

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ranoprin 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Ranoprin 80 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 40 mg tai 80 mg propranololihydrokloridia  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen  
40 mg tabletti: Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti toispuolisella ristiurakuviolla, halkaisija 7,1 mm.  
80 mg tabletti: Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti toispuolisella jakouralla, halkaisija 9,1 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Angina pectoris
- Useimmat rytmihäiriöt
- Tyreotoksikoosi
- Essentiaalinen tremor
- Migreenikohtausten ennaltaehkäisy (klassinen ja ei-klassinen migreeni, cluster headache)
- Hypertensio
- Sydäninfarktin sekundääripotentio
- Hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia
- Glaukooma
- Feokromosytooma
- Portahypertensio ja tähän liittyvien ruokatorviverenvuotojen estohoito
- Digitalisintoksikaatio

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Ranoprin-tabletit otetaan suun kautta riittävän nestemäärän kanssa. Annostus tulee säätää yksilöllisesti. Annosta nostetaan asteittain hoitovasteen mukaan välttämättä bradykardiaa.

#### Annostus aikuisille:

**Angina pectoris:** Tavallinen aloitusannos 40 mg 2 - 3 kertaa vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa viikon välein vasteen mukaisesti, ylläpitoannos 120 - 240 mg/vrk.

**Hypertensio:** Aloitusannos 40 mg 2 - 3 kertaa vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa viikon välein vasteen mukaisesti, ylläpitoannos 160 - 320 mg/vrk.

**Rytmihäiriöt, tyreotoksikoosi ja hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia:** 40 mg 2 - 4 kertaa vuorokaudessa.

**Essentiaalinen tremor:** Aloitusannos 40 mg 2 - 3 kertaa vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa viikon välein vasteen mukaisesti, ylläpitoannos 80 - 160 mg/vrk.

**Migreenin estohoito:** Aikuisille ja yli 35 kg painaville lapsille ja nuorille 40 mg x 3/vrk, alle 35 kg painaville 20 mg x 3/vrk, ei alle 7-vuotiaille.

**Feokromosytooma:** Preoperatiivisesti 60 mg x 3/vrk 3 päivänä yhdessä alfasalpaahoidon kanssa. Potilaille, joita ei hoideta leikkauksella 10-20 mg x 3/vrk.

**Portahypertensio:** lepopulssia pyritään alentamaan n. 25 % ja annos sovitetaan sen mukaan. Aloitusannos on 40 mg x 2/vrk, annosta nostetaan tarvittaessa 160mg - 320 mg:aan vuorokaudessa (ks. 4.4).

**Sydäninfarktin sekundaäripreventio:** Aloitus 5 - 21 päivää akuutin sydäninfarktin jälkeen 40 mg 4 kertaa vuorokaudessa 2 - 3 vuorokauden ajan, jonka jälkeen ylläpitoannoksena annetaan 80 mg 2 kertaa vuorokaudessa.

**Glaukooma:** 40 mg kahdesti vuorokaudessa.

**Annostus lapsille:** Lapsille annostus tulisi säätää sairauden vakavuuden mukaan. Tavallinen annos alle 12-vuotiaalle lapselle on 0,25 - 0,5 mg/kg 3 - 4 kertaa vuorokaudessa.

**Annostus ikääntyneille:** Annostus tulisi säätää huolella, sillä ikääntyneillä haittavaikutusten ilmaantumisen riski on suurentunut farmakokineettisten muutosten vuoksi.

**Annostus maksan vajaatoiminnassa:** Annoksen sovittamista tulee harkita, mikäli propranololia määrätään maksan vajaatoiminnasta kärsivälle potilaalle. Suun kautta otetun propranololin hyötyosuus kasvaa maksakirroosia sairastavilla potilailla ja eliminaatio hidastuu. Maksakirroosipotilailla propranololin plasmapitoisuudet ovat keskimäärin kolminkertaisia terveisiin verrattuna..

**Annostus munuaisten vajaatoiminnassa:** Annostelun muuttaminen ei ole tarpeen.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys propranololille tai valmisteen sisältämille apuaineille
- Astma ja krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- II tai III asteen AV-katkos tai sairas sinus -oireyhtymä (jos ei ole toimivaa sydämentahdistinta)
- Prinzmetalin angina
- Bradykardia (sydämen lyöntitiheys < 50 lyöntiä/min ennen hoidon aloitusta)
- Hypotensio (systolinen paine alle 90 mmHg)
- Metabolinen asidoosi (esim. diabeettinen ketoasidoosi)
- Vaikea perifeerinen verenkiertohäiriö (esim. katkokävely tai Raynaud´n oireyhtymä)
- Kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- Kardiogeeninen shokki

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Propranololia on annettava varoen sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja varmistuttava siitä, että vajaatoiminta on adekvaatisti lääkitty sekä kompensoitu.

Propranololia on annettava varoen potilaille, joilla on I asteen AV-katkos.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta: varovainen aloitus ja annostitus, ks. 4.2.

Maksakirroosia ja portahypertensiota sairastavia potilaita hoidettaessa on varottava hepaattista enkefalopatiaa eli maksakoomaa ja annostitus on tehtävä varovasti.

Diabeetikoilta propranololi voi paitsi heikentää verensokeritasapainon hallintaa, myös peittää mataliin verensokeriarvoihin liittyviä oireita kuten takykardiaa tai vapinaa sekä pidentää hypoglykemian kestoa, ks. myös 4.5.

Propranololi voi aiheuttaa hypoglykemiaa myös muille kuin diabeetikoille: vastasyntyneille ja imeväisille, iäkkäille potilaille, hemodialyysipotilaille, paastoajille, kroonista maksasairautta sairastaville potilaille, sekä yliannostuksen yhteydessä, ks. 4.9.

Beetasalpaajahoito voi peittää hypertyreosin oireita, etenkin tykyttelyä, joten tyreotoksikoosipotilailla tulee lääkettä käyttää varoen.

Propranololi voi pahentaa *myasthenia graviksen* oireita.

Hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti etenkään *angina pectoris* -potilailta rebound-ilmiöiden kuten *angina pectoris*-oireiden pahenemisen ja sydäninfarktin riskin välttämiseksi, vaan lääkitys tulee lopettaa vähitellen (7 - 10 päivän aikana).

Propranololi voi pahentaa allergisia reaktioita ja heikentää niiden hoidossa käytettävän adrenaliinin tehoa, ks. myös 4.5.

Propranololi voi pahentaa psoriaasia tai aiheuttaa sen puhkeamisen.

Beetasalpaajat, propranololi mukaan lukien, voivat vähentää kyynelnesteen eritystä, mikä on huomioitava piilolinssin käyttäjillä.

Feokromosytoomassa propranololia saa antaa vain alfasalpaajan ohella.

Propranololia ei pidä käyttää migreeniprofylaksiaan alle 7-vuotiaille lapsille.

Beetasalpaajalääkityksen keskeyttämisen tarpeellisuudesta ennen leikkausta on olemassa ristiriitaisia tuloksia. Mikäli propranololilääkitys keskeytetään anestesiaa vaativan kirurgisen leikkauksen takia, tulee lopetus tehdä ainakin 24 tuntia ennen toimenpidettä, poikkeuksena potilaat, joilla on tyreotoksikoosi tai feokromosytooma.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Propranololin interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa voidaan jakaa beetasalpaajilla yleensä esiintyviin sekä propranololin omiin interaktioihin. Beetasalpaajien farmakokineettisillä interaktioilla ei yleensä ole kliinistä merkitystä johtuen lääkkeen plasmapitoisuuden ja terapeuttisen vaikutuksen heikosta riippuvuussuhteesta.

##### **Beetasalpaajilla yleensä esiintyvät interaktiot**

###### **Ergotamiini**

Beetasalpaajilla ja ergotalkaloideilla on synergistinen perifeeristen kudosten verenkiertoa heikentävä vaikutus.

###### **Insuliini ja sulfonyyliureat**

Propranololi saattaa voimistaa diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta tilanteissa, joissa maksan glykogeenivarastot ovat huvenneet ja glykogenolyysi heikentynyt, kuten esim. paaston aikana.

Hypoglykemian adrenergiset oireet (esim. vapina ja takykardia) voivat jäädä ilmenemättä beetasalpauksen seurauksena.

##### **Rytmihäiriölääkkeet (Ryhmä I)**

Ryhmän I rytmihäiriölääkkeillä (esim. disopyramidi) ja beetasalpaajilla on additiivisia negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia, mikä voi johtaa vakaviin hemodynaamisiin vaikutuksiin potilailla joilla on vasemman kammion vajaatoimintaa. Em. lääkeryhmien kombinointia tulee välttää myös sick sinus -oireyhtymässä sekä eteiskammiokatkoksisissa.

### **Klonidiini**

Propranololi voi potensoida kloniidiinihoidon lopettamiseen liittyvää reflektorista hypertensiota.

### **Kalsiumsalpaajat**

Kalsiumsalpaajien ja beetasalpaajien yhteiskäytössä on kuvattu eteiskammiojohtumisen ja sinusfunktion heikkenemistä, bradykardiaa sekä hypotensiota etenkin potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa. Propranololia käyttäville potilaille ei saa antaa iv-verapamiilia.

### **Tulehduskipulääkkeet (NSAID)**

Jotkut anti-inflammatoriset lääkkeaineet, kuten indometasiini ja diklofenaakki, ovat heikentäneet beetasalpaajien antihypertensiivistä tehoa.

### **Inhalaatioanesteetit (kloroformi mukaan lukien)**

Vastoin aikaisempaa käsitystä beetasalpaajalääkityksen lopettamisen riskit leikkausten ajaksi saattavat olla paljon suuremmat kuin mahdolliset inhalaatioanesteetti-interaktioista johtuvat haitalliset vaikutukset. Nykykäsityksen mukaan beetasalpaajalääkitystä ei tarvitse lopettaa ennen nukutusta, mutta hyvin suuria beetasalpaaja-annoksia voidaan joutua asteittain laskemaan. Propranololi saattaa voimistaa narkoottisten aineiden kardiodepressiivisiä vaikutuksia.

### **Adrenaliini**

Epäselektiiviset beetasalpaajat ovat aiheuttaneet yhdessä adrenaliinin kanssa annettuna (myös paikallisesti annettuna puudutteen lisänä) hypertensiota ja reflektorista bradykardiaa. Lisäksi esim. anafylaktisessa shokissa propranololia käyttävillä potilailla on esiintynyt resistenssiä adrenaliinin bronkodilatoivalle vaikutukselle.

### **Propranololin omat interaktiot**

#### **Simetidiini**

Simetidiini lisää propranololin plasmapitoisuuksia vähentämällä tämän ensikierron metaboliaa. Propranololin annosta voidaan joutua pienentämään bradykardiariskin takia.

#### **Kinidiini**

Kinidiinin ja propranololin yhteiskäytössä on raportoitu ortostaattista hypotoniaa. Kinidiini lisää propranololin plasmapitoisuuksia vähentämällä lääkkeen (CYP2D6-välitteistä) maksametaboliaa. Propranololin annosta tulee yhteiskäytössä pienentää.

#### **Propafenoni**

Propafenoni saattaa lisätä propranololin plasmapitoisuuksia vähentämällä propranololin (CYP2D6-välitteistä) maksametaboliaa. Yhdessä julkaistussa farmakokineettisessä tutkimuksessa interaktiolla oli vain heikko beetasalpausta lisäävä vaikutus.

#### **Lidokaiini**

Propranololilääkitys voi lisätä i.v. annetun lidokaiinin plasmapitoisuuksia (n. 30 %) ja voimistaa sen vaikutusta.

#### **Amiodaroni**

Amiodaronin ja propranololin yhteiskäytössä on esiintynyt sinusbradykardiaa ja muita rytmihäiriöitä. Amiodaronin pitkän puoliintumisajan (n. 50 päivää) takia yhteisvaikutusten mahdollisuus säilyy pitkän aikaa lääkityksen lopettamisen jälkeenkin.

### **Digoksiini**

Propranololi voi pahentaa digoksiinin aiheuttamaa bradykardiaa, ja aiheuttaa AV-johtumisen häiriöitä.

### **Hydralatsiini**

Propranololin plasmapitoisuudet voivat nousta, kun lääkettä annetaan yhdessä hydralatsiinin kanssa. Hydralatsiini vähentää propranololin metaboliaa.

### **Nikardipiini ja isradipiini**

Propranololikerta-annoksen hyötyosuus on kasvanut nikardipiinin (50 %) ja isradipiinin (20 %) vaikutuksesta. Nikardipiinin vaikutuksesta propranololin vaikutukset verenpaineeseen ja pulssiin ovat voimistuneet.

### **Rifampisiini**

Rifampisiini (CYP2C19 induktorina) lisää propranololin metaboliaa ja vähentää näin beetasalpaajan plasmapitoisuuksia.

### **Fentiatsiinit ja haloperidoli**

Klooripromatsiini voi vähentää propranololin metaboliaa ja vahvistaa lääkkeen vaikutuksia verenpaineeseen ja pulssiin. Propranololi voi niin ikään vähentää klooripromatsiinin ja myös tioridatsiinin metaboliaa ja lisätä näiden lääkeaineiden plasmapitoisuuksia. Propranololin ja haloperidolin yhteiskäytössä on kuvattu hypotensiota ja sydänpysähdystä.

### **Fluvoksamiini**

Fluvoksamiinilääkitys on nostanut voimakkaasti propranololin plasmapitoisuuksia vähentämällä propranololin metaboliaa.

### **Teofylliini**

Propranololi on vähentänyt teofylliinin puhdistumaa 30 - 50 %. Yhteiskäytössä tulee seurata plasman teofylliinipitoisuuksia.

### **Risatriptaani**

Propranololi hidastaa ritsatriptaanin metaboliaa voimakkaasti ja yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

### **Fenyylipropanoliamiini**

Fenyylipropanoliamiini voi aiheuttaa vaikeita paradoksaalisia hypertensiivisiä reaktioita käytettynä samanaikaisesti propranololin kanssa.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

Käytettäessä propranololia raskauden aikana tulee ottaa huomioon käytöstä sikiölle mahdollisesti aiheutuva haitta. Äidin raskaudenaikaiseen propranololilääkitykseen on liittynyt vastasyntyneen alipainoisuutta, hypoglykemiaa ja bradykardiaa. Propranololin käytöstä tulisi erityisesti pidättäytyä raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden aikana sekä käytettävä vain tarkoin harkiten viimeisen raskauskolmanneksen aikana ja synnytyksen lähellä. Propranololia erittyy äidinmaitoon mutta imeväisen saamat annokset ovat niin pieniä, ettei niillä ole kliinistä merkitystä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen aiheuttamasta verenpaineen laskusta johtuen voi haittavaikutuksina ilmetä huimausta, pyörrytystä tai väsymystä etenkin hoitoa aloitettaessa tai annosten nostamisen jälkeen. Hyvän hoitotasapainon vallitessa nämä haittavaikutukset ovat kuitenkin epätodennäköisiä. Jos edellä mainittuja haittavaikutuksia ilmenee, on autolla ajosta ja muista tarkkuutta vaativista suorituksista pidättäydyttävä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Propranololin spesifiisiin, beetasalpauksesta suoraan johtuviin haittavaikutuksiin kuuluvat mm. sydäninsuffisienssin manifestoituminen ja voimistuminen, Prinzmetal'n angina ja Raynaud'n tauti. Propranololi saattaa voimistaa hengitystieresistenssiä astmapotilailla. Samoin taipumus hypoglykemiaan saattaa propranololihoidon aikana voimistua.

Erityisesti hoidon alussa esiintyviä yleisiä haittavaikutuksia ovat väsymys, huimaus, päänsärky, unihäiriöt ja kylmydentunne raajoissa.

Harvinaisempia, epäspesifisiä haittavaikutuksia, joiden ei voida katsoa johtuvan yksinomaan beetasalpauksesta, ovat mm. gastrointestinaaliset oireet kuten pahoinvointi, oksetus ja ripuli.

Muita harvinaisia haittavaikutuksia ovat hallusinaatiot, depressio, iho-oireet ja silmien kuivuminen.

Beetasalpaajat saattavat nostaa seerumin triglyseridipitoisuuksia ja vaikuttaa myös lipoproteiinipitoisuuksiin.

Hyvin harvinaisena haittavaikutuksena saattaa ilmetä seerumin transaminaasien nousua.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

|                    |                                                   |
|--------------------|---------------------------------------------------|
| Hyvin yleinen:     | ≥1/10                                             |
| Yleinen:           | ≥1/100, <1/10                                     |
| Melko harvinainen: | ≥1/1 000, <1/100                                  |
| Harvinainen:       | ≥1/10 000, <1/1 000                               |
| Hyvin harvinainen: | <1/10 000                                         |
| Tuntematon:        | koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin |

|                               | Yleinen<br>≥1/100, <1/10                                                                      | Melko harvinainen<br>≥1/1 000, <1/100                      | Harvinainen<br>≥1/10 000, <1/1 000 | Hyvin harvinainen<br><1/10 000                                                  |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Veri ja imukudos              |                                                                                               | trombosytopenia tai purppura                               | agranulosytoosi                    |                                                                                 |
| Umpieritys                    |                                                                                               |                                                            |                                    | latentin diabeteksen puhkeaminen tai jo olemassa olevan diabeteksen paheneminen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus |                                                                                               |                                                            | hypoglykemia lapsilla              |                                                                                 |
| Psykkiset häiriöt             | unihäiriöt, painajaisunet sekavuus, hermostuneisuus, masentuneisuus                           |                                                            |                                    | alentunut libido                                                                |
| Hermosto                      | heitehuimaus, unihäiriöt, painajaisia tai hallusinaatioita voi esiintyä etenkin hoidon alussa | Myastenia graviksen kaltaiset oireet ilman lihasheikkoutta | parestesiat, pyörtymisen, huimaus  | Myastenia graviksen paheneminen                                                 |
| Silmät                        |                                                                                               | vähentynyt kyynelnesteen erityös, sidekalvontulehdus       |                                    | sarveis- ja sidekalvontulehdus, näköhäiriöt                                     |

|                                               |                                                                                                                                          |                 |                              |                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sydän                                         | verenpaineen lasku, bradykardia, pyörtyminen, sydämen tykytys, atrioventrikulaariset johtumishäiriöt, sydämen vajaatoiminnan paheneminen |                 |                              | rintakipukohtausten paheneminen, perifeerisistä verenkiertohäiriöistä johtuvien oireiden paheneminen (mukaan lukien Raynaud'n oireyhtymä ja katkokävely) |
| Verisuonisto                                  | perifeerisen verenkierron heikkeneminen                                                                                                  |                 | posturaalinen hypotensio     |                                                                                                                                                          |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      | hengästyminen                                                                                                                            |                 | bronkospasmi astmapotilailla |                                                                                                                                                          |
| Ruuansulatus-elimistö                         | pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli                                                                                                 | suun kuivuminen |                              |                                                                                                                                                          |
| Iho ja ihonalainen kudosis                    | allergiset ihoreaktiot (punoitus, kutina, eksanteema) ja hiustenlähtö                                                                    |                 |                              | beetasalpaajat voivat laukaista psoriasisksen, pahentaa psoriaasin oireita tai aiheuttaa psoriaasin kaltaista eksanteemaa                                |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 | lihasheikkous                                                                                                                            |                 |                              | pitkäaikaisen hoidon aikana artropatia (mono- ja polyartriitti)                                                                                          |
| Munuaiset ja virtsatiet                       |                                                                                                                                          |                 |                              | vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla munuaisfunktion huononeminen                                                                             |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     |                                                                                                                                          |                 |                              | impotenssi                                                                                                                                               |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | väsymys, huimaus, päänsärky, hikoilu, kylmyyden tunne raajoissa                                                                          |                 |                              |                                                                                                                                                          |

#### 4.9 Yliannostus

2 g:n kerta-annos on aiheuttanut aikuiselle vaikean intoksikaation. 2.4 g:n kerta-annos on ollut aikuiselle letaali. 400 mg:n kerta-annos on aiheuttanut 12-vuotiaalle vaikean intoksikaation mahantyhjennyksestä huolimatta. 40 mg on aiheuttanut 1-vuotiaalle kohtalaisia myrkytysoireita.

Kardiovaskulaarisina oireina voi esiintyä bradykardiaa, AV-katkosta, asystoliaa, verenpaineen voimakasta laskua, sydämen vajaatoimintaa tai kardiogeeninen sokki. Keskushermostohaittoina on ilmennyt väsyneisyyttä, tajuttomuutta, hienojakoista vapinaa, lihaskrampeja, parestesioita ja hikoilun lisääntymistä. Myös hengitysdepressiota, apneaa tai bronkospasmeja, pahoinvointia tai oksentelua, hypoglykemiaa tai hyperglykemiaa sekä hyperkalemiaa on raportoitu.

Jos yliannostuksesta on hyvin lyhyt aika, voidaan harkita mahantyhjennystä. Tämä ei kuitenkaan saa hidastaa lääkehiilen (toistuvaa) annostelua. Spesifistä antidoottia ei ole eikä dialyysihoito nopeuta propranololin eliminaatiota.

Hemodynamiikkaa, sokeritasapainoa, elektrolyyttitasapainoa ja happoemästatasapainoa on seurattava. Hoito on oireenmukaista. Bradykardiaan voi antaa atropiinia tai harkita tahdistinhoitoa. Hypotensiota voidaan hoitaa volyymiekspansiolla, adrenaliinilla tai dopamiini-infusiolla. Vaikeaa sydänlihaskasvua voidaan hoitaa glukagoni-infusiolla tai amrinonilla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epäselektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AA05.

Propranololi on epäselektiivinen, rasvaliukoinen beetasalpaaja, jolla on heikko membraaneja stabiloiva vaikutus mutta ei sympatomimeettistä ominaisvaikutusta (ISA). Propranololi on rasemaatti ja vain S-enantiomeeri on farmakologisesti aktiivinen. Propranololi estää elimistön vasteita katekoliaamiineille, kuten sydämen syketeheyden nousua fyysisen tai psyykkisen rasituksen aikana. Se heikentää sydänlihaksen kontraktiiliteettia vaikuttaen näin sekä minuuttivolyyymiin että verenpaineeseen madaltavasti. Propranololi hidastaa SA-solmuketta, hidastaen syketeheyttä. Propranololi hidastaa myös johtumista AV-solmukkeessa. Beeta<sub>2</sub>-reseptorisalpauksesta johtuen propranololi voi ahtauttaa ilmäteitä astmapotilailta ja heikentää verensokerin tasapainoa diabeetikoilta.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Suun kautta otettu propranololi imeytyy lähes täydellisesti (n. 90 %) mutta huomattavasta ensikierron metaboliasta johtuen biologinen hyötyosuus on n. 25 %. Yksilöiden välinen variaatio biologisessa hyötyosuudessa on suuri. Pitkäaikaisemmassa käytössä propranololi hidastaa omaa maksametaboliaansa heikentämällä maksan verenkiertoa ja biologinen hyötyosuus yleensä hieman kasvaa. Huippupitoisuus plasmassa ilmenee 1-2 tunnissa tabletin ottamisesta. Ruoka hidastaa, muttei vähennä imeytymistä. Propranololi sitoutuu melko voimakkaasti plasman proteiineihin (90 %) ja sen jakautumistilavuus on n. 3 l/kg. Propranololi läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Propranololia erittyy myös rintamaitoon.

Propranololi metaboloituu maksassa ja sillä on yksi farmakologisesti yhtä potentti metaboliitti, 4-hydroksipropranololi. Tämän metaboliitin vaikutusaika on kuitenkin kanta-ainetta lyhyempi. Virtsaasta on löydetty ainakin 8 metaboliittia. Otetusta annoksesta erittyy virtsaan metaboliiteina yli 90 % ja ulosteeseen alle 5%. Vähemmän kuin 0.5 % erittyy virtsaan muuttumattomana kanta-aineena. Propranololin eliminaation puoliintumisaika pitkäaikaiskäytössä on 3-6 tuntia, mutta lääkkeen verenpainetta alentava vaikutus säilyy jopa 12 tuntia.

Maksan vajaatoiminta vaikuttaa voimakkaasti propranololin biologiseen hyötyosuuteen, huippupitoisuuteen ja kokonaisaltistukseen, jotka kohoavat, sekä eliminaation puoliintumisaikaan, joka pitenee.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Propranololin akuutti oraalinen toksisuus on suhteellisen alhainen.

Kroonisissa toksisuustutkimuksissa hyvin korkeilla propranololiannoksilla (n. 1/3 LD<sub>50</sub>-annoksesta) ei 78 viikon aikana hiirillä havaittu mitään biokemiallisia, morfologisia tai hematologisia muutoksia.

Mitään viitteitä propranololin mahdollisesta mutageenisuudesta ei ole havaittu. Propranololia ei pidetä tämänhetkisen tietämyksen mukaan karsinogeenisena aineena, mutta suoritettujen eläinkokeiden perusteella sen muiden karsinogeenien vaikutusta voimistavaa vaikutusta ei voida sulkea pois, erityisesti pitkäaikaiskäytössä korkeilla annoksilla.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Maissitärkkelys,  
selluloosajauhe,  
kopovidoni,  
talkki,  
vedetön kolloidinen piidioksidi,  
magnesiumstearaatti,  
polyakrylaatti (Eudragit E 100),  
makrogoli 6000 ja  
väriaineet (titaanidioksidi E171, kinoliinikeltainen E104).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

30 ja 100 tabl. PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

40 mg: 10487

80 mg: 10488

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.8.1991/13.6.2000/26.9.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.04.2010