dans tous les groupes de traitement. Par conséquent, aucun effet tumorigène associé au traitement n'a été observé, quelle que fût la dose administrée. De la même façon, aucun effet tumorigène n'a été observé chez le rat non plus. La fréquence des tumeurs était plus faible chez les rates ayant reçu le propranolol à raison de 150 mg/kg/jour que dans n'importe lequel des autres groupes. Cette observation a été attribuée à la diminution marquée du gain pondéral dans ce groupe.

On rapporte que pour déterminer les effets du chlorhydrate de propranolol sur la fécondité du rat, sur la grossesse, sur le développement fœtal ainsi que sur celui des nouveau-nés jusqu'au sevrage, on a administré diverses doses du composé aux animaux, soit par intubation gastrique, soit par le biais de leur alimentation. Le médicament a également été administré à des lapins, par voie alimentaire également. Dans certaines études menées chez le rat, on a observé une augmentation non dose-dépendante du nombre de sites de résorption et de décès des nouveau-nés. Aucun effet tératogène n'a été noté chez l'une ou l'autre espèce animale. De plus, le composé n'a pas eu d'effet indésirable sur la fécondité, la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement.

RÉFÉRENCES

1. Black, J.W., Duncan, W.A.M. and Shanks, R.G.: Comparison of Some Properties of Pronethalol and Propranolol. *Br. J. Pharmacol. & Chemother.* 25:577, 1965.
2. Epstein, S.E., Robinson, B.F., Kahler, R.C. and Braunwald, E.: Effects of Beta-adrenergic Blockade on the Cardiac Response to Maximal and Submaximal Exercise in Man. *J. Clin. Invest.* 44:1745, 1965.
3. Marshall, R.J., Barnes, W.E., Beane, J.E., Mallo, J.A, and Schwab, L.T.: Blockade by Propranolol of the Hemodynamic and Metabolic Responses to Infused Catecholamines. *Abstr. Fed. Proc.* 24:713 (Mar.-Apr.) Part I, 1965.
4. Troyer, W.G., Wallace, A.G., Lesage, M.A., Zotti, E.F. and Stead, E.A.: Electrophysiologic Effects of Adrenergic Stimulation and Blockade. *Abstr. Fed. Proc.* 24:713 (Mar.-Apr.) Part I, 1965.
5. Lucchesi, E.R., Whitsitt, L.S. and Brown N.L.: Propranolol in Experimentally Induced Cardiac Arrhythmias. *Can. J. Physiol. & Pharmacol.* 44:543, 1966.
6. Shanks, R.G.: The Effect of Propranolol on the Cardiovascular Responses to Isoprenaline, Adrenaline and Noradrenaline in the Anesthetized Dog. *Br. J. Pharmacol. & Chemother.* 26:322, 1966.
7. Shanks, R.G.: The Peripheral Vascular Effects of Propranolol and Related Compounds. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 29:204, 1967.
8. Barrett, A.M. and Cullum, V.A.: The Biological Properties of the Optimal Isomers of Propranolol and their Effects on Cardiac Arrhythmias. *Br. J. Pharm.* 34:43, 1968.
9. Dollery, C.T., Patterson, J.W. and Conolly, M.E.: Clinical Pharmacology of Beta-receptor-blocking Drugs. *Clin. Pharm. Ther.* 10:765, 1969.
10. Tivenius, L. and Nyberg, G.: Effect of Alprenolol and Propranolol on Ventilatory Function. A Comparative Study in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease. *Pharmacologic Clinica* 2:51, 1969.
11. Gayrard, P., Orehek, J. and Charpin, J.: Le test au Propranolol: Nouveau Test de Provocation de l'Asthme. Etude Comparative. *Revue Tuberculose et de Pneumologie.* 35:511, 1971.
12. Greenblatt, D.J. and Shader, R.I.: On the Psychopharmacology of Beta-adrenergic Blockade. *Current Ther. Res.* 14:615, 1972.

13. Saelens, D.A., Walle, T., Privitera, P.J. et al.: Central Nervous System Effects and Metabolic Disposition of a Glycol Metabolite of Propranolol. *J. Pharmacol. Exp.* 188:86, 1974.
14. Meyler's Side Effects of Drugs: Vol. 8, p. 443, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, American Elsevier Publishing Co. Inc. New York. 1975.
15. Nickerson. M. and Collier, B.: Propranolol and Related Drugs. The Pharmacological Basis of Therapeutics eds. L.S. Goodman and A. Gilman. MacMillan Publishing Co. Inc. N.Y. 5th Edition, 1975.
16. Nies, A.S. and Shand, D.G.: Clinical Pharmacology of Propranolol Circulation. 52:6, 1975.
17. Conolly, M.E., Kersting, F. and Dollery, C.T.: The Clinical Pharmacology of Beta-Adrenoceptor-Blocking Drugs. *Prog. Cardiovasc. Disease*, Vol. XIX, No.3, 1976.
18. Johnsson, G. and Regardh, C.G.: Clinical Pharmacokinetics of β -adrenoreceptor Blocking Drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 1:233, 1976.
19. Shand, D.G.: Pharmacokinetics of Propranolol: A Review *Postgrad. Med. J.* 52 (Suppl.4):22. 1976.
20. Beumer, H.M.: Adverse Effects of β -adrenoreceptor Blocking Drugs on Respiration. *Cardiovascular Drugs*. ed. G.S. Avery, Vol. 2: β -adrenoceptor Blocking Drugs. ADIS Press, 1977, Sydney;
21. Gibson, D.G.: Pharmacodynamic Properties of α -adrenoreceptor Blocking Drugs in Man. *Cardiovascular Drugs*, ed. G.S. Avery, Vol. 2: β -adrenoceptor Blocking Drugs. ADIS Press, 1977, Sydney.
22. McDevitt, D.G.: The Assessment of β -adrenoceptor Blocking Drugs in Man. *Br. J. Clin. Pharmac.* 4:413, 1977.
23. Monographie de Inderal, Laboratoires Ayerst, avril 1979.