

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Propranolol Sandoz 40 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 40 mg propranololklorida.

Pomoćne tvari: laktoza hidrat.

Jedna tableta sadrži 110,90 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ružičasta, melirana, okrugla, ravna tableta, zaobljenog ruba, promjera 9,1 mm s križnim urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na dvije jednake doze. Križni urez nije namijenjen za lomljenje tablete od četvrtine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Infarkt miokarda

Primjena propranolola uspješno smanjuje rizik od kardiovaskularne smrtnosti u klinički stabilnih bolesnika koji su preboljeli akutni period nakon infarkta miokarda. Također smanjuje rizik od ponovljenog infarkta miokarda.

Angina pectoris

Propranolol se koristi u profilaksi stenokardije u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom pectoris u naporu. Ako se ne postigne željeni terapijski učinak, preporučuje se dodatak nitrata. Zbog različitog mehanizma djelovanja, kombinacija ovih lijekova može spriječiti ili umanjiti neželjene nuspojave svakog pojedinog lijeka. U liječenju bolesnika s anginom pectoris i sa smanjenom funkcijom lijeve klijetke odnosno s dilatiranom lijevom klijetkom, neki autori preporučuju da se uobičajenim dozama propranolola dodaju kardioaktivni glikozidi.

Hipertenzija

U liječenju hipertenzije, propranolol se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima, obično u kombinaciji s tiazidskim diureticima.

Portalna hipertenzija

Propranolol se koristi u prevenciji krvarenja u probavnom sustavu uzrokovanog portalnom hipertenzijom i rupturom varikoznih vena jednjaka, želuca ili debelog crijeva.

Feokromocitom

Za liječenje feokromocitoma, obično je dovoljno primijeniti alfa adrenergički blokator. Propranolol se koristi kao dodatno liječenje u kontroli simptoma koji su posljedica hiperstimulacije beta adrenergičkih receptora, posebice u bolesnika s inopereabilnim ili metastatskim feokromocitomom. Također se koristi za sprječavanje tahikardije prije ili tijekom kirurških zahvata.

Budući da nekontrolirana alfa adrenergička stimulacija uzrokuje tešku hipertenziju, bolesnik prije početka liječenja propranololom treba uzeti neki alfa blokator (npr. fenoksibenzamin ili fentolamin). Bolesnici s feokromocitomom za sve vrijeme liječenja propranololom trebaju istodobno uzimati alfa adrenergički blokator.

Esencijalni tremor

Propranolol se primjenjuje u liječenju esencijalnog (obiteljskog, nasljednog) tremora. Propranolol smanjuje amplitudu, ali ne i frekvenciju tremora. Najučinkovitiji je u liječenju tremora visoke amplitude i male frekvencije. Liječenje propranololom značajno poboljšava funkcionalnu sposobnost bolesnika (npr. pisanje, pijenje, hranjenje, samostalno oblačenje) te osigurava subjektivno kvalitetniji život (smanjuje zbunjenost, stres i anksioznost). Bolesnik treba biti upoznat s činjenicom da se potpuni nestanak simptoma vrlo rijetko postiže.

Migrena

Propranolol se pokazao učinkovit u prevenciji odnosno u smanjenju učestalosti uobičajenih napadaja migrene.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Infarkt miokarda: liječenje treba započeti kada se stanje stabilizira, obično između 5. i 21. dana nakon infarkta miokarda, s početnom dozom od 40 mg četiri puta dnevno tijekom dva ili tri dana. Nakon toga, radi bolje suradljivosti, ukupna dnevna doza se može dati u obliku 80 mg, dva puta na dan.

Angina, esencijalni tremor i migrena: u početku se daje doza od 40 mg dva ili tri puta dnevno, koja se zatim povećava za isti iznos u tjednim intervalima, sukladno terapijskom odgovoru. Primjereni odgovor kod migrene i esencijalnog tremora se obično manifestira u rasponu od 80-160 mg dnevno, a kod angine od 120-240 mg dnevno.

Hipertenzija: u početku se daje doza od 80 mg dva puta dnevno, koja se može povećati u tjednim intervalima, sukladno terapijskom odgovoru. Uobičajeni raspon doza je 160-320 mg/dnevno. Istodobnom primjenom diuretika ili drugih antihipertenziva postiže se daljnje sniženje krvnog tlaka.

Portalna hipertenzija: dozu treba postupno titrirati dok se ne postigne približno 25% smanjenje srčane frekvencije u mirovanju. Početna dnevna doza iznosi 40 mg dva puta dnevno, koja se povećava na 80 mg dva puta dnevno, ovisno o srčanoj frekvenciji. Po potrebi, doza se može postupno povećati do maksimuma od 160 mg dva puta dnevno.

Feokromocitom (primjenjuje se isključivo u kombinaciji s blokatorom alfa-receptora): preoperativno, preporučuje se doza od 60 mg dnevno tijekom tri dana. U ne-operabilnim malignim slučajevima ne preporučuje se primjena ovog lijeka zbog nemogućnosti postizanja odgovarajućih doza.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena propranolola u pedijatrijskoj populaciji zbog nemogućnosti postizanja odgovarajućih doza ovim lijekom.

Starije osobe

Dokazi o ovisnosti između razine propranolola u krvi i dobi bolesnika nisu jednoznačni. Optimalna doza se određuje individualno s obzirom na terapijski odgovor.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre bioraspoloživost propranolola se može povećati, te može biti potrebna prilagodba doze. U bolesnika s teškom bolešću jetre (npr. ciroza), preporučuje se niska početna doza (koja ne prelazi 20 mg tri puta dnevno) uz pažljivi nadzor odgovora na liječenje (kao što je učinak na frekvenciju srca). Zbog potrebe za titracijom doza koje mogu biti manje od 20 mg, primjenu ovog lijeka u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre treba izbjegavati.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika sa značajnim poremećajem funkcije bubrega i u bolesnika na hemodijalizi može doći do povećanja bioraspoloživosti propranolola. Neophodan je oprez kod određivanja početne doze i pažljivo praćenje na početku liječenja.

Prekid liječenja

Liječenje propranololom treba prekinuti postupno. Doze se postupno smanjuju svakih nekoliko dana, a liječenje se može posve prekinuti tek nakon najmanje dva tjedna primjene lijeka (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Tablete se primjenjuju kroz usta, najbolje prije obroka.

Liječenje treba započeti s najnižom dozom, uz postupno povećanje, što je osobito važno kod starijih osoba.

4.3. Kontraindikacije

Primjena propranolola kontraindicirana je kod:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- anamneze bronhospazma, uključujući bronhalnu astmu, kronične opstruktivne bolesti pluća
- peludne alergije za vrijeme cvatnje
- teške sinusne bradikardije (frekvencija srca < 45-50 otkucaja/min)
- AV bloka drugog ili trećeg stupnja
- sindroma bolesnog sinusnog čvora
- varijantnog oblika angine pectoris (Prinzmetalova angina)
- kardiogenog šoka
- zatajivanja desne strane srca zbog plućne hipertenzije
- teškog, nekontroliranog zatajenja srca ili zatajenja srca refraktornog na terapiju digitalisom/diuretikom
- teške hipotenzije
- težih poremećaja arterijskog perifernog krvotoka
- feokromocitoma koji nije liječen alfa adrenergičkim blokatorommetaboličke acidoze (npr. kod dijabetesa)
- nakon dugog gladovanja (tj. hipoglikemije), vidjeti dio 4.4
- istodobne primjene MAO inhibitora, osim MAO-B inhibitora.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dugo gladovanje i hipoglikemija

Propranolol se ne smije primjenjivati u bolesnika podložnih hipoglikemiji, odnosno, u bolesnika koji su duže gladovali ili čiji su kompenzatorni mehanizmi ograničeni. U bolesnika s ograničenim kompenzatornim mehanizmima autonomni i hormonalni odgovor na hipoglikemiju može biti oslabljen, što se odnosi na glikogenolizu, glukoneogenezu i/ili oslabljenu modulaciju sekrecije

inzulina. U bolesnika koji su pod rizikom za neadekvatan odgovor na hipoglikemiju ubrajaju se pothranjeni pojedinci, pojedinci koji su duže gladovali, izgladnjeli, boluju od kronične bolesti jetre, dijabetesa ili istodobno uzimaju lijekove koji blokiraju puni odgovor na katekolamine.

Propranolol može uzrokovati hipoglikemiju, čak i u bolesnika koji nisu dijabetičari, npr. u novorođenčadi, dojenčadi, djece, starijih bolesnika, bolesnika na hemodijalizi, bolesnika koji boluju od kronične bolesti jetre i bolesnika u kojih je došlo do predoziranja. U izoliranim slučajevima, rijetko se javila teška hipoglikemija koja se manifestirala napadajima i/ili komom. U rijetkim slučajevima, latentni dijabetes može postati manifestni ili se postojeća šećerna bolest može pogoršati. Nakon dužeg gladovanja ili teške fizičke aktivnosti tijekom liječenja Propranololom Sandoz može se javiti hipoglikemija. Upozoravajući znakovi hipoglikemije (posebice tahikardija i tremor) mogu biti prikriveni. (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5)

Feokromocitom

Beta-blokatori se ne smiju primjenjivati kod neliječenog feokromocitoma (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s feokromocitomom može se istodobno davati alfa-blokator.

Kardiovaskularni sustav

Bradikardija je najčešća kardiovaskularna nuspojava propranolola. Jedan od farmakoloških učinaka propranolola je smanjenje srčane frekvencije; u slučaju pojave simptoma koji su vezani uz smanjenje srčane frekvencije, doza se može smanjiti. Bradikardija može biti vrlo teška i tada je mogu pratiti hipotenzija, sinkopa ili angina pectoris. Tešku bradikardiju treba liječiti atropinom; ako nema uspjeha, treba oprezno primijeniti iv. izoproterenol.

Kongestivno zatajivanje srca može se pojaviti u bolesnika s nepravilnim radom srca kojima je zbog primjene propranolola previše smanjena kompenzatorna beta adrenergička stimulacija. U bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke u liječenju propranololom podnošenje opterećenja može biti smanjeno. Liječenje propranololom treba prekinuti čim se pojave znaci zatajivanja srca.

U nekih bolesnika s anginom pectoris koji su liječeni propranololom, nakon iznenadnog prekida liječenja povećala se učestalost i intenzitet te se produžilo trajanje napadaja angine pectoris. Te su komplikacije pojavile vrlo brzo nakon prekida liječenja, većinom u roku od 24 sata. Epizode su nestabilne i ne reagiraju na nitroglicerine. Opisani su slučajevi akutnih, nerijetko smrtnih infarkta miokarda i iznenadnih smrti nakon naglog prekida liječenja propranololom.

Propranolol treba posebno oprezno davati bolesnicima s AV blokom I. stupnja. Zbog negativnog djelovanja na provođenje može se razviti blok višeg stupnja.

Kod liječenja propranololom mogući su zadržavanje tekućine u tijelu, plućni edem i znakovi perifernih arterijskih poremećaja cirkulacije. Kontraindicirana je primjena kod teških poremećaja perifernog cirkulacije (vidjeti dio 4.3). Propranolol se mora primjenjivati s pojačanim oprezom u stanjima kao što su Raynaudova bolest/sindrom ili intermitentna klaudikacija. Ako se propranolol upotrebljava sam, treba ponekad ograničiti unos soli.

Reakcije preosjetljivosti i bronhospazam

Propranolol može uzrokovati ozbiljnije reakcije preosjetljivosti na različite alergene u bolesnika s anamnezom teških reakcija preosjetljivosti. Takve reakcije mogu biti izraženije zbog farmakoloških učinaka beta blokade i promjena u tjelesnim tekućinama. Adrenalin često nema očekivani učinak u liječenju anafilaktičke reakcije i treba ga oprezno davati.

Za prekid bronhospazma potrebne su veće doze adrenalina, a one mogu izazvati prekomjernu alfa adrenergičku stimulaciju s teškom hipertenzijom, refleksnom bradikardijom, srčanim blokom i mogućim povećanjem bronhospazma. Umjesto velikih doza adrenalina kao alternativno liječenje tih stanja preporučuje se odgovarajuća nadoknada tekućine i primjena beta-2 adrenergičkih agonista, parenteralna primjena salbutamola i sličnih sredstava za prekid bronhospazma te noradrenalina za kontrolu hipotenzije.

Kirurški zahvati

Kod prekida liječenja propranololom prije većih kirurških zahvata, u literaturi nema jedinstvenih stajališta. Potrebno je ocijeniti omjer koristi i rizika prestanka primjene beta-blokatora u svakog bolesnika. U slučaju nastavka terapije propranololom, potreban je oprez pri primjeni određenih anestetika (vidjeti dio 4.5) i trebalo bi primijeniti anestetik s malo negativne inotropne aktivnosti ako je moguće. Moguća teža i duža hipotenzija za vrijeme anestezije može se riješiti beta adrenergičkim agonistima koji blokiraju učinke propranolola. Ako je liječenje propranololom prije kirurškog zahvata prekinuto, nakon zahvata treba što prije nastaviti s liječenjem.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

U bolesnika koji imaju teže oštećenje funkcije bubrega ili jetre kod dužeg liječenja propranololom treba pažljivo pratiti odgovarajuće laboratorijske parametre. Oprez je potreban u liječenju bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre. U bolesnika s portalnom hipertenzijom može se pogoršati funkcija jetre i razviti hepatična encefalopatija.

Ostala stanja U bolesnika s hipertiroidizmom, tijekom simptomatskog liječenja propranololom, klinički znakovi tireotoksikoze (tahikardija i tremor) mogu biti prikriveni.

U bolesnika sa psorijazom u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, primjena beta blokatora je moguća samo nakon pažljive procjene koristi liječenja i mogućeg rizika.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Prijavljeno je da propranolol utječe na određivanje serumskog bilirubina diazo metodom kao i na određivanje kateholamina metodama koje koriste fluorescenciju.

Liječenje propranololom treba prekinuti polako i postupno. Doze se postupno smanjuju svakih nekoliko dana, a liječenje se može posve prekinuti tek nakon najmanje dva tjedna.

Ako se nakon prekida liječenja javi teža stenokardija, preporučuje se ponovno uvođenje propranolola i terapijskih postupaka koji se inače primjenjuju kod nestabilne angine pektoris.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoze/galaktoze malapsorpcijom, ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

MAO inhibitori

Kontraindicirana je istodobna primjena MAO inhibitora i propranolola, zbog moguće pojave izrazite hipotenzije (vidjeti dio 4.3).

Fenotiazini

Mogu imati aditivni hipotenzivni učinak. Kod istodobnog liječenja s haloperidolom zabilježeni su teška hipotenzija i srčani zastoj.

Simpatomimetici

Propranolol antagonistički djeluje na beta adrenergičku stimulaciju koja je posljedica primjene simpatomimetika. Ta je interakcija posebno izražena kod izoproterenola. Za svladavanje beta adrenergičke blokade propranolola potrebne su vrlo velike doze izoproterenola. Bolesnicima koji uzimaju propranolol, adrenalin treba davati vrlo oprezno jer se može javiti izrazita bradikardija, vazokonstrikcija, hipertenzija i razviti srčani blok 1. ili 2. stupnja.

Diuretici, antidepresivi, barbiturati i kardiovaskularni lijekovi

Istodobna primjena diuretika, tricikličkih antidepresiva, barbiturata, nitroglicerina, vazodilatatora ili drugih antihipertenzivnih lijekova povećava hipotenzivni učinak propranolola. Taj se učinak, u

pravilu, smatra terapijski korisnim. Kod istodobne primjene propranolola i drugih antihipertenziva, preporučuje se oprezno prilagođavanje doze.

Antiaritmici

Ako se propranolol primjenjuje istodobno s antiaritmikima, kao što su lidokain, fenitoin, prokainamid, kinidin, amiodaron ili verapamil, učinci na srce mogu biti jači, mogu biti antagonistički, a toksične nuspojave mogu biti češće i teže. Istodobna primjena može imati potencirajuće učinke na atrijsko vrijeme provođenja i inducirati negativni inotropni učinak.

Oprez je potreban kod istodobnog liječenja antiaritmikima klase I, kao što je dizopiramid. Primjena propranolola tijekom infuzije lidokaina može povisiti plazmatsku koncentraciju lidokaina za oko 30 %. Ovu kombinaciju treba izbjegavati.

Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala

Istodobna primjena propranolola i nekih drugih kardiovaskularnih lijekova (blokatori kalcijevih kanala – nedihidropiridinski npr. verapamil, diltiazem) može povećati negativne učinke pojedinih lijekova na SA i AV provođenje posebno u bolesnika s poremećenom ventrikulskom funkcijom ili poremećajima provođenja. To može rezultirati teškom hipotenzijom, bradikardijom i srčanim zatajenjem. Niti beta adrenergični blokator niti blokator kalcijevih kanala ne smiju se primjenjivati intravenski 48 sati nakon prekida primjene onog drugog.

Glikozidi

Istodobno liječenje propranololom može smanjiti pozitivne inotropne učinke kardioaktivnih glikozida. Glikozidi digitalisa primijenjeni zajedno s beta adrenergičnim blokatorima mogu povećati AV vrijeme provođenja.

Dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala

Istodobno liječenje s dihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala, npr. nifedipinom, može povećati rizik pojave hipotenzije, a kod bolesnika s latentnom insuficijencijom srca može doći do zatajivanja srca.

Antidijabetički lijekovi

Propranolol može: smanjiti podnošenje glukoze, povećati učestalost i izraženost hipoglikemije; kočiti tahikardiju koju uzrokuje hipoglikemija, ali ne i znojenje, koje čak može biti izraženije; usporavati normalizaciju razine glukoze u krvi nakon hipoglikemije koja je nastala pod utjecajem lijekova; mijenjati hemodinamski odaziv na hipoglikemiju što se može očitovati kao teška hipertenzija. U dijabetičara je potreban oprez kod istodobne primjene propranolola i hipoglikemijskih lijekova. Propranolol može produžiti hipoglikemijski odaziv na inzulin (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Cimetidin

Cimetidin može znatno smanjiti klirens propranolola, vjerojatno zbog kočenja metabolizma propranolola u jetri. Kod istodobne primjene oba lijeka, bolesnika treba pažljivo pratiti radi pravovremenog prepoznavanja povećane beta adrenergičke blokade.

Istovremena primjena cimetidina ili hidralazina povećat će razinu propranolola u plazmi

Alkohol

Istovremena primjena s alkoholom može usporiti apsorpciju propranolola te tako smanjiti razinu propranolola u plazmi. Istovremena primjena s alkoholom može i povećati razinu propranolola u plazmi.

Klonidin i moksonidin

Beta adrenergički blokatori mogu povećati povratnu (rebound) hipertenziju, koja nastaje nakon prekida liječenja klonidinom. Kod istodobne primjene, beta-blokator se mora prekinuti nekoliko dana prije prekida primjene klonidina. Ako se klonidin zamjenjuje terapijom beta-blokatorom, beta-blokatori se moraju uvoditi nekoliko dana nakon prestanka primjene klonidina. Istodobna primjena moksonidina i beta-blokatora može rezultirati pojačanim hipotenzivnim učinkom. Način prekida ili

uvođenja terapije moksonidinom treba biti isti kao za klonidin. Hipotenzivni učinak može biti pojačan kada se propranolol primjenjuje s diureticima, metildopom ili levodopom.

Drugi lijekovi

Prazosin ili drugi alfa adrenergički blokatori mogu potencirati hipotenziju, tahikardiju i palpitacije.

Propranolol može smanjiti klirens i povišiti plazmatske koncentracije varfarina.

Prema nekim ispitivanjima, istodobna primjena oralnog antacida aluminijevog hidroksida smanjuje bioraspoloživost i najviše razine propranolola u plazmi za 60%. Druga ispitivanja nisu potvrdila klinički značaj ove moguće interakcije. Bioraspoloživost propranolola nije bila smanjena kod primjene manjih doza.

Istodobna primjena ergot alkaloida i propranolola može uzrokovati aditivnu perifernu vazokonstrikciju (vazospastična reakcija). Propranolol inhibira metabolizam rizatriptana što može značajno povišiti vrijednosti plazmatske koncentracije. Preporuča se redukcija doze. Primjena treba biti odvojena za 2 sata.

Metabolizam propranolola može biti ubrzan barbituratima, potentnim induktorima jetrenih enzima.

Istodobna primjena hidralazina povisuje razine propranolola u plazmi. Propranolol može uzrokovati povišenje koncentracija imipramina u plazmi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. ibuprofen, indometacin) mogu smanjiti hipotenzivni učinak propranolola. To može biti posebno značajno kod bolesnika s loše reguliranom hipertenzijom.

Metabolizam propranolola može biti ubrzan uz primjenu rifampicina, potentnog induktora jetrenih enzima.

Fluvoksamin inhibira oksidativni metabolizam i povisuje koncentracije propranolola u plazmi. To može rezultirati teškom tahikardijom.

Propranolol smanjuje klirens i posljedično povisuje koncentracije teofilina u plazmi.

Istodobna primjena propranolola i anestetika može pojačati hipotenzivni učinak. Anestezijolog mora biti obaviješten da bolesnik uzima beta blokator ako se prije kirurškog zahvata u općoj anesteziji ili prije primjene perifernih mišićnih relaksansa ne može prekinuti primjena propranolola.

Živčano-mišićna blokada uzrokovana perifernim mišićnim relaksansima (kao npr. suksametonij, tubokurarin) može biti pojačana zbog inhibicije beta receptora.

Kod istodobne primjene klorpromazina povećava se razina oba lijeka u plazmi. To može dovesti do pojačanog antipsihotičkog učinka klorpromazina i povećanog antihipertenzivnog učinka propranolola.

Interakcije na razini citokroma P450

Propranolol se metabolizira putem nekoliko jetrenih enzima citokroma P450 (2D6, 1A2 i 2C19). Oprez je potreban kod istodobne primjene propranolola i lijekova koji utječu na metabolizam propranolola preko enzima citokroma P450, zbog mogućih klinički značajnih interakcija, promjene učinkovitosti lijekova ili pojave toksičnih učinaka.

Moguće su interakcije s lijekovima kao što su npr. imipramin, klorpromazin, ciprofloksacin, flukonazol, cimetidin, fluoksetin, fluvoksamin, diazepam, izoniazid, ritonavir, lignokain, zolmitriptan i rizatriptan, fenitoin, fenobarbital, teofilin, kinidin, propafenon, rifampicin, varfarin, tioridazin, dihidropiridini (npr. nifedipin, nisoldipin, nikardipin, izradipin i lacidipin).

Moguće su promjene razine pojedinih lijekova u plazmi, zbog čega može biti potrebno prilagoditi doze lijekova.

Duhan

Pušenje duhana može oslabiti učinke beta blokatora, zbog toga bolesnicima treba savjetovati prestanak pušenja. Ako bolesnik nastavi s pušenjem, možda će biti potrebno povećati dozu beta blokatora ili primijeniti odgovarajući kardio-selektivni beta blokator.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni propranolola u trudnoći su ograničeni, te se štetan utjecaj na plod ne može isključiti. Propranolol prolazi kroz placentu i u krvi pupkovine postiže mjerljive ili još veće razine nego u serumu majke. Beta blokatori smanjuju placentarnu perfuziju, što može rezultirati intra-uterinom smrću fetusa, rođenjem nedonoščeta ili nedostaščeta. Opisana je mala porođajna težina, mala placenta i druge kongenitalne malformacije u djece čije su majke za vrijeme trudnoće uzimale propranolol. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Propranolol Sandoz se u trudnoći ne smije koristiti, osim ako zbog kliničkog stanja trudnice to nije neophodno potrebno.

Zbog moguće pojave bradikardije, hipotenzije, hipoglikemije i respiratorne depresije (neonatalna asfiksija) u novorođenčeta, liječenje propranololom treba prekinuti 48 do 72 sata prije predviđenog termina porođaja. Ako to nije moguće, novorođenče treba pažljivo nadzirati 48 do 72 sata nakon porođaja. U postnatalnom periodu postoji povišen rizik kardijalnih i pulmoloških komplikacija u novorođenčeta.

Dojenje

Propranolol se izlučuje u majčino mlijeko. Zato se dojiljama koje uzimaju propranolol dojenje ne preporučuje. Ako se usprkos tome odluče za dojenje, potreban je pažljiv nadzor dojenčadi radi pravovremenog prepoznavanja eventualnih znakova beta adrenergičke blokade.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Propranolol obično ne utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba upozoriti da u slučaju pojave poremećaja vida, halucinacija, mentalne konfuzije, omaglice, pospanosti ili umora ne smiju upravljati vozilima ili rukovati strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima mogu se obično pripisati farmakološkom učinku propranolola. Najčešće ozbiljne nuspojave propranolola posljedica su blokade beta adrenergičkih receptora. Najteže nuspojave koje se mogu pojaviti kod liječenja propranololom su kongestivno zatajivanje srca i bronhospazam.

Učestalost nuspojava

Nuspojave propranolola razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$) i nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Srčani poremećaji

Često: bradikardija, pogoršanje zatajivanja srca, smetnje AV provođenja, posturalna hipotenzija koja može biti povezana sa sinkopom, pogoršanje srčanoga bloka (u osjetljivih bolesnika), palpitacije
Vrlo rijetko: pojačanje napada angine pektoris

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: trombocitopenija, trombocitopenična purpura
Nepoznato: agranulocitoza

Poremećaji živčanog sustava

Često: vrtoglavica, letargija, omaglica, glavobolja, smanjena koncentracija, reverzibilna amnezija, parestezije, poremećaji koordinacije
Manje često: sindrom miastenije gravis
Vrlo rijetko: egzacerbacija miastenije gravis
Nepoznato: konvulzije povezane s hipoglikemijom

Poremećaji oka

Manje često: konjunktivitis, smanjeno suzenje
Rijetko: smetnje vida, keratokonjunktivitis

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus, naglušnost ili gubitak sluha.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Nepoznato: bronhospazam (u bolesnika s KOBP ili astmom), laringospazam, depresija disanja

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, povraćanje, abdominalni bolovi, anoreksija, flatulencija, blagi proljev, zatvor
Manje često: suha usta

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: reverzibilna alopecija
Nije poznato: kožne reakcije slične psorijazi, egzacerbacija psorijaze, akneiformne promjene na koži lica

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo rijetko: artropatija (monoartritis ili poliartritis), mišićna slabost ili grčevi u mišićima.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nije poznato: beta adrenergički blokatori, uključujući propranolol, mogu imati neželjene učinke na hemodinamiku bubrega. Oprez je neophodan kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: šećerna bolest
Nepoznato: hipoglikemija u novorođenčadi, dojenčadi, djece, starijih bolesnika, bolesnika na hemodijalizi, bolesnika koji istodobno uzimaju antidijabetičku terapiju, bolesnika koji gladuju i bolesnika s kroničnom bolešću jetre, napadaj povezan s hipoglikemijom Smetnje metabolizma lipida (povećane razine triglicerida i smanjene razine HDL kolesterola u krvi).

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: hladni cijanotični udovi, Raynaudov fenomen, egzacerbacija intermitentne klaudikacije

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor, slabost, znojenje.

Poremećaji imunološkog sustava

Često: kožne alergijske reakcije (crvenilo, eritematozni osip, pruritus, egzantem, urtikarija)
Nepoznato: anafilaktičke reakcije, povišena tjelesna temperatura s bolovima u grlu, suha usta, crvenilo lica

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko: smanjenje ili gubitak libida

Psihijatrijski poremećaji

Često: depresija, zbunjenost, halucinacije, nesanica, anksioznost, razdražljivost, katatonija, živahni snovi

Pretrage

Zabilježene su povišene razine ureje, kreatinina, aminotransferaza, alkalne fosfataze ili laktat dehidrogenaze u serumu bolesnika s teškim oblikom zatajivanja srca.

U bolesnika s hipertenzijom moguće je blago povećanje razine kalija u serumu.

Povišenje vrijednosti ANA-e (antinuklearna antitijela) zabilježeno je kod primjene beta-blokatora, no kliničko značenje nije jasno.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traže da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najčešći simptomi i znaci koji se mogu očekivati kod predoziranja su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i akutno zatajivanje srca. Mogu se javiti i poremećaji provođenja kao što su AV blok prvog ili drugog stupnja, grčevi, depresija disanja i apneja, te poremećaji svijesti. Rijetko, mogu se javiti aritmije. Razvoj kardiovaskularnih komplikacija je vjerojatniji kod istodobne primjene drugih kardioaktivnih lijekova, posebno blokatora kalcijevih kanala, digoksina, tricikličkih antidepresiva ili neuroleptika (vidjeti dio 4.5). Stariji bolesnici i oni s ishemijskom bolešću srca imaju rizik razvoja teškog kardiovaskularnog poremećaja.

Liječenje

U svakom slučaju predoziranja, liječenje propranololom treba odmah prekinuti. Bolesnika treba pažljivo nadzirati. Preporučene terapijske mjere: odmah isprazniti želudac, izazvati povraćanje (ako je od primjene lijeka prošlo kratko vrijeme) i ako je moguće, napraviti lavažu.

Bradikardija: intravenski atropin (0,25 do 1 mg). Ako nema odgovora na blokadu vagusa, može se oprezno dati izoproterenol (mogu biti potrebne velike doze). U nekim slučajevima treba ugraditi transvenski elektrostimulator srca (pacemaker).

Akutno pogoršanje zatajivanja srca: kardi tonični glikozidi i diuretici.

Hipotenzija: vazokonstriktori kao što je levarterenol ili adrenalin. Adrenalin je lijek izbora. Za liječenje depresije miokarda i hipotenzije daje se glukagon.

Bronhospazam: beta-2 adrenergički agonisti i/ili derivati teofilina.

Nadzor konvulzija: intravenski diazepam.

U slučaju akutnog predoziranja, malo je vjerojatno da bi hemodijaliza mogla ubrzati eliminaciju propranolola.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori beta-adrenergičkih receptora; Blokatori beta-receptora, neselektivni.

ATK oznaka: C07AA05

Propranolol je neselektivni blokator beta adrenergičkih receptora. Na vegetativni živčani sustav nema nikakvih drugih učinaka. U jednakoj mjeri koči beta-1 adrenergičke receptore (srčani) i beta-2 adrenergičke receptore (bronhijalni, glatki mišići krvnih žila). Nema intrinzičnu simpatikomimetičku aktivnost (ISA), tzv. stabilizirajuće djelovanje stanične membrane je umjereno do vrlo izraženo (lokalni anestetički učinak).

Propranolol je prvi sintetski blokator beta adrenergičkih receptora koji je već prije nekoliko desetljeća uveden u kliničku primjenu. Propranolol je danas još uvijek najvažniji i referentni lijek s kojim se uspoređuju svi kasnije sintetizirani lijekovi iz skupine beta adrenergičkih blokatora. Nakon što propranolol blokira mogućnost vezanja agonista za beta adrenergičke receptore, proporcionalno se smanjuje kronotropni, inotropni i vazodilatatorni učinak beta adrenergičke stimulacije.

Beta adrenergička blokada korisna je u nekim kliničkim stanjima u kojima je simpatička aktivnost prevelika ili nepoželjna i zato štetna za bolesnika. S druge strane, simpatička stimulacija životno je važna u nekim kliničkim situacijama (npr. kod bolesnika s AV blokom ili vrlo oslabljenim radom srca) i treba je održavati. Osnovna je svrha terapijske blokade beta adrenergičkih receptora smanjenje štetne simpatičke stimulacije do mjere kad nije ugrožena potrebna simpatička potpora.

Zbog beta adrenergičke blokade, propranolol povećava otpor u dišnim putovima – bronhokonstrikcija (osobito u astmatičnih bolesnika), koči glikogenolizu u skeletnim mišićima i u miokardu, koči oslobađanje slobodnih masnih kiselina i inzulina koje uzrokuje adrenergička stimulacija te povećava broj eozinofilnih granulocita u krvotoku. Propranolol povećava aktivnost maternice, osobito u žena koje nisu trudne.

Točan mehanizam antihipertenzivnog učinka propranolola nije objašnjen.

U bolesnika s anginom pectoris propranolol usporava nastajanje boli u prsima i povećava prag opterećenja.

Mehanizmi antimigrenskog i antitremorskog djelovanja propranolola nisu posve objašnjeni.

U koncentracijama koje uzrokuju blokadu beta adrenergičkih receptora propranolol ima antiaritmički učinak. Blokada receptora je, izgleda, najvažniji mehanizam antiaritmičkog učinka propranolola. Beta adrenergička blokada je važna u liječenju onih vrsta aritmija koje su uzrokovane povišenim razinama cirkulirajućih katekolamina ili povećanom osjetljivošću miokarda na katekolamine (aritmije kod feokromocitoma, hipertireoidizma, stres).

Nije posve jasno kako propranolol smanjuje smrtnost u bolesnika s kardiovaskularnom bolešću koji su preboljeli infarkt miokarda. Neki autori smatraju da je razlog njegov antiaritmički učinak.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Propranolol se brzo i u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Učinak metabolizma prvoga prolaska kroz jetru vrlo je izrazit. Apsolutna bioraspoloživost oralnog propranolola je 25 – 36%. Razine lijeka u plazmi se dosta razlikuju među ispitanicima, vjerojatno zbog različitog opsega nespecifičnog vezanja za stanice jetre. Nakon oralne primjene, propranolol se u plazmi javlja nakon približno 30 minuta, a vršne razine u plazmi postižu se nakon 60 do 90 minuta. Ako se lijek uzima nakon jela, vrijeme do postizanja vršne razine u plazmi produžuje se; pritom se razine u plazmi, u pravilu, ne snižavaju. Terapijske razine u plazmi obično su od 50 do 100 ng/ml. Razine više od 100 ng/ml uzrokuju vrlo izrazitu beta adrenergičku blokadu. Između razina u plazmi i terapijskog učinka nema čvrste korelacije.

Distribucija

Udio propranolola u cirkulaciji veznog za proteine plazme iznosi 90-95%

Biotransformacija

Od 50 do 70% oralne doze metabolizira se pri prvom prolasku kroz jetru. Propranolol se gotovo posve metabolizira u jetri. U mokraći je dokazano najmanje 8 metabolita. Glavni aktivni metabolit propranolola je 4-hidroksiprpranolol.

Eliminacija

Propranolol se eliminira gotovo isključivo metabolizmom, kinetikom prvog reda, a poluvrijeme eliminacije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže, kada je proces eliminacije zasićen, iznosi 3 do 6 sati. Mali dio nemetaboliziranog lijeka i metaboliti izlučuju se prvenstveno urinom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama, s 10 puta većim dozama propranolola od klinički preporučenih doza u ljudi, nije primijećeno embriotoksično djelovanje. Ispitivanja na životinjama nisu pokazale štetne učinke na plodnost i reprodukciju.

Nema podataka da propranolol djeluje mutageno ili kancerogeno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

boja karmin crvena (E120)
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
talk.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek se čuva na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica s 50 tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJ ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-931416030

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

02.05.1994./28.10.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.04.2021.