

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 sekundääripreventio
- 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 sovitetään 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 valmisteeseen 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 munuaisen 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, paastojalle, kroonista maksasairautta sairastaville potilaille, sekä yliannostuksen yhteydessä, ks. 4.9.

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

Propranololi voi pahentaa *myasthenia graviksen* oireita.

Hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti etenkin *angina pectoris* -potilailta rebound-ilmien 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 beetasalpausten 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 kombinoitua tulee välttää myös sick sinus - oireyhtymässä sekä eteiskammiokatkoksissa.

Klonidiini

Propranololi voi potensoida klondiinihoidon 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 lääkeaineet, kuten indometasiini ja diklofenaakki, ovat heikentäneet beetasalpaajien antihypertensiivistä tehoa.

Inhalaatioanestetit (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

Kinidiiniin 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.

Ritsatriptaani

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 spesifisiin, beetasalpauksesta suoraan johtuviin haittavaikutuksiin kuuluvat mm. sydäninsuffisienssin manifestoituminen ja voimistuminen, Prinzmetalin 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 kylmyydentunne 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 ≥1/100, <1/10	Melko harvinainen ≥1/1 000, <1/100	Harvinainen ≥1/10 000, <1/1 000	Hyvin harvinainen <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	
Psyykkiset häiriöt	unihäiriöt, painajaisunet sekavuus,			alentunut libido

	hermostuneisuus, masentuneisuus			
Hermosto	heitehuimaus, unihäiriöt, painajaisia tai hallusinaatioita voi esiintyä etenkin hoidon alussa	Myastenia graviksen kaltaiset oireet ilman lihasheikkoutta	parestesiat, pyörtyminen, huimaus	Myastenia graviksen paheneminen
Silmät		vähentynyt kyynelnesteen eritys, 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 välirikarsina	hengästyminen		bronkospasmi astmapotilailla	
Ruuansulatus- elimistö	pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli	suun kuivuminen		
Iho ja ihonalainen kudos	allergiset ihoreaktiot (punoitus, kutina, eksanteema) ja hiustenlähtö			beetasalpaajat voivat laukaista psoriasiksen, 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			
---	---	--	--	--

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

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 dialyysihoido nopeuta propranololin eliminaatiota.

Hemodynamiikkaa, sokeritasapainoa, elektrolyyttitasapainoa ja happoemästasapainoa on seurattava. Hoito on oireenmukaista. Bradykardiaan voi antaa atropiinia tai harkita tahdistinhoitoa. Hypotensiota voidaan hoitaa volyymiekspansiolilla, adrenaliinilla tai dopamiini-infuusiolla. Vaikeaa sydänlihaskramppia voidaan hoitaa glukagoni-infuusiolla 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 katekoliamiineille, kuten sydämen syketiheyden nousua fyysisen tai psyykkisen rasituksen aikana. Se heikentää sydänlihaksen kontraktiiliteettia vaikuttaen näin sekä minuuttivolyyymiin että verenpaineeseen madaltavasti. Propranololi hidastaa SA-solmuketta, hidastaen syketiheyttä. Propranololi hidastaa myös johtumista AV-solmukkeessa. Beeta₂-

reseptorisalpauksesta johtuen propranololi voi ahtauttaa ilmäteitä astmapotilailta ja heikentää verensokerin tasapainoa diabeetikoilta.

5.2 Farmakokineetiikka

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 maksametaboliansa 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 LD₅₀-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 Kestoaika

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 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut 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

7.8.1991/26.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.8.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ranoprin 40 mg filmdragerad tablett

Ranoprin 80 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller antingen 40 mg eller 80 mg propranololhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

40 mg: Gul, rund, bikonvex och filmdragerad tablett med krysskåra på den ena sidan. Diameter: 7,1 mm.

80 mg: Gul, rund, bikonvex och filmdragerad tablett med brytskåra på den ena sidan. Diameter: 9,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- *Angina pectoris*
- De flesta arytmier
- Tyreotoxikos
- Essentiell tremor
- Förebyggande av migränanfall (klassisk och icke-klassisk migrän, klusterhuvudvärk)
- Hypertoni.
- Sekundärprevention av myokardiell infarkt
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- Glaukom
- Feokromocytom
- Portahypertension och förhindrande av blödningar i matstrupen i samband med detta
- Digitalisintoxikation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ranoprin ska tas via munnen tillsammans med en tillräcklig mängd vätska. Doseringen bör justeras individuellt, och den ska ökas gradvis i enlighet med terapivar och ett samtidigt undvikande av bradykardi.

Dosering för vuxna

Angina pectoris: En vanlig initialdos är 40 mg 2–3 gånger dagligen. Dosen kan ökas med en veckas intervaller upp till en uppehållsdos på 120–240 mg/dygn.

Hypertoni: Initialdosen är 40 mg 2–3 gånger dagligen. Dosen kan ökas med en veckas intervaller upp till en uppehållsdos på 160–320 mg/dygn.

Arytmier, tyreotoxikos och hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati: 40 mg 2–4 gånger per dag.

Essentiell tremor: Initialdosen är 40 mg 2–3 gånger per dygn. Dosen kan ökas med en veckas intervaller upp till en uppehållsdos på 80 – 160 mg per dygn.

Förebyggande av migränanfall: Till vuxna samt barn och ungdomar över 35 kg ges 40 mg x 3/dygn, för dem under 35 kg gäller doseringen 20 mg x 3/dygn. Ej till barn under 7 år.

Feokromocytom: Preoperativ dosering: 60 mg x 3/dygn i 3 dagars tid tillsammans med alfablockerande behandling. Patienter som inte behandlas med operation, ska ges 10–20 mg x 3/dygn.

Portahypertension: Målet är att sänka vilopulsen med ca 25 %. Dosen anpassas enligt detta mål. Initialdosen är 40 mg x 2/dygn, och dosen kan vid behov ökas till 160–320 mg per dygn (se avsnitt 4.4).

Sekundärprevention av myokardiell infarkt: Behandlingen inleds 5–21 dagar efter en akut infarkt med dosen 40 mg x 4 i 2–3 dagars tid, varefter dosen ändras till en uppehållsdos om 80 mg x 2/dygn.

Glaukom: 40 mg två gånger dagligen.

Dosering till barn: Doseringen ska justeras enligt sjukdomens allvarlighetsgrad. En vanlig dosering till barn under 12 år är 0,25–0,5 mg/kg 3–4 gånger per dygn.

Dosering till äldre patienter: Behandlingen kräver omsorgsfull dosjustering, eftersom risken för biverkningar på grund av farmakokinetiska förändringar är ökad hos äldre patienter.

Dosering i samband med leverinsufficiens: Dosjustering ska övervägas om propranolol ordineras till patienter med nedsatt leverfunktion. Biotillgängligheten för peroralt administrerat propranolol ökar och eliminationen blir långsammare vid levercirros. Halterna av propranolol i plasma hos patienter med levercirros är i medeltal tredubbla i jämförelse mot halterna hos friska personer.

Dosering i samband med njurinsufficiens: Ingen dosjustering krävs.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot propranolol eller mot något hjälpämne som ingår i preparaten
- Astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom
- Atrioventrikulärt block av grad II eller III, sjuka sinus-syndromet (utan fungerande pacemaker)
- Prinzmetals angina
- Bradykardi (slagfrekvens < 50 slag per minut före behandlingsstart)
- Hypotoni (systoliskt tryck under 90 mmHg)
- Metabol acidosis (t.ex. diabetisk ketoacidosis)
- Svår perifer cirkulationsrubbing (t.ex. *claudicatio intermittens* eller Raynauds fenomen)
- icke-kompenserad hjärtinsufficiens
- Kardiogen chock.

4.4 Varningar och försiktighet

Propranolol ska administreras med försiktighet till patienter med hjärtinsufficiens och adekvat medicinering samt kompensering av hjärtsvikten ska försäkras.

Försiktighet ska iakttas vid behandling med av patienter med atrioventrikulärt block av grad I.

Lever- och njurinsufficiens: Försiktig behandlingsstart och dositering krävs, se avsnitt 4.2.

Vid behandling av patienter med levercirros och portahypertension ska försiktighet iaktas för att undvika hepatisk encefalopati, d.v.s. leverkoma. Dostitreringen ska utföras med försiktighet.

Hos diabetiker kan propranolol försämra blodsockerkontrollen och även dölja symtomen på hypoglykemi (såsom takykardi eller tremor) samt förlänga eventuella episoder av hypoglykemi, se även avsnitt 4.5. Propranolol kan också orsaka hypoglykemi hos andra än diabetiker: nyfödda och barn som ammas, äldre patienter, hemodialyspatienter, personer som fastar, patienter med kronisk leversjukdom samt i samband med överdosering (se avsnitt 4.9).

En behandling med beta-receptorblockerande medel kan dölja symtomen på hypertyreos. Detta gäller särskilt hjärtklappning, och detta läkemedel ska därför användas med försiktighet hos patienter med tyreotoxikos.

Propranolol kan förvärra symtomen vid *myasthenia gravis*.

Behandlingen får inte avbrytas abrupt, särskilt inte i samband med *angina pectoris*. Detta för att undvika risken för rebound (förvärrade symtom på *angina pectoris*) och myokardiell infarkt. Läkemedelsbehandlingen ska avslutas gradvis under en period på 7–10 dagar.

Propranolol kan förvärra allergiska reaktioner och försvaga effekten av adrenalin som används för behandling av dessa (se även avsnitt 4.5).

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

Beta-receptorblockerande medel, inklusive propranolol, kan minska utsöndringen av tårvätska, vilket bör observeras hos personer som använder kontaktlinser.

Till patienter med feokromocytom får propranolol endast ges i kombination med alfablockerande medel.

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

Resultaten gällande behovet av ett avbrytande av eventuell betablockerande medicinering inför kirurgiska ingrepp är kontroversiella. Om propranololmedicineringen ska avbrytas inför ett kirurgiskt ingrepp som kräver anestesi, ska medicineringen avbrytas minst 24 timmar före ingreppet. Undantag utgörs av patienter med tyreotoxikos eller feokromocytom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionerna med andra läkemedel kan delas upp i allmänna interaktioner som gäller beta-receptorblockerande 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 halt i plasma och terapeutisk effekt.

Interaktioner som förekommer med betablockerande medel överlag

Ergotamin

Betablockerande medel och ergotalkaloider innehåller en synergistisk försvagande effekt på den perifera blodcirkulationen.

Insulin och sulfonylureaderivat

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. disopyramid) har additiva negativa inotropa effekter i kombination med betablockerande medel, vilket kan leda till allvarliga hemodynamiska reaktioner hos patienter med nedsatt funktion i hjärtats vänstra kammare. En kombination av denna typ ska också undvikas i samband med sjuka sinussyndromet och atrioventrikulärt block.

Klonidin

Propranolol kan potencera den reflektoriska hypertoni som förknippas med ett avbrytande av en klonidinbehandling.

Kalciumblockerande medel

Försvagad atrioventrikulär överledning och sinusfunktion, bradykardi och hypotoni har beskrivits i samband med samtidigt bruk av kalciumblockerande och beta-receptorblockerande medel, särskilt hos patienter med hjärtinsufficiens. Patienter som använder propranolol får inte ges verapamil i.v.

Antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID)

Vissa NSAID-läkemedel, som t.ex. indometacin och diklofenak, har visat sig försvaga den antihypertensiva effekten hos betablockerande medel.

Inhalationsanestetika (inklusive kloroform)

Tvärt emot tidigare uppfattning, kan riskerna med ett avbrytande av betablockerande medicinering 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 bruk av mycket stora doser kan det föreligga ett behov av att gradvis minska dosen av beta-receptorblockerande medel inför ingreppet. Propranolol kan förstärka den kardiodepressiva effekten hos narkotiska ämnen.

Adrenalin

Icke-selektiva betablockerande medel har i kombination med adrenalin (även då adrenalin administrerats lokalt i kombination med bedövningsmedel) lett till hypertension 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

Cimetidin

Cimetidin ökar halten av propranolol i plasma genom att minska dess förstapassagemetabolism. En minskning av propranololdosen kan vara nödvändig p.g.a. risken för bradykardi.

Kinidin

Ortostatisk hypotoni har rapporterats i samband med ett kombinerat bruk av kinidin och propranolol. Kinidin ökar halten av propranolol i plasma genom att minska dess levermetabolism (via CYP2D6). Propranololdosen bör minskas vid fall av samtidigt bruk.

Propafenon

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

Lidokain

En medicinerings med propranolol kan öka halten av intravenöst administrerat lidokain (ca 30 %) och på så vis förstärka dess effekt.

Amiodaron

Sinusbradykardi och andra rytmrubbningar har förekommit i samband med ett samtidigt bruk 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 medicinerings.

Digoxin

Propranolol kan förvärra den bradykardi som digoxin orsakar, och leda till störningar i den atrioventrikulära överledningen.

Hydralazin

Halterna 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 konstaterats öka genom påverkan av nikardipin (50 %) och isradipin (20 %). Nikardipin har ökat propranolols effekter på blodtryck och puls.

Rifampicin

Rifampicin (induktor av CYP2C19) ökar metabolismen av propranolol och sänker därmed halten 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 halten av dessa läkemedel i plasma. Hypotoni och hjärtstopp har rapporterats vid samtidigt bruk av propranolol och haloperidol.

Fluvoxamin

Fluvoxamin har lett till en kraftig ökning av propranololhalten i plasma till följd av en minskad metabolism av propranolol.

Teofyllin

Propranolol har minskat clearance för teofyllin med 30–50 %. Vid ett samtidigt bruk ska teofyllinhalten i plasma följas upp.

Rizatriptan

Propranolol ger en kraftig sänkning av metabolismhastigheten för rizatriptan. Ett samtidigt bruk kräver försiktighet.

Fenylpropanolamin

Fenylpropanolamin kan orsaka svåra, paradoxala hypertensiva reaktioner vid ett samtidigt bruk av propranolol.

4.6 Graviditet och amning

Vid bruk av propranolol under en pågående graviditet bör eventuella negativa effekter för fostret observeras. Låg födelsevikt, hypoglykemi och bradykardi hos nyfödda barn har förknippats med ett bruk av propranolol under graviditeten. Propranolol ska särskilt undvikas under den första trimestern, och användas endast efter noggrant övervägande under graviditetens tre sista månader samt i närheten av det beräknade förlossningsdatumet. Propranolol utsöndras i bröstmjolk, men de doser som överförs till barn som ammas är så pass små, att de inte är av någon klinisk betydelse.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Den blodtryckssänkande effekten kan leda till biverkningar som svindel, yrsel och trötthet särskilt i början av behandlingen och efter dosökningar. Då vårdbalansen är god, är dessa biverkningar dock osannolika. Om ovan nämnda biverkningar förekommer, ska patienten undvika att köra bil eller utföra andra precisionskrävande uppgifter.

4.8 Biverkningar

Specifika biverkningar som beror direkt på den betablockerande effekten av propranolol är bl.a. manifestering av, och försämrad hjärtinsufficiens, Prinzmetals angina och Raynauds fenomen. Propranolol kan öka luftvägsmotståndet hos astmatiker. Även tendensen till hypoglykemi kan öka i samband med en propranololbehandling.

Vanliga biverkningar särskilt i början av behandlingen är trötthet, svindel, huvudvärk, sömnstörningar och kalla extremiteter.

Mer sällsynta och ospecifika biverkningar som inte kan förknippas enbart med betablokeringen är bl.a. gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar och diarré.

Övriga sällsynta biverkningar är hallucinationer, depression, hudsymtom och torra ögon. Betablockerande medel kan öka halten av triglycerider i serum och även inverka på lipoproteinhalterna. Förhöjda transaminasvärden i serum kan förekomma i mycket sällsynta fall.

Biverkningarna har klassificerats på basen av förekomst enligt följande:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100, < 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$
Blodet och lymfsystemet		trombocytopeni eller purpura	agranulocytos	
Endokrina systemet				utbrott av latent diabetes eller förvärrad diabetes
Metabolism och nutrition			hypoglykemi hos barn	
Psykiska störningar	sömnstörningar, mardrömmar,			sänkt libido

	förvirring, nervositet, nedstämdhet			
Centrala och perifera nervsystemet	svindel, sömnstörningar mardrömmar eller hallucinationer kan förekomma särskilt i början av behandlingen	symtom som påminner om <i>myasthenia gravis</i> , men utan muskelsvaghet	parestesier, svimning, yrsel	förrädd <i>myasthenia gravis</i>
Ögon		minskad lakrimation, bindhinneinflammation		horn- och bindhinneinflammation, synstörningar
Hjärtat	sänkt blodtryck, bradykardi, svimning, hjärtklappning, störningar i den atrioventrikulära överledningen, förrädd hjärtinsufficiens			förrädd anfall av bröstmärta, förrädd symtom på cirkulationsstörningar (inklusive Raynauds fenomen och <i>claudicatio intermittens</i>)
Blodkärl	förrädd perifer cirkulation		postural hypotoni	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	andfåddhet		bronkospasmer hos astmatiker	
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar, förstoppning, diarré	muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad	allergiska hudreaktioner (hudrodnad, klåda, exantem) och hårfall			betareceptorblockerande medel kan utlösa psoriasis, förrädd symtomen vid psoriasis eller orsaka exantem av psoriasisstyp
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelsvaghet			artropatier i samband med långtidsbehandling (mono- och polyartrit)
Njurar och urinvägar				förrädd njurfunktion hos patienter med svår njurinsufficiens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid	trötthet, yrsel, huvudvärk,			

administreringsstället	svettningar, kalla extremiteter			
------------------------	---------------------------------	--	--	--

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. Hälsa- 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

En engångsdos på 2 g har orsakat svår intoxikation hos en vuxen person. En engångsdos på 2,4 g hade letal utgång. En engångsdos på 400 mg har orsakat svår intoxikation hos en 12-åring trots ventrikelsköljning. En dos på 40 mg har lett till måttliga förgiftningssymtom hos ett barn på 1 år.

Bradykardi, atrioventrikulärt block, asystoli, ett kraftigt blodtrycksfall, hjärtinsufficiens och kardiogen chock är möjliga kardiovaskulära symtom. Trötthet, medvetlöshet, lätt tremor, muskelkramper, parestesier och ökad svettning är exempel på centrala följder av en överdos. Även andningsdepression, apné och bronkospasmer, illamående eller kräkningar, hypoglykemi, hyperglykemi och hyperkalemi har rapporterats.

Om endast en kort tid förflutit sedan överdosen, kan ventrikeltömning övervägas. Denna åtgärd får dock inte fördröja (en upprepad) administrering av medicinskt kol. Ingen specifik antidot finns att tillgå, och dialys förmår inte öka eliminationshastigheten för propranolol.

Hemodynamik, sockerbalans, elektrolytbalans och syra-/basbalans ska följas upp. Behandlingen är symptomatisk. Vid bradykardi kan patienten ges atropin, eller pacemaker övervägas. Eventuell hypotoni kan behandlas med volymexpanderande medel, adrenalin eller dopamin som infusion. Svår hjärtmuskelförlamning kan behandlas med glukagoninfusion eller amrinon.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-selektiva betareceptorblockerare

ATC-kod: C07AA05

Propranolol är en icke-selektiv, fettlöslig betareceptorblockerare med svag membranstabiliserande effekt, men utan sympatomimetisk aktivitet (ISA). Propranolol är en racemisk blandning, där endast S-enantiomeren är farmakologiskt aktiv. Propranolol förhindrar kroppens svar på katekolaminer, så som en ökad pulsfrekvens vid fysisk eller psykisk ansträngning. Läkemedlet försvagar också hjärtmuskeln kontraktilitet, vilket inverkar minskande på så väl minutvolym som blodtryck. Propranolol dämpar också sinusknutans funktion, vilket ger en långsammare puls. Dessutom minskar propranolol överledningshastigheten i den atrioventrikulära knutan. Den beta₂-receptorblockerande effekten kan orsaka förträngningar i luftvägarna hos astmatiker och försämra blodsockerbalansen hos diabetiker.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Oralt administrerat propranolol suggs upp nästan fullständigt (ca 90 %), men en betydande förstapassagemetabolism leder till en biotillgänglighet på ca 25 %. Den individuella variationen i biotillgänglighet är stor. Vid ett mer långvarigt bruk kommer propranolol att minska sin egen levermetabolism genom en dämpning av blodcirkulationen i levern. Detta leder i allmänhet till en lätt ökning av biotillgängligheten. Maximal koncentration i plasma uppträder inom 1–2 timmar efter oral dos. Mat gör upptaget långsammare, men minskar dock inte upptaget av läkemedlet. Propranolol binds i relativt hög grad till proteinerna i plasma (90 %) och dess distributionsvolym är ungefär 3 l/kg. Propranolol passerar blod-hjärnbarriären och placenta. Propranolol utsöndras även i bröstmjölk.

Propranolol metaboliseras i levern, och läkemedlet har en metabolit (4-hydroxypropranolol) som är lika potent som originalsubstansen. Verkningsstiden för denna metabolit är dock kortare. Minst 8 olika metaboliter har återfunnits i urinen. Över 90 % av dosen utsöndras i urinen i form av metaboliter, och mindre än 5 % i faeces. Mindre än 0,5 % av dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. Vid långtidsbruk ligger halveringstiden i eliminationsfasen på 3–6 timmar, men den blodtryckssänkande effekten kvarstår i upp till 12 timmar.

Leverinsufficiens inverkar kraftigt på biotillgängligheten, den maximala koncentrationen samt totalexponeringen för propranolol, vilka alla ökar; samt på halveringstiden i eliminationsfasen, vilken förlängs.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta orala toxiciteten för propranolol är relativt låg.

Vid kroniska toxicitetsstudier med mycket höga propranololdoser (ca 1/3 av LD₅₀) konstaterades inga biokemiska, morfologiska eller hematologiska förändringar hos möss under en period på 78 veckor.

Inga tecken på eventuell mutagenicitet har observerats för propranolol. Enligt nuvarande uppfattning anses propranolol inte vara karcinogent, men på basen av utförda djurförsök kan en intensifierande inverkan på effekterna av andra karcinogena ämnen inte uteslutas. Detta gäller särskilt långtidsanvändning med höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse,
cellulosapulver,
kopovidon,
talk,
vattenfri kolloidal kiseldioxid,
magnesiumstearat,
polyakrylat (Eudragit E 100),
makrogol 6000 och
färgämnen (titandioxid E 171, kinolingult E 104).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 och 100 tabletter i blister av PVC/aluminium.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40 mg: 10487

80 mg: 10488

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

7.8.1991/26.4.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.8.2019