

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Propranolol Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Propranolol Accord 40 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Propranolol Accord 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Propranolol Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi tabletti sisältää 10 mg propranololihydrokloridia.  
Sisältää myös 33,40 mg laktoosimonohydraattia.

Propranolol Accord 40 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi tabletti sisältää 40 mg propranololihydrokloridia.  
Sisältää myös 133,60 mg laktoosimonohydraattia.

Propranolol Accord 80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi tabletti sisältää 80 mg propranololihydrokloridia.  
Sisältää myös 267,20 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

10 mg: valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus "AI" ja toisella puolella on jakouurre.  
Tabletin halkaisija on 5,5 mm.

40 mg: valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus "AL" ja toisella puolella on jakouurre.  
Tabletin halkaisija on 9,0 mm.

80 mg: valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus "AM" ja toisella puolella on jakouurre.  
Tabletin halkaisija on 11,5 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

- Angina pectoris
- Hypertensio
- Sydäninfarktin uusiutumisen pitkäaikainen estohoito akuutista sydäninfarktista toipumisen jälkeen

- Hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia
- Essentiaalinen vapina
- Supraventrikulaariset rytmihäiriöt
- Ventrikulaariset rytmihäiriöt
- Hypertyreoosi ja tyreotoksikoosi
- Feokromosytooma (alfasalpaajan kanssa)
- Migreeni
- Ruuansulatuskanavan yläosassa olevan verenvuodon estohoito potilailla, joilla on portahypertensio ja ruokatorven laskimonlaajentumia

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Aikuiset:

#### **Hypertensio**

Alussa käytetään 40 mg 2-3 kertaa vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa viikoittain 80 mg:lla/vrk hoitovasteen mukaisesti. Normaali annosalue on 160-320 mg/vrk. Verenpainetta voidaan alentaa lisää käyttämällä samanaikaisesti diureetteja tai muita verenpainetta alentavia lääkeaineita.

#### **Angina pectoris, migreeni ja essentiaalinen vapina**

Aloituseros on 40 mg 2-3 kertaa vuorokaudessa. Annosta nostetaan saman verran viikoittain potilaan hoitovasteen mukaisesti. Riittävä vaste migreeniin saavutetaan yleensä annosvälillä 80-160 mg/vrk ja angina pectoriksessa ja essentiaalisissa vapinassa annosvälillä 120-240 mg/vrk.

#### **Rytmihäiriöt, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia ja tyreotoksikoosi**

Useimmilla potilailla saadaan hoitovaste 3-4 kertaa vuorokaudessa käytettävällä 10-40 mg:n annoksella.

#### **Sydäninfarktin jälkeen**

Hoidon tulisi alkaa 5-21 päivää sydäninfarktin jälkeen aloitusannoksella 40 mg neljä kertaa vuorokaudessa 2-3 vuorokauden ajan. Hoitomyöntyvyyden parantamiseksi kokonaisvuorokausiannos voidaan antaa kahtena 80 mg:n annoksena.

#### **Hypertyreoosi**

Annos määritetään kliinisen hoitovasteen mukaan.

#### **Portahypertensio**

Annos titrataan niin, että saavutetaan 25 %:n lasku leposykkeessä. Aloitusannos on 40 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annosta nostetaan 80 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa sydämen sykevasteen mukaan. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa vähitellen korkeintaan 160 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa.

#### **Feokromosytooma**

(käytetään ainoastaan alfareseptorinsalpaajan kanssa)

Suosittelava annos ennen leikkausta: 60 mg vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan. Pahanlaatuiset, leikkaukseen soveltumattomat tapaukset: 30 mg vuorokaudessa.

#### **Maksan vajaatoiminta:**

Propranololin hyötyosuus saattaa lisääntyä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, joten annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Potilailla, joilla on vakava maksasairaus (esim. kirroosi), pieni aloitusannos on suositeltavaa (korkeintaan 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa), ja hoitovastetta on

seurattava tarkoin (esim. vaikutukset sydämen sykkeeseen).

### **Munuaisten vajaatoiminta:**

Propranololin pitoisuus saattaa lisääntyä potilailla, joilla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat hemodialyysihoitoa. Varovaisuutta on syytä noudattaa hoitoa aloitettaessa ja aloitusannosta valittaessa.

Muiden beetasalpaajien tavoin valmisteen käyttöä ei saa lopettaa äkillisesti. Annostus on lopetettava vähitellen 7 – 14 vuorokauden kuluessa. Propranololi on joko korvattava toisen beetasalpaajan vastaavalla annoksella tai sen käyttö on lopettava vähitellen. Potilaita on seurattava lopettamisen aikana erityisesti sellaisia, joilla on iskeeminen sydänsairaus. Beetasalpaajan lopettamisen yhteydessä on tehtävä riski-/hyötyarviointi kullekin potilaalle.

### **Iäkkäät**

Iän ja veressä olevien pitoisuuksien välistä yhteyttä koskeva näyttö on ristiriistaista. Propranololia tulee käyttää varoen ikääntyneiden henkilöiden hoidossa. On ehdotettu, että hoito aloitetaan pienimmällä annoksella. Ihanteellinen annos määritetään potilaskohtaisesti kliinisen hoitovasteen mukaan.

### **Pediatriset potilaat**

#### **Rytmihäiriöt**

Annos määritetään potilaan sydänstatuksen ja hoitoa vaativien olosuhteiden mukaan. Annos määritetään potilaskohtaisesti seuraavan ohjeen mukaan: Lapset ja nuoret: 0,25-0,5 mg/kg 3-4 kertaa vuorokaudessa. Annosta muutetaan kliinisen hoitovasteen mukaan.

#### **Migreeni**

Suun kautta: Alle 12-vuotiaat: 20 mg 2-3 kertaa vuorokaudessa. Yli 12-vuotiaat: Aikuisten annos.

#### **Antotapa**

Suun kautta

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Sydämen dekompensointi, jota ei ole hoidettu asianmukaisesti
- Sairas sinus -oireyhtymä/sinus-eteiskatko.
- Aiemmat bronkospasmit, astma tai keuhkohtaumatauti.
- Metabolinen asidoosi.
- Toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiokatko.
- Potilaat, joilla on taipumusta hypoglykemiaan, esim. pitkäaikaisen paaston tai rajoittuneen vastasäätelyn reservin vuoksi.
- Kardiogeeninen sokki.
- Hoitamaton feokromosytooma.
- Vaikea bradykardia.
- Vaikea hypotensio.
- Vaikea ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriö.
- Prinzmetalin angina.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Propranololi, kuten muutkin beetasalpaajat:

- Vaikka sen käyttö onkin vasta-aiheista hallitsemattomassa sydämen vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.3), sitä voidaan käyttää potilaille, joiden sydämen vajaatoiminnan oireet ovat hallinnassa. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan sydänreservi on heikko.
- Sitä ei pidä käyttää yhdessä sellaisten kalsiumin estäjien kanssa, joilla on negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia (esim. verapamiili, diltiatseemi), sillä se voi pahentaa näitä vaikutuksia erityisesti potilailla, joilla on kammion vajaatoiminta ja/tai sinuspysähdys tai eteiskammiosolmukkeen johtoratajärjestelmän häiriöitä. Tästä saattaa olla seurauksena vaikea hypotensio, bradykardia ja sydämen vajaatoiminta. Beetasalpaajaa tai kalsiumin estäjää ei saa antaa laskimoon 48 tunnin kuluessa jommankumman lopettamisesta.
- Vaikka sen käyttö onkin vasta-aiheista vaikean ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriön hoidossa (ks. kohta 4.3), se voi myös pahentaa vähemmän vaikeaa ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriötä.
- Varovaisuutta on noudatettava, jos sitä annetaan potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos, koska sillä on negatiivinen vaikutus johtumisaikaan.
- Se voi estää/muuttaa hypoglykemian (etenkin takykardian) oireita. Propranololi saattaa joskus aiheuttaa hypoglykemiaa myös muilla kuin diabeetikoille, esimerkiksi vastasyntyneille, imeväisikäisille, lapsille, iäkkäille, hemodialyysihoitoa saaville potilaille sekä potilaille, joilla on krooninen maksasairaus tai potilaille, jotka ovat pitkään paastolla tai jotka ovat ottaneet yliannostuksen. Propranololin aiheuttamaan vaikeaan hypoglykemiaan on harvoin liittynyt kouristuskohtauksia ja/tai kooma joillakin harvoilla potilailla. Varovaisuutta on noudatettava, jos diabetespotilaille annetaan samanaikaisesti propranololia ja verensokeria alentavaa lääkitystä. Propranololi voi pidentää insuliinin verensokeria alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).
- Se voi peittää tyreotoksikoosin oireet.
- Sitä ei pidä käyttää hoitamattomassa feokromosytoomassa. Feokromosytoomapotilaille voidaan kuitenkin antaa samanaikaisesti alfasalpaajaa.
- Se hidastaa sydämensykettä sen farmakologisen vaikutuksen takia. Annosta voidaan pienentää, jos jossain harvinaisissa tapauksissa hoitoa saavalle potilaalle kehittyi oireita, jotka johtuvat hitaasta sydämensykkeestä.
- Se saattaa aiheuttaa aiempaa voimakkaamman reaktion useille allergeeneille, kun niitä annetaan potilaille, joilla on aiemmin ollut anafylaktinen reaktio kyseisille allergeeneille. Näillä potilailla allergisten reaktioiden hoitoon käytetty normaali adrenaliiniannos ei saata tehota.

Beetasalpaajien käytön äkillistä lopettamista on vältettävä. Annosta on pienennettävä vähitellen 7-14 vuorokauden aikana. Potilaita on seurattava lopetuksen aikana, etenkin niitä potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus.

Kun potilas on menossa leikkaukseen ja tehdään päätöstä beetasalpaajahoidon keskeyttämisestä, tämä tulee tehdä vähintään 48 tuntia ennen toimenpidettä. Beetasalpaajien lopettamisen riski-hyötysuhde on arvioitava potilaskohtaisesti.

Koska puoliintumisaika voi olla pidentynyt potilailla, joilla on merkittävä maksan tai munuaisten vajaatoiminta, varovaisuutta on noudatettava hoidon aloituksessa ja aloitusannoksen valinnassa.

Propranololia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on dekompensoitunut maksakirroosi (ks. kohta 4.2). Portahypertensiota sairastavilla potilailla maksan toiminta saattaa heiketä ja heille saattaa kehittyä hepaattinen enkefalopatia. On raportoitu, että propranololihoito saattaa lisätä hepaattisen enkefalopatian kehittymisen riskiä (ks. kohta 4.2).

Kroonista keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla epäselektiiviset beetasalpaajat saattavat pahentaa keuhkohtaumatautia. Siksi propranololia ei pidä käyttää näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Bronkospasmi voidaan yleensä korjata beeta2-agonistisilla bronkodilataattoreilla kuten salbutamolilla. Beeta-bronkodilataattorien suuret annokset saattavat olla tarpeen propranololin aiheuttaman beetasalpauksen korjaamiseksi ja annos on säädettävä kliinisen vasteen mukaan. On harkittava antoa sekä laskimoon että inhalaation kautta. Aminofylliinin antoa laskimoon ja/tai ipratropiumin käyttöä (sumuttimen avulla) voidaan myös harkita. Glukagonin (1–2 mg laskimoon) on myös ilmoitettu aikaansaavan keuhkoputkia laajentavan vaikutuksen astmapotilaille. Happea tai keinotekoista ventilaatiota saatetaan tarvita vaikeissa tapauksissa.

Yksittäisiä tapauksia, joissa on esiintynyt myasthenia graviksen tapaista oireyhtymää tai myasthenia graviksen oireiden pahenemista, on raportoitu propranololia käyttäneiltä potilailta.

#### *Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin:*

Propranololin on raportoitu haittaavan seerumin bilirubiinin arviointia diatsomenetelmällä sekä katekoliaamiinin määrittystä fluoresenssimenetelmällä.

#### *Laktoosi:*

Tämä lääke sisältää laktoosia. Harvinaisia perinnöllisiä sairauksia kuten galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktasiinipuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

### *Seuraavia yhdistelmiä ei suositella*

Beetasalpaajien yhdistäminen kalsiumsalpaajiin, joilla on negatiivinen inotrooppinen vaikutus (kuten verapamiililla ja diltiatseemilla), saattaa johtaa näiden vaikutusten pahenemiseen erityisesti potilailla, joilla on heikentynyt kammion toiminta ja/tai sinoatriaalisia tai atrioventrikulaarisia johtumishäiriöitä. Tuloksena saattaa olla vaikea hypotensio ja bradykardia. Samanaikaista käyttöä propranololin kanssa on vältettävä, erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen dekompensointi.

Sympatomimeettien esim. adrenaliinin samanaikainen käyttö saattaa estää beetasalpaajien vaikutuksen. Varovaisuutta on noudatettava, kun adrenaliinia sisältäviä valmisteita annetaan parenteraalisesti beetasalpaajia käyttäville potilaille, sillä harvinaisissa tapauksissa seurauksena voi olla vasokonstriktio, hypertensio ja bradykardia.

#### *Beeta-agonistiset bronkodilataattorit:*

Ei-kardioselektiiviset beetasalpaajat ehkäisevät beeta-agonistibronkodilataattorien vaikutuksia ja siksi propranololi on vasta-aiheista astmapotilaille (ks. kohta 4.3).

#### *Fingolimodi:*

Bradykardia voi lisääntyä, mikä voi johtaa kuolemaan. Fingolimodihoitoa ei saa aloittaa potilaille, jotka saavat beetasalpaajia. Jos yhdistelmää kuitenkin käytetään, potilasta on seurattava tarkoin hoidon alussa.

ainakin yön yli.

#### Barbituraatit:

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

#### Propafenoni:

Propranololin pitoisuus plasmassa voi lisääntyä 100 %:lla propafenonin vaikutuksesta. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että propranololi metaboloituu osittain saman entsyymin (CYP2D6) välityksellä kuin propafenoni. Tätä yhdistelmää ei suositella, sillä propafenonilla on negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia.

#### Varfariini:

Propranololi saattaa vähentää puhdistumaa ja lisätä plasman varfariinipitoisuutta.

#### MAO:n estäjät:

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

#### Glykosidit:

Digitalisglykosidit yhdessä beetasalpaajien kanssa saattavat lisätä eteiskammion johtumisaikaa.

Seuraavia yhdistelmiä on käytettävä varoen, annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

#### Amiodaroni:

Muutamat raportit viittaavat siihen, että samanaikaisesti propranololilla ja amiodaronilla hoidetuilla potilailla voi esiintyä vaikeaa sinusbradykardiaa. Amiodaronin puoliintumisaika on hyvin pitkä (noin 50 vuorokautta), jolloin yhteisvaikutuksia voi ilmetä vielä pitkään hoidon loputtuakin.

#### Ryhmän I rytmihäiriölääkkeet (disopyramidi, kinidiini):

Ryhmän I rytmihäiriölääkkeet ja beetasalpaajat aiheuttavat negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia, jotka voivat johtaa hypotensioon ja vaikeisiin hemodynaamisiin häirtävaikutuksiin potilailla, joilla on vasemman kammion vajaatoiminta.

#### Tulehduskipulääkkeet/antireumaattiset lääkkeet:

Tulehduskipulääkkeet estävät beetasalpaajien antihypertensiivisiä vaikutuksia. Tätä on tutkittu pääasiassa indometasiinin kanssa. Diklofenaakkitutkimuksessa tällaista yhteisvaikutusta ei kuitenkaan havaittu. COX-2:n estäjiä koskevaa tietoa ei ole.

#### Simetidiini:

Simetidiini lisää propranololin pitoisuutta plasmassa todennäköisesti estämällä sen alkureitin metaboliaa. Suun kautta annettuna käyttöön saattaa liittyä bradykardiariski.

#### Alkoholi:

Samanaikainen alkoholin käyttö saattaa lisätä plasman propranololipitoisuutta.

#### Anesteetit:

Beetasalpaajien ja anesteettien samanaikainen käyttö saattaa vaimentaa reflektorista takykardiaa ja lisätä hypotension riskiä (ks. kohta 4.4). Äkillistä beetasalpaajahoidon lopettamista on vältettävä.

Anestesia­lääkärille on kerrottava, että potilas saa beetasalpaajia. Sydän­lihas­lamaa aiheuttavien anesteettien käytön välttämistä suositellaan.

#### Adrenaliini:

Vaikeaa hypertensiota ja bradykardiaa on raportoitu usein propranololia ja adrenaliinia käyttäneiltä potilailta. Nämä kliiniset havainnot on vahvistettu terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa. On myös esitetty, että adrenaliinin anto laskimoon saattaa aiheuttaa näitä reaktioita.

#### Fluvoksamiini:

Fluvoksamiini estää oksidatiivista metaboliaa ja lisää propranololin pitoisuutta plasmassa. Tämä voi aiheuttaa vaikeaa bradykardiaa.

#### Keskushermoston kautta vaikuttavat verenpainelääkkeet (klonidiini, moksonidiini, metyylidopa):

Keskushermoston kautta vaikuttavien verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa pahentaa sydämen vajaatoimintaa vähentämällä sentraalista sympaattista tonusta (sydämen sykkeen hidastuminen ja sydämen minuuttitilavuuden pieneneminen, verisuonien laajeneminen). Äkillinen käytön lopetus erityisesti, jos se tehdään ennen beetasalpaajien lopettamista, voi lisätä rebound-hypertensiota.

Jos näitä kahta lääkettä annostellaan samanaikaisesti, beetasalpaajan käyttö on lopetettava useita vuorokausia ennen klonidiinin lopettamista. Jos klonidiini korvataan beetasalpaajahoidolla, beetasalpaajien käytön aloittamista on viivytettävä usean vuorokauden ajan sen jälkeen kun klonidiinin annostelu on lopetettu.

#### Rifampisiini:

Propranololin metabolia saattaa lisääntyä rifampisiin vaikutuksesta, sillä se on voimakas maksaentsyymien induosori.

#### Alfasalpaajat:

Alfasalpaajien samanaikainen käyttö lisää hypotension ja erityisesti ortostaattisen hypotension sekä takykardian ja sydämentykytyksen riskiä.

#### Dihydropyridiini­tyypiset kalsiuminestäjät, esim. nifedipiini:

Samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension riskiä ja sydämen vajaatoimintaa saattaa esiintyä, jos taustalla oleva sairaus on sydämen vajaatoiminta.

#### Klooripromatsiini:

Klooripromatsiinin ja propranololin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa kummankin lääkeaineen plasmapitoisuuksien tuntuva nousua ja siten voimistaa niiden vaikutuksia sydämen sykkeeseen ja verenpaineeseen. Se voi myös vahvistaa klooripromatsiinin antipsykoottista vaikutusta ja lisätä propranololin antihypertensiivistä vaikutusta.

#### Lidokaiini:

Propranololin anto lidokaiini­infuusion aikana saattaa lisätä lidokaiinin pitoisuutta plasmassa noin 30 %:lla. Propranololia ennestään käyttävien potilaiden lidokaiinipitoisuudet ovat yleensä suuremmat kuin verrokeilla. Tätä yhdistelmää on vältettävä.

#### Migreenilääkkeet:

Samanaikainen propranololihoito estä ritsatriptaatin alkureitin metaboliaa ja lisäsi sen AUC-arvoa 70–80 %:lla. Yhdistelmähoidossa suositellaan ritsatriptaaniannosta 5 mg. Ergotamiinin ja propranololin yhdistelmän on raportoitu aiheuttavan vasospastisia reaktioita joillakin potilailla.

Teofylliini:

Propranololi vähentää teofylliinin metabolista puhdistumaa noin 30 %:lla käytettäessä 120 mg:n vuorokausiannoksia ja 50 %:lla käytettäessä 720 mg:n vuorokausiannoksia.

Insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet:

Samanaikainen käyttö saattaa peittää tiettyjä hypoglykemian oireita (sydämentykytys, takykardia). Propranololi voi pidentää insuliinin aiheuttamaa hypoglykeemistä vaikutusta.

Tupakointi:

Tupakointi voi vähentää beetasalpaajien positiivisia vaikutuksia sydämen sykkeeseen ja verenpaineeseen.

Laboratoriokokeet:

Vaikutukset laboratoriokokeisiin: propranololin on raportoitu haittaavan seerumin bilirubiinin arviointia diatsomenetelmällä sekä katekoliamiinien määrittystä fluoresenssimenetelmällä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Kaikkien muiden lääkkeiden tavoin propranololia ei pidä antaa raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman tärkeää. Propranololin teratogeenisuudesta ei ole näyttöä. Beetasalpaajat vähentävät kuitenkin istukan perfuusiota, mikä saattaa aiheuttaa kohdunsisäisen sikiökuoleman, keskosia ja ennenaikaisia synnytyksiä. Lisäksi haittavaikutuksia (etenkin hypoglykemiaa ja bradykardiaa vastasyntyneillä ja bradykardiaa sikiöillä) saattaa esiintyä. Vastasyntyneiden sydän- ja keuhkokomplikaatioiden riski on lisääntynyt syntymän jälkeen.

Imetys:

Useimmat beetasalpaajat, erityisesti lipofiiliset yhdisteet, erittyvät äidinmaitoon vaikkakin vaihtelevassa määrin. Siksi imetystä ei suositella näiden yhdisteiden annon jälkeen.

Hedelmällisyys:

Tietoa valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Propranololilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Toisinaan mahdollisesti esiintyvä heitehuimaus tai uupumus on otettava huomioon.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Propranololi on yleisesti hyvin siedetty. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset liittyvät yleensä propranololin farmakologisiin vaikutuksiin.

Propranololiin liittyvät haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
-----------------	---------	-------------------	-------------	-------------------	------------

<b>Veri ja imukudos</b>			Trombosytopenia		Agranulosytoosi
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Angioedeema		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>				Hypoglykemiaa on raportoitu vastasyntyneillä, imeväisikäisillä, lapsilla, iäkkäillä potilailla, hemodialyysihoitoa saavilla potilailla, samanaikaista diabeteslääkitystä saavilla potilailla, pitkäaikaisella paastolla olevilla potilailla ja potilailla, joilla on krooninen maksasairaus. Muutokset lipidimetaboliassa (muutokset veren triglyseridien ja kolesterolin pitoisuuksissa). Vaikea hypoglykemia saattaa harvoissa tapauksissa johtaa kouristuskohtaukseen tai koomaan.	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unihäiriöt, painajaisunet		Aistiharhat, psykoosit, mielialan vaihtelut		Masennus
<b>Hermosto</b>			Sekavuustila, muistinmenetys, parestesia, heitehuimaus	Yksittäisiä tapauksia, joissa on esiintynyt myasthenia graviksen tapaista oireyhtymää tai myasthenia graviksen	Päänsärky, hypoglykemiaan liittyvät kouristuskohtaukset

				oireiden pahenemista, on raportoitu	
<b>Silmät</b>			Silmien kuivuus, näköhäiriöt		Sidekalvon tulehdus
<b>Sydän</b>	Bradykardia, kylmät raajat		Sydämen vajaatoiminnan paheneminen, eteis-kammiokatkoksen kehittyminen, ortostaattinen hypotensio, johon voi liittyä synkopee		Angina pectoris -kohtausten paheneminen
<b>Veri- ja imukudos</b>	Raynaud'n oireyhtymä		Katkokävelyn paheneminen		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hengästyminen		Bronkospasmeja voi esiintyä potilailla, joilla on astma tai joilla on ollut aiemmin astmaan liittyviä oireita, ja se voi joskus johtaa kuolemaan		Hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Ruoansulatuselimistön häiriöt kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli			Ummetus, suun kuivuminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Purppura, alopecia, psoriaasin kaltainen ihottuma, psoriaasin oireiden paheneminen, ihottuma	Yksittäisiä liihakiloilutapauksia on raportoitu	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>					Nivelsärky
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>					Vähentynyt verenvirtaus munuaisiin ja alentunut GFR
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>					Impotenssi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat</b>	Uupumus ja/tai raukeus (usein ohimenevää)		Heitehuimaus		

<b>haitat</b>					
<b>Tutkimukset</b>			Tumavasta- aineiden (ANA) lisääntymistä on havaittu monien beetasalpaajien käytön yhteydessä, mutta sen kliininen merkitys on epäselvää		

Valmisteen käytön lopettamista on syytä harkita, jos potilaan tila heikkenee yllä mainittujen haittavaikutusten vuoksi. Beetasalpaajahoido on lopetettava vähitellen (ks. kohta 4.4). Bradykardiana ja hypotensiona ilmenevää intoleranssia voi esiintyä harvoissa tapauksissa. Tällöin lääkkeen käyttö on lopetettava ja tarvittaessa aloitettava yliannostushoito (ks. kohta 4.9).

#### 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 suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### **Toksisuus:**

Yksilöllinen vaste vaihtelee suuresti. Kuolemia on havaittu aikuispotilaissa 2 gramman annoksen jälkeen. Lapsille yli 40 mg:n annokset voivat aiheuttaa vakavia oireita.

### **Oireet:**

**Sydän** – Bradykardia, hypotensio, keuhkoedeema, synkopee ja kardiogeeninen sokki ovat mahdollisia. Johtumishäiriöitä kuten ensimmäisen tai toisen asteen eteis-kammiokatkosta voi ilmetä. Rytmihäiriöitä voi esiintyä harvoin. Sydän- ja verisuoniperäisten komplikaatioiden kehittyminen on todennäköisempää, jos muita sydämeen vaikuttavia lääkeaineita, erityisesti kalsiuminestäjiä, digoksiinia, sykliisiä masennuslääkkeitä tai neuroleptejä on myös otettu. Iäkkäillä potilailla sekä potilailla, joilla on taustalla oleva iskeeminen sydänsairaus, on vaikeiden sydän- ja verisuoniperäisten komplikaatioiden riski.

**Keskushermosto** – Uneliaisuutta, sekavuutta, kouristuskohtauksia, aistiharhoja, silmäterien laajenemista ja vaikeissa tapauksissa koomaa voi esiintyä. Neurologiset merkit kuten kooma tai silmäterien reaktioiden puuttuminen ovat epäluotettavia ennustemerkkejä elvytyksen aikana.

**Muut merkit** – Bronkospasmeja, oksentelua ja joskus keskushermostoperäistä hengityslamaa voi esiintyä. Sydänselktiivisyyttä voidaan soveltaa yliannostustapauksiin harvemmin, ja beetasalpauksen systeemisii vaikutuksia ovat bronkospasmit ja sinerrys, erityisesti potilailla, joilla on jo olemassa oleva hengitystiesairaus. Hypoglykemia ja hypokalsemia ovat harvinaisia, ja joskus voi ilmetä yleistyneitä kouristuksia.

### **Hoito:**

Yliannostustapauksissa tai jos sydämen syke tai verenpaine on laskenut huomattavasti, propranololihoito on keskeytettävä. Ensisijaisten myrkytyksen hoitotoimenpiteiden lisäksi vitaalitoimintoja on seurattava ja niitä on tuettava tarpeen vaatiessa tehohoidolla. Sydämenpysähdystapauksissa elvytystä on tarvittaessa jatkettava useita tunteja.

Yleiset symptomaattiset ja tukitoimenpiteet mukaan lukien hengitysteiden avaus ja vitaalitoimintojen seuraaminen ovat välttämättömiä niin kauan kunnes potilaan tila on vakaa. Aktiivihültä (50 grammaa aikuisille; 1 g/kg lapsille) voidaan harkita, jos potilas saadaan hoitoon yhden tunnin sisällä terapeuttista annosta suuremman annoksen nielemisestä; lapsille tätä voidaan soveltaa kaikissa yliannostuksissa. Atropiinia on tarvittaessa annettava ennen mahahuuhtelua, sillä tällöin on olemassa vagusstimulaation riski. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita mahahuuhtelua aikuisille yhden tunnin sisällä mahdollisesta hengenvaarallisesta yliannostuksesta.

Liiallinen bradykardia voidaan saada hallintaan suurella atropiiniannoksella (3 mg laskimoon aikuisille ja 0,04 mg/kg lapsille) ja/tai sydämen tahdistimella.

Vaikeassa hypotensiossa, sydämen vajaatoiminnassa tai kardiogeenisessä sokissa annetaan aikuisille 5–10 mg glukagonia 10 minuuttia kestäväenä boluksena laskimoon oksentelun riskin vähentämiseksi (lapsille annetaan 50–150 µg/kg) ja sen jälkeen infusoidaan 1–5 mg/tunti (50 µg/kg/tunti) titrattuna kliinisen hoitovasteen mukaan. Jos glukagonia ei ole saatavilla tai jos potilaalla on vaikea bradykardia ja hypotensio, joita ei saada hallintaan glukagonilla, beetasalpauksivaikutusta voidaan ehkäistä antamalla isoprenaliinihydrokloridia, dopamiinia tai noradrenaliinia hitaasti laskimoon.

Jos hypotensio on vaikea, inotrooppinen lisälääkitys beeta-agonistilla (esimerkiksi dobutamiini 2,5–40 µg/kg/min) voi olla tarpeen (sekä aikuiset että lapset). Nämä annokset ovat todennäköisesti riittämättömiä korjaamaan beetasalpauksen sydänvaikutuksia, jos otettu yliannos on suuri. Dobutamiinin annosta on sen vuoksi lisättävä tarpeen mukaan toivotun vasteen saavuttamiseksi potilaan kliinisen tilan mukaan.

Bronkospasmeihin annetaan 2,5–5 mg sumutettavaa salbutamolia. Laskimoon annettavasta teofyllamiinista voi olla hyötyä vaikeissa tapauksissa (5 mg/kg 30 minuutin ajan, jonka jälkeen 0,5–1 mg/kg/tunti). 5 mg:n/kg aloitusannosta ei saa antaa, jos potilas käyttää suun kautta otettavaa teofylliinia tai teofyllamiinia.

Sydämen tahdistuksella voi myös olla vaikutusta sydämen sykkeen nopeuttamisessa, mutta se ei aina korjaa sydänlihaslamasta aiheutunutta hypotensiota.

Yleistyneiden kouristusten yhteydessä voidaan käyttää hitaasti laskimoon annettavaa diatsepaamia (0,1–0,3 mg/kg).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetasalpaajat, epäselektiiviset beetasalpaajat; ATC-koodi: C07AA05

Propranololi on kilpaileva antagonisti sekä beeta1- että beeta2-adrenoreseptoreissa. Sillä ei ole agonistivaikutusta beeta-adrenoreseptorissa, mutta sillä on kalvoja stabiloiva vaikutus 1–3 mg/l suuremmilla pitoisuuksilla, joskin tällaisia pitoisuuksia harvoin saavutetaan oraaliossa hoidossa.

Kilpaileva beetasalpaus beeta-agonistien, kuten isoprenaliinin, kanssa on osoitettu ihmisillä annos-sykevastekäyrän samansuuntaisella siirtymisellä oikealle.

Propranololilla, kuten muillakin beetasalpaajilla, on negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia, ja propranololi on siksi vasta-aiheinen hallitsemattomassa sydämen vajaatoiminnassa.

Propranololi on raseeminen seos ja sen vaikuttava muoto on propranololin S(-)-isomeeri. Lukuun ottamatta sitä, että propranololi estää tyroksiinin muuttumista trijodityroniiniksi, on epätodennäköistä, että R(+)-propranololin muut lisäominaisuudet raseemiseen seokseen verrattuna aiheuttaisivat erilaisia hoitovaikutuksia.

Propranololi on tehokas ja hyvin siedetty useimmissa etnisissä ryhmissä, joskin vaste saattaa olla pienempi mustaihosisilla potilailla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoon annetun propranololin puoliintumisaika plasmassa on noin 2 tuntia, ja metaboliittien ja kanta-aineen välinen suhde veressä on pienempi kuin suun kautta annon jälkeen. Etenkään 4-hydroksipropranololia ei esiinny laskimonsisäisen annon jälkeen. Suun kautta otettu propranololi imeytyy täydellisesti ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan paastoneilla potilailla 1–2 tunnin kuluttua. Korkeintaan 90 % suun kautta otetusta annoksesta poistuu maksan kautta eliminaation puoliintumisaikan ollessa 3–6 tuntia. Propranololi jakautuu laajalti ja nopeasti kaikkialle elimistöön, suurimmat pitoisuudet löytyvät keuhkoista, maksasta, munuaisista, aivoista ja sydämestä. Propranololi sitoutuu proteiineihin suuressa määrin (80–95 %).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliniiset tiedot, jotka perustuvat turvallisuutta, farmakologiaa, toistuvaisannosten toksisuutta, paikallista lääketoleranssia, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin, eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettynä.

# 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

## 6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E464)

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)

Asetyloidut monoglyseridit ja diglyseridit  
Titaanidioksidi (E171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

PVC-PVdC/Al-läpipainopakkaukset, joissa 25, 28, 30, 50, 56, 60, 100 ja 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. Myyntiluvan haltija**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 30768  
40 mg: 30769  
80 mg: 30770

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.11.2018