

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Propral 10 mg tabletti
Propral 40 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg tai 40 mg propranololihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

10 mg: valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, Ø 9 mm.

40 mg: vaaleanvihreä, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, Ø 9 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- *Angina pectoris*
- rytmihäiriöt
- tyreotoksikoosi
- feokromosytooman hoito yhdessä alfa-reseptorin salpaajan kanssa
- digitalisintoksikaatio
- migreeniprofylaksia (klassinen ja ei-klassinen migreeni, cluster headache)
- *benigni essentielli vapina*
- sydäninfarktin sekundaäripreventio
- Propral 40 mg -tabletin indikaationa em. lisäksi verenpainetauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostelu on yksilöllinen. Annosta nostetaan asteittain hoitovasteen mukaan välttämättä bradykardiaa.

Verenpainetauti

40–160 mg 2 kertaa vuorokaudessa, jos muut syyt (esim. rytmihäiriöiden hoito) eivät edellytä annoksen jakamista useampaan osaan.

Angina pectoris ja rytmihäiriöt

10–40 mg 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Sydäninfarktin sekundaäripreventio

Alkuvaiheessa 40 mg 4 kertaa vuorokaudessa 2–3 päivän ajan. Jatkohoitona 80 mg 2 kertaa

vuorokaudessa.

Feokromosytooma ja tyreotoksikoosi

10–20 mg 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Migreeniprofylaksia

20–40 mg 3 kertaa vuorokaudessa. Annoksen voi tarvittaessa kaksinkertaistaa. Hoidon kesto on tavallisesti 2–6 kuukautta.

Benigni essentielli vapina

10–40 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

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

Annostus maksan vajaatoiminnassa

Valmistetta tulisi käyttää varoen. Annoksen sovittamista tulee harkita.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Valmistetta tulisi käyttää varoen. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Rytmihäiriöt: 0,25–0,5 mg/kg 3–4 kertaa vuorokaudessa, annos tulisi säätää hoitovasteen mukaan. Korkeintaan 1 mg/kg 4 kertaa vuorokaudessa, päivän kokonaisannoksen ei tulisi ylittää 160 mg:aa vuorokaudessa.

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta riittävän nestemäärän kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- astma tai jokin muu obstruktiivinen keuhkosairaus
- kompensoimaton sydämen vajaatoiminta
- kliinisesti merkittävä bradykardia
- II tai III asteen eteiskammiokatkos
- kardiogeeninen sokki
- diabeettinen ketoasidoosi ja metabolinen asidoosi
- vaikea perifeerinen valtimoverenkierron häiriö ja Raynaud'n syndrooma
- hypotensio
- hoitamaton feokromosytooma
- sick sinus -syndrooma
- Prinzmetalin angiina.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Propranololia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Propranololihoidon yhtäkkiseen lopettamiseen voi liittyä *angina pectoris* -oireiston pahenemisen ja sydäninfarktin riski, joten *angina pectoris* -potilailla tulee lääkitys lopettaa vähitellen (7–10 päivän aikana).

Beetasalpaajahoito saattaa kätkeä hypertyreosin oireiston, joten tyreotoksikoosipotilailla tulee lääkettä käyttää varoen.

Diabeetikoilla beetasalpaus voi peittää hypoglykemian aiheuttaman adrenergisen stimulaation vaikutukset, joten lääkettä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on labiili diabetes tai taipumusta hypoglykemioihin. Propranololi voi aiheuttaa hypoglykemiaa myös muille kuin diabeetikoille, kuten esim. iäkkäille, hemodialyysipotilaille, kroonista maksasairautta sairastaville potilaille sekä yliannostuksen yhteydessä. Propranololin käyttöön yhdistetty vakava hypoglykemia on harvoin aiheuttanut kouristuksia ja/tai koomaa yksittäisillä potilailla.

Myasthenia gravis -potilaiden oireisto voi pahentua propranololilääkityksen seurauksena.

Propranololin käyttö saattaa voimistaa anafylaktista reaktiota.

Propranololi saattaa pahentaa psoriaasia tai aiheuttaa piilevän psoriaasin puhkeamisen.

Propranololilääkitykseen liittyy hepaattisen enkefalopatian lisääntynyt riski maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joilla on portahypertensio.

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

Propranololia on käytettävä varoen potilailla, joilla on I asteen eteiskammiokatkos tai latentti sydämen toiminnanvajaus. Propranololi voi heikentää perifeeristä verenkiertoa.

Tabletit sisältävät apuaineena laktoosimonohydraattia 106,34 mg (10 mg:n tabletti) tai 90 mg (40 mg:n tabletti). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Pediatriset potilaat

Propranololi voi aiheuttaa hypoglykemiaa myös muille kuin diabeetikoille, kuten esim. vastasyntyneille, imeväisille ja lapsille.

Propranololia ei pidä käyttää migreeniprofylaksiaan alle 7-vuotiaille lapsille.

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

Insuliini ja sulfonyyliureat

Propranololi saattaa voimistaa diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta tilanteissa, joissa maksan glykogeenivarastot ovat huneet 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. kinidiini, prokainamidi, disopyramidi, propafenoni, meksiletiini ja flekainidi) ja beetasalpaajilla on additiivisia negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia, mikä voi johtaa vakaviin hemodynaamisiin vaikutuksiin potilailla, joilla on vasemman kammion vajaatoimintaa. Edellä mainittujen lääkeryhmien kombinointia tulee välttää myös *sick sinus* -oireyhtymässä sekä eteiskammiokatkoksissa.

Klonidiini

Klonidiinin toisinaan aiheuttama hypertensiivinen reaktio saattaa voimistua beetasalpaajien vaikutuksesta.

Kalsiumsalpaajat

Kalsiumsalpaajien (erityisesti verapamiilin ja diltiatseemin) ja beetasalpaajien yhteiskäytössä on kuvattu eteiskammiojohtumisen ja sinus-funktion heikkenemistä, bradykardiaa sekä hypotensiota.

Alfasalpaajat

Tamsulosiinin, alfutsosiinin ja pratsosiinin (alfasalpaajia eturauhasvaivojen hoitoon) hypotensiivinen vaikutus voi korostua, jos niiden käyttö aloitetaan beetasalpaajalääkityksen rinnalla.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Jotkut anti-inflammatoriset lääkeaineet, kuten indometasiini ja diklofenaakki, ovat heikentäneet beetasalpaajien antihypertensiivistä tehoa, jos niitä käytetään säännöllisesti.

Inhalaatioanesteetit

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.

Adrenaliini

Epäselektiiviset beetasalpaajat ovat aiheuttaneet yhdessä adrenaliinin kanssa annettuna hypertensiota ja reflektorista bradykardiaa. Lisäksi esim. anafylaktisessa sokissa propranololia käyttävillä potilailla on esiintynyt resistenssiä adrenaliinin bronkodilatoivalle vaikutukselle.

Propranololin omat interaktiot

Fingolimodi

Fingolimodin ja propranololin yhteiskäyttö voi lisätä bradykardiaa, mikä voi johtaa kuolemaan. Fingolimodihoidoa ei saa aloittaa potilaille, jotka saavat beetasalpaajia. Jos yhdistelmää kuitenkin käytetään, potilasta on seurattava tarkoin hoidon alussa ainakin yön yli.

Barbituraatit

Barbituraatit ovat voimakkaita maksaentsyymien indusoreita, jotka voivat lisätä propranololin metaboliaa. Barbituraatit vähentävät beetasalpaajien vaikutuksia ja pitoisuuksia plasmassa.

Varfariini

Propranololi saattaa vähentää varfariinin puhdistumaa ja lisätä sen pitoisuutta plasmassa.

MAO:n estäjät

MAO:n estäjien (paitsi MAO-B:n estäjien) samanaikainen käyttö antihypertensiivisten aineiden kanssa saattaa vähentää antihypertensiivistä vaikutusta ja johtaa hypertensiivisiin reaktioihin.

Migreenilääkkeet

Ritsatriptaanin ja propranololin samanaikainen käyttö voi vähentää ritsatriptaanin metaboliaa ja lisätä sen plasmapitoisuutta huomattavasti. Yhteiskäytön aikana suositellaan 5 mg:n ritsatriptaaniannosta.

Propranololilla ja ergotalkaloideilla (esim. ergotamiini) on synergistinen perifeeristen kudosten verenkiertoa heikentävä vaikutus.

Klooripromatsiini

Klooripromatsiinin ja propranololin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa kummankin lääkeaineen plasmapitoisuuksien tuntuva nousua ja voimistaa klooripromatsiinin antipsykoottista ja propranololin antihypertensiivistä vaikutusta.

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.

Lidokaiini

Propranololilääkitys voi lisätä laskimoon annetun lidokaiinin plasmapitoisuuksia.

Propafenoni

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

Amiodaroni

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

Digoksiini

Propranololi voi pahentaa digoksiinin aiheuttamaa bradykardiaa.

Hydralatsiini

Propranololin plasmapitoisuudet voivat nousta, kun lääkettä annetaan yhdessä hydralatsiinin kanssa.

Hydralatsiini vähentänee 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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Naisen raskaudenaikaiseen propranololilääkitykseen on liittynyt vastasyntyneen alipainaisuuden, hypoglykemian ja hengitysvaikeuden lisääntynyt riski. Propranololin raskaudenaikaiseen käyttöön on syytä suhtautua erityistä harkintaa noudattaen.

Imetys

Propranololi erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta rintamaidon propranololipitoisuuksien aiheuttamat mahdolliset vaikutukset lapsessa ovat hyvin epätodennäköisiä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Aivan hoidon alussa voi lääkityksestä johtuen esiintyä huimausta etenkin istualta tai makuulta noustessa. Tässä vaiheessa moottoriajoneuvon kuljettamista ja muita tarkkuutta vaativia tehtäviä onkin syytä välttää. Hoidon myöhemmässä vaiheessa, hyvän hoitotasapainon vallitessa, propranololin ei tiedetä heikentävän suorituskykyä liikenteessä tai työssä.

4.8 Haittavaikutukset

Propranololin haittavaikutukset liittyvät yleensä sen farmakologiseen vaikutukseen (beetasalpaukseen).

Haittavaikutukset ovat yleisyyden mukaan luokiteltuna seuraavat:

	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$ mukaan lukien yksittäiset raportit)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, agranulosytoosi		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hypoglykemia lapsilla, hypoglykemiaan liittyvät kouristukset	Muutokset lipidimetaboliassa (muutokset veren triglyseridien ja kolesterolin pitoisuuksissa)	
Psyykkiset häiriöt	Unihäiriöt, painajaisunet		Hallusinaatiot, masennus, psykoosi, sekavuus		
Hermosto			Parestesiat, pyörtyminen, huimaus, muistinmenetys		Päänsärky
Silmät			Kuivat silmät, näköhäiriöt		Sidekalvontulehdus
Sydän	Bradykardia		Sydämen vajaatoiminnan paheneminen, AV-katkos		
Verisuonisto	Perifeerisen verenkierron heikkeneminen		Posturaalinen hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengästyminen		Bronkospasmit astmapotilailla		
Ruuansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu, ripuli			Ummetus, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos			Alopekia, ekseema, psoriaasin kaltaiset iholeesiot, psoriaasin oireiden paheneminen, purppura	Yksittäisiä liikkahikoilutapauksia on raportoitu	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökköys				
Yleisoireet	Väsymys				

ja antopaikassa todettavat haitat					
-----------------------------------	--	--	--	--	--

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tiedot ylisuurten propranololiannosten toksisuudesta ovat suhteellisen vähäisiä. 0,8–6 g propranololia (arvioitu annos) on aiheuttanut aikuisella bradykardiaa ja vakavaa hypotensiota, joka on joissain tapauksissa johtanut perifeeriseen syanoosiin. Tajuttomuutta ja kouristelua on myös esiintynyt. Muutamassa tapauksessa myrkytys on johtanut kuolemaan. Propranololimyrkytyksen hoito on pääasiassa oireenmukaista ja supportiivista. Vatsa pyritään tyhjentämään lääkkeestä huuhtelemalla ja lääkehiiltä tulee antaa. Bradykardiaan voidaan käyttää *i.v.*-atropiinia ja jos siitä ei ole apua, varoen *i.v.*-isoprenaliinia. Vaikeimmissa tapauksissa voidaan joutua turvautumaan tahdistinhoitoon. Vakavan hypotension hoitoon voidaan käyttää noradrenaliinia tai dopamiinia. Vajaatoiminnassa voidaan antaa digoksiinia ja diureettia. Myös glukagonia voidaan kokeilla sydänlihaskasvun ja hypotension hoidossa. Bronkospasmia voidaan hoitaa beeta₂-sympatomimeeteilla tai teofylliinillä sekä kouristuksia diatsepaamilla. Hemodialyysistä ei liene hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Propranololi on epäselektiivinen beetasalpaaja. Lääke estää adrenergistä stimulaatiota salpaamalla kompetitiivisesti beetareseptoreita sydänlihaksessa, keuhkoputkissa sekä verisuonten sileässä lihaksessa. Propranololilla ei ole sisäistä sympatomimeettistä aktiivisuutta. Ainoastaan *l*-isomeerilla on merkittävää beetareseptoreita salpaavaa vaikutusta. Sydänlihaksen beetasalpaus vähentää sydämen lyöntitiheyttä, rasituksen aikaansaamaa lyöntitiheyden nousua, sydänlihaksen supistuvuutta, sydämen lyöntilavuutta ja systolista ejektioaikaa. Lisäksi johtuminen sinoatriaali- ja eteiskammiosolmukkeissa hidastuu ja sydänlihaksen sähköinen automatiikka vaimenee. Propranololilla on myös kinidiinin kaltainen membraaneja stabiloiva vaikutus plasmapitoisuuksilla, jotka ylittävät beetasalpaukseen tarvittavat pitoisuudet. Em. vaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä.

Mekanismi, jolla propranololi (ja yleensä beetasalpaajat) laskee verenpainetta, ei ole vielä tarkoin tiedossa. On esitetty, että beetasalpaajien aiheuttama verenpaineen lasku välittyisi sydänlihaksen beetasalpauksen, vähentyneen keskushermoston sympatikusaktiiviteetin ja reniinin erityksen vähenemisen kautta.

Propranololin edullinen vaikutus *angina pectoriksen* hoidossa perustuu ainakin osaksi lääkkeen kykyyn vähentää sydämen hapentarvetta (ilmeisesti beetasalpausvaikutus). Propranololi näyttäisi myös parantavan hapen kulkeutumista kudoksiin lisäämällä hapen sitoutumista hemoglobiiniin

punasoluissa (ei beetasalpausvaikutus). Lisäksi lääkkeellä saattaa olla edullinen vaikutus verihitaleiden aggregaatioon, mikä ei myöskään liene beetasalpauksesta johtuvaa. Lääkkeen yhtäkkinen lopettaminen saattaa *angina pectoris*-potilailla johtaa verihitaleiden hyperaggregoitumiseen.

Propranololin migreeniprofylaksian mekanismeja ei tiedetä, mutta se saattaa johtua lääkkeen kyvystä estää vasodilataatiota. Lisäksi on todettu, että beetasalpaajat voivat estää korteksin arterioliin spasmeja.

Beetasalpaajat lisäävät erityisesti astmapotilailla ilmasteiden vastusta. Poikkijuovaisen lihaksen ja sydänlihaksen glykogenolyysi estyy, kuten myös adrenergisen stimulaation aiheuttama vapaiden rasvahappojen ja insuliinin erityys. Propranololi lisää myös veren eosinofiilien määrää. Kohdun aktiiviteetti lisääntyy, kuitenkin enemmän ei-raskailla kuin raskaana olevilla naisilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Propranololi imeytyy lähes täydellisesti suolistosta, mutta runsaan ensikierron metabolian takia lääkkeen oraalinen hyötyosuus on keskimäärin vain noin 25 %. Propranololi hidastaa omaa metaboliaansa vähentämällä maksan verenkiertoa. Yksilöllinen variaatio lääkkeenoton jälkeisissä plasmakonsentraatioissa voi olla jopa 20-kertainen. Ruoka saattaa hidastaa imeytymistä ilman, että huippupitoisuuksissa havaitaan merkittäviä muutoksia. Maksimaaliset plasmakonsentraatiot saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluessa lääkkeen nauttimisesta. Downin syndroomaa sairastavilla lapsipotilailla sekä vanhuksilla propranololin oraalinen hyötyosuus voi kasvaa. Terapeuttiset plasmakonsentraatiot vaihtelevat yleensä välillä 50–100 nanog/ml, mutta plasmakonsentraation ja terapeuttisen vaikutuksen välillä esiintyy suurta yksilöllistä variaatiota.

Propranololi jakautuu laajalti elimistöön. Lääkkeen jakautumistilavuus on noin 4,3 l/kg. Lääke läpäisee veri-aivoesteen sekä istukan. Propranololi erittyy hyvin myös rintamaitoon. Noin 90 % propranololista on sitoutuneena seerumin proteiineihin.

Oraalisesti otetun propranololin eliminaatio noudattaa ensimmäisen asteen kinetiikkaa. Propranololi metaboloituu lähes täydellisesti maksassa. 4-hydroksipropranololi on propranololin aktiivinen metaboliitti, jota muodostuu lähes yksinomaan oraalisen antotavan yhteydessä. 4-hydroksipropranololi on yhtä potentti beetasalpaaja kuin kanta-ainekin, mutta sen vaikutusaika on selvästi lyhyempi. Vain < 0,5 % propranololiannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Virtsaasta on löydetty ainakin kahdeksan propranololin metaboliittia. Joillakin näistä saattaa olla antiarytmisiä vaikutuksia ilman beetasalpausvaikutusta. Vain 1–4 % oraalista tai laskimoon annetusta propranololista erittyy muuttumattomana tai metaboliitteina ulosteeseen. Lääkkeen puhdistuma on noin $16 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$. Noin 90 % lääkkeestä erittyy virtsaan tai ulosteeseen 48 tunnin kuluessa lääkkeen otosta. Tavallisilla terapeuttisilla annoksilla eliminaation puoliintumisaika vaihtelee 3–4 tunnista 6 tuntiin, mutta lääkityksen lopettamisen jälkeen verenpainetta alentava vaikutus säilyy jopa 12 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisissa eläinkokeissa propranololilla ei ole esiintynyt karsinogeenisia ominaisuuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

10 mg -tabletti

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Liivate
Selluloosa, mikrokiteinen

Tärkkelys, esigelatinoitu
Piiksoidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

40 mg -tabletti

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Indigokarmiini (E132)
Kinoliinike lta inen (E104)
Liivate
Selluloosa, mikrokiteinen
Piiksoidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyteenimuovitölkki, 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg -tabletti: 7011
40 mg -tabletti: 7012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.2.1975
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.6.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Propral 10 mg tablett

Propral 40 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg eller 40 mg propranololhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

10 mg: vit, rund, konvex tablett med brytskåra, diameter 9 mm.

40 mg: ljusgrön, rund, konvex tablett med brytskåra, diameter 9 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- *Angina Pectoris*
- Rytmstörningar
- Tyreotoxikos
- Behandling av feokromocytom tillsammans med alfareceptorblockerare
- Digitalisintoxikation
- Migränprofylax (klassisk och icke-klassisk migrän, klusterhuvudvärk)
- *Benign essentiell* tremor
- Sekundärprevention av hjärtinfarkt
- Propral 40 mg -tablett indikeras utöver ovannämnda för hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Individuell dosering. Doseringen ökas gradvis i enlighet med terapivar och ett samtidigt undvikande av bradykardi.

Hypertoni

40–160 mg 2 gånger per dygn, om inte andra orsaker (t.ex. behandling av rytmstörningar) förutsätter ytterligare uppdelning av dosen.

Angina pectoris och rytmstörningar

10–40 mg 3–4 gånger per dygn.

Sekundärprevention av hjärtinfarkt

Under inledningsfasen 40 mg 4 gånger per dygn under 2–3 dagars tid. Efter detta, som behandlingsdos, 80 mg 2 gånger per dygn.

Feokromocytom och tyreotoxikos

10–20 mg 3–4 gånger per dygn.

Migränprofylax

20–40 mg 3 gånger per dygn. Dosen kan fördubblas vid behov. Behandlingslängden är vanligen 2 – 6 månader.

Benign essentiell tremor

10–40 mg 3 gånger per dygn.

Äldre patienter

Behandlingen kräver omsorgsfull dosjustering, eftersom risken för biverkningar på grund av farmakokinetiska förändringar är förhöjd hos äldre patienter.

Dosering i samband med nedsatt leverfunktion

Försiktighet ska iaktas vid användning av läkemedlet. Dosanpassning ska övervägas.

Dosering i samband med nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas vid användning av läkemedlet. Ingen dosjustering krävs.

Pediatrisk population

Rytinstörningar: 0,25–0,5 mg/kg 3–4 gånger per dygn, dosen ska justeras i enlighet med terapivar. Högst 1 mg/kg 4 gånger per dygn, den totala dygnsdosen ska inte överskrida 160 mg per dygn.

Administreringssätt

Tabletterna tas via munnen tillsammans med en tillräcklig mängd vätska.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Astma eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Icke-kompenserad hjärtsvikt
- Kliniskt signifikant bradykardi
- Atrioventrikulärt block av grad II eller III
- Kardiogen chock
- Diabetisk ketoacidosis och metabol acidosis
- Svår perifer cirkulationsstörning och Raynauds syndrom
- Hypotoni
- Obehandlad feokromocytom
- Sjuka sinus-syndrom
- Prinzmetals angina.

4.4 Varningar och försiktighet

Propranolol ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Plötslig utsättning av propranololbehandling kan förknippas med förvärrade symtom på *angina pectoris* och risk för hjärtinfarkt, och därför ska behandlingen hos *angina pectoris*-patienter sättas ut gradvis under en period på 7 – 10 dagar.

Behandling med betablockerande medel kan dölja symtom på hypertyreos och därför ska läkemedlet användas med försiktighet hos patienter med tyreotoxikos.

Hos diabetiker kan betablockerare dölja tecken på adrenerg stimulation orsakad av hypoglykemi och därför ska läkemedlet användas med försiktighet till patienter med labil diabetes eller benägenhet för hypoglykemi. Propranolol kan även orsaka hypoglykemi hos andra än diabetiker som t.ex. äldre patienter, hemodialyspatienter, patienter med kronisk leversjukdom samt i samband med överdosering. Allvarlig hypoglykemi i samband med propranolol har i sällsynta fall orsakat spasmer och/eller koma hos enstaka patienter.

Propranolol kan förvärra symtomen vid *myasthenia gravis*.

Användning av propranolol kan förstärka anafylaktiska reaktioner.

Propranolol kan förvärra symtomen på psoriasis eller orsaka uppkomst av psoriasis.

Propranololbehandling är förknippad med en ökad risk för hepatisk encefalopati hos patienter med nedsatt leverfunktion i samband med portahypertension.

Resultaten gällande behovet av ett avbrytande av eventuell betablockerande behandling inför kirurgiska ingrepp är kontroversiella. Om propranololbehandling avbryts inför ett kirurgiskt ingrepp som kräver anestesi, ska behandlingen avbrytas åtminstone 24 timmar före ingreppet. Undantag utgörs av patienter med tyreotoxikos eller feokromocytom.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med atrioventrikulärt block av grad I eller latent hjärtsvikt. Propranolol kan försvaga den perifera cirkulationen.

Tabletterna innehåller hjälpämnet laktosmonohydrat 106,34 mg (10 mg tablett) eller 90 mg (40 mg tablett). Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktos-intolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Pediatrik population

Propranolol kan även orsaka hypoglykemi hos icke-diabetiker, som t.ex. nyfödda, spädbarn och barn.

Propranolol ska inte användas som migränprofylax hos barn under 7 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionerna med andra läkemedel kan delas upp i allmänna interaktioner som gäller betablockerande medel som grupp, samt i interaktioner som specifikt gäller för propranolol. Farmakokinetiska interaktioner är i allmänhet inte av klinisk betydelse för en behandling med betablockerande medel på grund av det svaga sambandet mellan koncentration i plasma och terapeutisk effekt.

Interaktioner som förekommer med betablockerande medel överlag

Insulin och sulfonylurea

Propranolol kan förstärka den hypoglykemiska effekten av diabetesläkemedel i situationer där glykogenreserverna i levern minskat och glykogenolysen försvagats, som t.ex. vid fasta. Adrenergiska symtom på hypoglykemi (t.ex. tremor och takykardi) kan döljas till följd av den betablockerande effekten.

Antiarytmika (klass I)

Antiarytmika av klass I (t.ex. kinidin, prokainamid, disopyramid, propafenon, mexiletin och flekainid) och betablockerare har additiva negativa inotropa effekter, vilket kan leda till allvarliga hemodynamiska reaktioner hos patienter med nedsatt funktion i hjärtats vänstra kammare. En kombination av ovannämnda läkemedelsgrupper ska också undvikas i samband med sjuka sinussyndromet och atrioventrikulärt block.

Klonidin

Betablockerare kan förstärka effekten av hypertensiva reaktioner orsakade av klonidin.

Kalciumantagonister

Försvagad atrioventrikulär överledning och sinusfunktion, bradykardi och hypotoni har beskrivits i samband med samtidig användning av kalciumantagonister (speciellt verapamil och diltiazem) och betablockerare.

Alfablockerare

Den hypotensiva effekten av tamsulosin, alfuzosin och prazosin (alfablockerare vid behandling av prostatasvår) kan framhävas om de används samtidigt med betablockerare.

Antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

Vissa NSAID-läkemedel, inklusive indometacin och diklofenak, har försvagat den antihypertensiva effekten hos betablockerare om dessa används samtidigt regelbundet.

Inhalationsanestetika

Tvärt emot tidigare uppfattning, kan riskerna med ett avbrytande av betablockerande behandling inför en operation till och med vara betydligt större än de negativa effekter som möjligen kan orsakas av interaktioner med inhalationsanestetika. Enligt nuvarande uppfattning behöver en betablockerande behandling inte avbrytas före anestesi, men vid användning av mycket stora doser betablockerande medel kan det föreligga ett behov av att gradvis minska dosen.

Adrenalin

Icke-selektiva betablockerare har i kombination med adrenalin orsakat hypertoni och reflektorisk bradykardi. Vid t.ex. anafylaktisk chock har dessutom resistens mot den bronkdilaterande effekten hos adrenalin förekommit hos patienter som behandlats med propranolol.

Interaktioner uttryckligen med propranolol

Fingolimod

Samtidig användning av fingolimod och propranolol kan förstärka effekter av bradykardi vilket kan ha en dödlig utgång. Behandling med fingolimod ska inte initieras hos patienter som får betablockerare. Vid kombination rekommenderas lämplig övervakning av behandlingsstart, åtminstone över natten.

Barbiturater

Barbiturater är potenta inducerare av leverenzymerna som kan öka metaboliseringen av propranolol. Barbiturater reducerar effekter och plasmakoncentrationer av betablockerare.

Warfarin

Propranolol kan orsaka en sänkning av clearance och en ökning av koncentrationer av warfarin i plasma.

MAO-hämmare

Samtidig användning av MAO-hämmare (förutom MAO-B-hämmare) och antihypertensiva medel kan minska den antihypertensiva effekten och leda till hypertensiva reaktioner.

Läkemedel mot migrän

Vid samtidig användning av rizatriptan och propranolol kan metaboliseringen av rizatriptan minskas och dess koncentration i plasma öka märkbart. En dos av 5 mg rizatriptan rekommenderas vid kombinationsbehandling.

Propranolol och ergotalkaloider (t.ex. ergotamin) har en synergistisk försvagande effekt på den perifera blodcirkulationen.

Klorpromazin

Samtidig användning av klorpromazin och propranolol kan leda till ökade koncentrationer i plasma av bägge läkemedel och förstärka de antipsykotiska effekterna av klorpromazin och de antihypertensiva effekterna av propranolol.

Cimetidin

Cimetidin ökar koncentrationen av propranolol i plasma genom att minska dess första passage-metabolism. En minskning av propranololdosen kan vara nödvändig p.g.a. risken för bradykardi.

Kinidin

Ortostatisk hypotoni har rapporterats vid samtidig användning av kinidin och propranolol. Kinidin ökar koncentrationen av propranolol i plasma genom att minska dess levermetabolism (via CYP2D6). Propranololdosen ska minskas vid samtidig användning.

Lidokain

Propranololbehandling kan öka koncentrationen av intravenöst administrerat lidokain i plasma.

Propafenon

Propafenon kan öka koncentrationen av propranolol i plasma genom att minska levermetabolismen av propranolol (via CYP2D6). I en publicerad farmakokinetisk studie hade denna interaktion endast en svagt ökande inverkan på betablockaden.

Amiodaron

Sinusbradykardi och andra rytmstörningar har förekommit vid samtidig användning av amiodaron och propranolol. På grund av den långa halveringstiden för amiodaron (ca 50 dygn) bibehålls risken för interaktioner ännu en lång tid efter avslutad behandling.

Digoxin

Propranolol kan förvärra den bradykardi som digoxin orsakar.

Hydralazin

Koncentrationer av propranolol i plasma kan stiga om läkemedlet administreras tillsammans med hydralazin. Hydralazin antas minska metabolismen av propranolol.

Nikardipin och isradipin

Biotillgängligheten för en singeldos propranolol har ökat genom påverkan av nikardipin (50 %) och isradipin (20 %). Nikardipin har ökat propranolols effekter på blodtryck och puls.

Rifampisin

Rifampisin (induktor av CYP2C19) ökar metabolismen av propranolol och sänker därmed koncentrationen av betablockerare i plasma.

Fentiaziner och haloperidol

Klorpromazin kan minska metabolismen av propranolol och förstärka dess effekter på blodtryck och puls. Propranolol kan också minska metabolismen av klorpromazin och tioridazin, och därmed öka koncentrationen av dessa läkemedel i plasma. Hypotoni och hjärtstopp har rapporterats vid samtidig användning av propranolol och haloperidol.

Fluvoxamin

Fluvoxamin har kraftigt ökat koncentrationen av propranolol i plasma genom att minska metabolismen av propranolol.

Teofyllin

Propranolol har minskat clearance för teofyllin med 30–50 %. Vid samtidig användning ska koncentrationen av teofyllin i plasma följas upp.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Låg födelsevikt, hypoglykemi och risk för ökad andningssvårighet hos nyfödda har förknippats med användning av propranolol under graviditet. Användning av propranolol under graviditet ska övervägas med särskild försiktighet.

Amning

Propranolol utsöndras i bröstmjolk, men potentiella effekter av koncentrationer av propranolol i bröstmjolk hos barn är mycket osannolika.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alldeles i början av läkemedelsbehandlingen kan det förekomma svindel, speciellt då man reser sig från sittande eller liggande ställning. I detta skede ska man undvika att köra motorfordon och att utföra annat precisionskrävande arbete. I ett senare skede, då läkemedelsbehandlingen är i god balans, borde propranolol inte påverka prestationsförmågan i trafiken eller i arbetet.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna av propranolol är oftast relaterade till dess farmakologiska effekt (betablockaden).

Biverkningarna har klassificerats på basen av förekomst enligt följande:

	Vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$ inklusive enstaka fall)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsysteme t			Trombocytopen i, agranulocytos		
Metabolism och nutrition			Hypoglykemi hos barn, kramper förknippade med hypoglykemi	Förändringar i lipidmetabolisme n (förändringar i koncentrationen av triglycerider och kolesterol i blodet)	
Psykiska störningar	Sömn- störningar, mardrömmar		Hallucinationer , depression, psykos, förvirring		
Centrala och perifera nervsysteme t			Parestesier, svimning, yrsel, minnesförlust		Huvudvärk
Ogon			Torra ögon, synstörningar		Bindhinne- inflammation
Hjärtat	Bradykardi		Försämring av hjärtsvikt, AV- block		
Blodkärl	Försvagad perifer cirkulation		Postural hypotoni		
Andningsvä gar, bröstkorg och mediastinu m	Andfåddhet		Bronkospasmer hos astmapatienter		
Magtarmkan alen		Illamående, kräkningar, diarré			Förstoppning, muntorrhet

Hud och subkutan vävnad			Alopeci, eksem, psoriasisliknande hudutslag, förvärrande av psoriasis, purpura	Enstaka fall av hyperhydros har rapporterats	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet				
Allmänna symptom och/ eller symptom vid administreringsstället	Trötthet				

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Data om toxicitet för överdoser av propranolol är relativt begränsade. Propranololdoser på 0,8–6 g (uppskattad dos) har hos vuxna orsakat bradykardi och allvarlig hypotoni som i vissa fall har lett till perifer cyanos. Även medvetslöshet och kramper har förekommit. I några fall har intoxicationen haft en dödlig utgång. Behandling av propranololintoxikation är huvudsakligen symtomatisk och supportiv. Målet är att tömma magen på läkemedel genom sköljning, och aktivt kol ska ges. Till behandling av bradykardin kan *i.v.*-atropin ges och om det inte hjälper, *i.v.*-isoprenalin med försiktighet. Vid svåra fall kan behandling med pacemaker vara nödvändig. Noradrenalin och dopamin kan användas vid behandling av allvarlig hypotoni. Digoxin och diuretika kan användas vid svikt. Även glukagon kan prövas vid behandling av hjärtmuskelförslamning och hypotoni. Bronkospasm kan behandlas med beta₂-sympatomimetika eller teofyllin och kramper med diazepam. Hemodialys antas inte vara till nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerare, icke-selektiva beta-receptorblockerare, ATC-kod: C07AA05.

Propranolol är en icke-selektiv beta-receptorblockerare. Läkemedlet hämmar adrenerg stimulation genom att kompetitivt hämma betareceptorer i hjärtmuskulatur, bronker och blodkärlens glatta muskulatur. Propranolol har ingen inre sympatomimetisk aktivitet. Endast l-isomeren har en betydande betablockerande effekt. Betablockad i hjärtmuskeln sänker hjärtfrekvensen och minskar ansträngningsinducerad ökning i hjärtfrekvensen. Det minskar också hjärtmuskeln kontraktilitet, hjärtats slagvolym och systoliska ejectionstiden. Ytterligare bromsas ledning i sinoatrial- och

atrioventrikulärknutan och den elektriska automatiken i hjärtmuskeln dämpas. Propranolol har även en kinidinliknande membranstabiliserande effekt vid plasmakoncentrationer som överstiger koncentrationer som krävs för betablockad. Den kliniska betydelsen för ovannämnd effekt är oklar.

Mekanismen för hur propranolol (och betablockerare i allmänhet) sänker blodtrycket är ännu inte känd. Det har förslagits att minskning av blodtrycket orsakat av betablockerare förmedlas genom betablockad i hjärtmuskel, minskad aktivitet i sympatiska nervsystemet och minskad reninsekretion.

Den gynnsamma effekten av propranolol vid behandling av *angina pectoris* torde basera sig åtminstone delvis på läkemedlets förmåga att minska hjärtats syrebehov (tydlig effekt av betablockaden). Propranolol verkar även förbättra syrets passage i vävnader genom att öka bindning av syre i hemoglobinet röda blodkroppar (inte effekt av betablockaden). Ytterligare kan läkemedlet ha en gynnsam effekt på trombocytaggregationen, vilket inte heller antas bero på betablockaden. Plötslig utsättning av läkemedlet kan leda till hyperaggregation av trombocyter hos *angina pectoris*-patienter.

Mekanismen bakom den profylaktiska behandlingen av migrän hos propranolol är inte känd, men kan bero på läkemedlets förmåga att hämma vasodilatation. Dessutom har det konstaterats att betablockerare kan hämma spasmer av cortex arterioler.

Betablockerare ökar motståndet i luftvägar, speciellt hos astmapatienter. Den tvärstrimmiga muskulaturen och hjärtmuskulens glykogenolys hämmas, likaså sekretion av fria fettsyror och insulin till följd av adrenerg stimulation. Propranolol ökar även mängden eosinofiler i blodet. Aktiviteten i livmodern ökar, dock mer hos icke-gravida kvinnor jämfört med gravida kvinnor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Propranolol absorberas nästan fullständigt från tarmen, men på grund av riklig första passage-metabolism är läkemedlets orala biotillgänglighet i genomsnitt bara cirka 25 %. Propranolol fördröjer sin egen metabolism genom en dämpning av blodcirkulationen i levern. Den individuella variationen i koncentrationer i plasma efter administrering av läkemedlet kan vara upp till 20-faldig. Mat kan göra absorptionen långsammare utan betydande förändringar i toppkoncentrationer. Maximal koncentration i plasma uppträder inom 1–2 timmar efter intag av läkemedlet. Biotillgängligheten efter peroral tillförsel av propranolol kan öka hos barnpatienter med Downs syndrom och äldre patienter. Vanligtvis varierar de terapeutiska plasmakoncentrationerna mellan 50 och 100 nanog/ml, men mellan plasmakoncentrationen och terapeutiska effekten förekommer det stor individuell variation.

Propranolol distribueras i stor utsträckning i kroppen. Dess distributionsvolym är ungefär 4,3 l/kg. Läkemedlet passerar blodhjärnbarriären och placenta. Propranolol utsöndras även bra i bröstmjolk. Cirka 90 % av propranolol är bundet till proteiner i serum.

Eliminering av peroral tillförsel av propranolol följer första ordningens kinetik. Propranolol metaboliseras nästan fullständigt i levern. 4-hydroxypropranolol är den aktiva metaboliten av propranolol, som nästan enbart bildas i samband med oral administrering. 4-hydroxypropranolol är lika potent som originalsubstansen, men dess verkningstid är märkbart kortare. Mindre än 0,5 % av propranololdosen utsöndras oförändrad i urin. Åtminstone åtta metaboliter av propranolol har hittats i urin. Vissa av dessa kan ha antiarytmiska effekter utan betablockadeffekt. Endast 1–4 % av oralt eller intravenöst administrerat propranolol utsöndras i oförändrad form eller som metaboliter i avföring. Läkemedlets clearance är cirka $16 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$. Cirka 90 % av läkemedlet utsöndras i urin eller avföring inom 48 timmar efter intag. Vid normal terapeutisk dos varierar halveringstiden för elimineringen från 3–4 timmar till 6 timmar, men den blodtryckssänkande effekten kvarstår i upp till 12 timmar efter utsättning av behandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Propranolol har inte visat sig ha karcinogena egenskaper i långvariga djurstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

10 mg -tablett

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Gelatin
Cellulosa, mikrokristallin
Stärkelse, pregelatiniserad
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

40 mg -tablett

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Indigokarmin (E132)
Kinolingult (E104)
Gelatin
Cellulosa, mikrokristallin
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyetenplastburk, 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg -tablett: 7011

40 mg -tablett: 7012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.2.1975

Datum för den senaste förnyelsen: 6.6.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.7.2020