

# VALMISTEYHTEENVETO

## 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

Aloitusannos 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.

### **Läkkäät**

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.

### **Pediatriiset 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-eteiskatkos.
- Aiemmat bronkospasmit, astma tai keuhkohtaumatauti.
- Metabolinen asidoosi.
- Toisen ja kolmannen asteen eteis-kammioikatkos.
- 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 eteiskammiosolmukkeeseen 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 beetasalpaajien 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 keinotekoisista 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 laboratorikokeisiin:*

Propranololin on raportoitu haittaavan seerumin bilirubiinin arviointia diatsomenetelmällä sekä katekoliamiinien määritystä fluoresenssimenetelmillä.

*Laktoosi:*

Tämä lääke sisältää laktoosia. Harvinaisia perinnöllisiä sairauksia kuten galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasin puutosta tai glukosi-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 haittavaikutuksiin 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. Anestesia- ja anesteetikoiden käytöstä on kerrottava, että potilas saa beetasalpaajia. Sydänlihaskiintymistä 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, metyyliidopa):

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 rifampisiinin vaikutuksesta, sillä se on voimakas maksaentsyymien induosori.

Alfasalpaajat:

Alfasalpaajien samanaikainen käyttö lisää hypotension ja erityisesti ortostaattisen hypotension sekä ja 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 lidokaiini-infuusion 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 (sydämentykytykset, 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 fluoresenssimenetelmillä.

#### **4.6 He delmällisyys, 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, keskosta 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
Veri ja imukudos			Trombosytopenia		Agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä			Angioedeema		
Aineenvaihdunta ja ravitus				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 lipidimetaboliasa (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 oireiden pahenemista, on raportoitu	Päänsärky, hypoglykemiaa n liittyvät kouristuskohtaukset
<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 -kohtauksen 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>Ruoansulatusel imistö</b>		Ruoansulatus- elimistön häiriöt kuten pahoinvointi, oksentelu, ripuli			Ummetus, suun kuivuminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Purppura, alope-sia, psoriaasin kaltainen ihottu-ma, psoriaasin oireiden pahene-minen, ihottuma	Yksittäisiä liikahikoilutapa uksia on raportoitu	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>					Nivelsärky
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>					Vähentynyt verenvirtaus munuaisiin ja alentunut GFR
<b>Sukupuolielim et ja rinnat</b>					Impotenssi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Uupumus ja/tai raukeus (usein ohimenevää)		Heitehuimaus		
<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. Beetasalpaajahoidon lopettamista 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).

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 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 lääkkeitä, erityisesti kalsiuminestäjiä, digoksiinia, syklisiä 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. Sydänselektiivisyyttä voidaan soveltaa yliannostustapauksiin harvemmin, ja beetasalpauksen systeemisiä 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. Aktiivihäiltä (50 grammaa aikuisille; 1 g/kg lapsille) voidaan harkita, jos potilas saadaan hoitoon yhden tunnin sisällä terapeutista 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, beetasalpausvaikutusta 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 beetasalpausten sydänvaikutuksia, jos otettu yliannos on suuri.

Dobutaminiin 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 sydänlihasklamasta 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 antagonistisi 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 paastonneilla potilailla 1–2 tunnin kuluttua. Korkeintaan 90 % suun kautta otetusta annoksesta poistuu maksan kautta eliminaation puoliintumisajan ollessa 3–6 tuntia. Propranololi jakautuu laajalti ja nopeasti kaikkialle elimistöön, suurimmat pitoisuudet löytyvät keuhkoista, maksasta, munuaisista, aivoista ja sydäimestä. Propranololi sitoutuu proteiineihin suuressa määrin (80–95 %).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliiniset 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:  
Hyppromelloosi (E464)  
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)  
Asetyloidut monoglyseridit ja diglyseridit  
Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

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

Kaikkia pakkauskojoja 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**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.01.2013  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.09.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.06.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Propranolol Accord 10mg filmdragerade tabletter  
Propranolol Accord 40mg filmdragerade tabletter  
Propranolol Accord 80mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Propranolol Accord 10 mg, filmdragerade tabletter.  
En tablett innehåller 10 mg propranololhydroklorid.  
Innehåller även 33,40 mg laktosmonohydrat.

Propranolol Accord 40 mg, filmdragerade tabletter.  
En tablett innehåller 40 mg propranololhydroklorid.  
Innehåller även 133,60 mg laktosmonohydrat.

Propranolol Accord 80 mg, filmdragerade tabletter.  
En tablett innehåller 80 mg propranololhydroklorid.  
Innehåller även 267,20 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

10 mg: Vit till benvit rund, bikonvex, filmdragerad tablett märkt "AI" på den ena sidan och en brytskåra på den andra sidan.

Tablettens diameter är 5,5 mm

40 mg: Vit till benvit rund, bikonvex, filmdragerad tablett märkt "AL" på den ena sidan och en brytskåra på den andra sidan.

Tablettens diameter är 9,0 mm

80 mg: Vit till benvit rund, bikonvex, filmdragerad tablett märkt "AM" på den ena sidan och en brytskåra på den andra sidan.

Tablettens diameter är 11,5 mm

Brytskåran är endast till för att dela tablett för att underlätta nedsväljning och inte för att dela i lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Angina Pectoris.
- Hypertoni.
- Långsiktigt förebyggande av myokardiell reinfarkt efter återhämtning från akut hjärtinfarkt.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

- Essentiell tremor.
- Supraventrikulära takyarytmier.
- Ventrikulära takyarytmier.
- Hypertyreos och tyreotoxikos.
- Feokromocytom (med en alfa-blockerare).
- Migrän.
- Förhindrande av recidivblödningar hos patienter med portahypertension och esofagusvaricer.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

**Vuxna:**

### Hypertoni

Initialt 40 mg två eller tre gånger per dag som kan ökas med 80 mg per dag med veckovisa intervall beroende på behandlingssvar. Det vanliga dosintervallet är 160 till 320 mg per dag. Vid samtidigt intag av diuretikum eller andra blodtryckssänkande läkemedel erhålls ytterligare en minskning av blodtrycket.

### Angina pectoris, migrän och essentiell tremor

Startdosen är 40 mg två till tre gånger per dag som ökas med samma mängd med veckovisa intervall beroende på patients behandlingssvar. Ett adekvat behandlingssvar vid migrän ses vanligtvis i intervallet 80 till 160 mg/dag och vid angina och essentiell tremor i intervallet 120 till 240 mg/dag.

### Arytmier, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati och tyreotoxikos

Ett dosintervall på 10 mg till 40 mg tre eller fyra gånger per dag ger vanligtvis önskat behandlingssvar.

### Efter myokardinfarkt

Behandling ska påbörjas mellan dag 5 och 21 efter myokardinfarkt, med en initialdos på 40 mg fyra gånger per dag under två eller tre dagar. För en förbättrad patientföljsamhet kan den totala dagliga dosen herefter ges som 80 mg två gånger per dag.

### Hypertyreos

Dosen justeras efter det kliniska svaret.

### Portal Hypertension

Dosen skall titreras så att den ger en 25%-ig reduktion av hjärtfrekvensen i vila. Startdosen är 40 mg två gånger dagligen, som eventuellt kan ökas till 80 mg två gånger dagligen beroende på hjärtfrekvenssvar. Vid behov kan dosen ökas stegvis till högst 160 mg två gånger dagligen.

### Feokromocytom

(Används endast i samband med ett alfa-receptor-blockerande läkemedel).

Pre-operativt: 60 mg dagligen i tre dagar rekommenderas. Inoperabla maligna fall: 30 mg dagligen.

### Nedsatt leverfunktion:

Biotillgängligheten för propranolol kan öka hos patienter med nedsatt leverfunktion och dosjustering kan därmed behövas. Hos patienter med svår leversjukdom (t.ex. cirros) rekommenderas en låg startdos (högst 20 mg tre gånger per dag) med noga övervakning av behandlingssvaret (som t.ex. effekt på hjärtfrekvensen).

### Nedsatt njurfunktion:

Koncentrationerna av propranolol kan öka hos patienter med betydande nedsatt njurfunktion och hemodialys. Försiktighet ska iakttas när behandlingen påbörjas och vid val av initial dos.

Liksom med andra betablockerare ska behandlingen inte avslutas abrupt. Behandlingen ska utsättas



gradvis under en period om 7 till 14 dagar. Antingen kan den motsvarande dosen av en annan betablockerare ersättas eller så ska utsättandet av propranolol vara gradvis. Patienterna bör övervakas under utsättandet, särskilt patienter med ischemisk hjärtsjukdom. Risken/nyttan med att avbryta betablockad ska bedömas för varje patient.

### **Äldre:**

Underlag som avser förhållandet mellan blodnivå och ålder är motsägande. Propranolol ska användas med försiktighet vid behandling av äldre. Behandling bör påbörjas med den lägsta dosen. Den optimala dosen bör avpassas individuellt efter det kliniska svaret.

### **Pediatrik population**

#### **Arytmier**

Doseringen bör avpassas till patientens hjärtstatus och de omständigheter som gör behandling nödvändig. Dosen bör avpassas individuellt och följande är endast en vägledning: Barn och ungdomar: 0,25-0,5 mg/kg 3-4 gånger dagligen, justerat efter det kliniska svaret.

#### **Migrän**

Oralt: Under 12 års ålder: 20 mg två eller tre gånger per dag. Över 12 års ålder: Dosen till vuxna.

#### **Administreringsätt**

För oral administrering.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hjärtdekomensation som inte behandlats tillfredsställande.
- Sjuka sinus-syndrom/SA-block.
- Tidigare bronkospasmer, bronkialastma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Metabol acidosis
- Hjärtblock av grad II och III.
- Patienter som har benägenhet för hypoglykemi t.ex. på grund av långvarig fasta eller patienter med begränsade motreglerande reserver
- Kardiogen chock.
- Obehandlat feokromocytom.
- Allvarlig bradykardi.
- Allvarlig hypotension.
- Svår perifer arteriell cirkulationsrubbnings.
- Prinzmetals angina.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Propranolol liksom andra betablockerare:

- kan, även om det är kontraindicerat vid okontrollerad hjärtsvikt (se avsnitt 4.3), användas till patienter vars tecken på hjärtsvikt är under kontroll. Försiktighet måste iaktas hos patienter med reducerad hjärtreserv.
- bör inte användas tillsammans med kalciumkanalblockerare med negativa inotropiska effekter (t.ex. verapamil, diltiazem), då det kan förstärka dessa effekter, särskilt hos patienter med nedsatt kammarfunktion och/eller onormal SA- eller AV-överledning. Detta kan leda till allvarlig hypotoni, bradykardi och hjärtsvikt. Varken betablockeraren eller kalciumkanalblockeraren bör ges intravenöst inom 48 timmar efter utsättning av det andra läkemedlet.

- även om det är kontraindicerat vid svåra perifera arteriella cirkulationsrubbnings (se avsnitt 4.3), kan det också förvärra mindre svåra perifera arteriella cirkulationsstörningar.
- på grund av dess negativa effekt på överledningstid måste försiktighet iaktas om det ges till patienter med hjärtblock av grad I.
- kan blockera/modifiera tecken och symtom på hypoglykemi (särskilt takykardi). Propranolol kan i enstaka fall ge hypoglykemi även hos icke-diabetiker, t.ex. nyfödda, spädbarn, barn, äldre, patienter i hemodialys, patienter med kronisk leversjukdom och patienter som tagit en överdos. Allvarlig hypoglykemi i samband med propranolol har i sällsynta fall lett till krampanfall och/eller koma hos enstaka patienter. Försiktighet måste iaktas vid samtidig användning av propranolol och hypoglykemibehandling hos diabetiker. Propranolol kan förlänga det hypoglykemiska svaret på insulin (se avsnitt 4.3).
- kan maskera tecken på tyreotoxikos.
- ska inte användas vid obehandlad feokromocytom, Hos patienter med feokromocytom kan dock en alfa-blockerare ges samtidigt.
- minskar hjärtfrekvensen som en följd av dess farmakologiska effekt. I de sällsynta fall när en behandlad patient utvecklar symtom som kan tillskrivas en långsam hjärtrytm kan dosen minskas.
- kan orsaka en svårare reaktion på olika allergener när det ges till patienter med en anamnes på anafylaktisk reaktion mot sådana allergener. Sådana patienter kanske inte svarar på de vanliga adrenalindoser som används för att behandla allergiska reaktioner.

Abrupt utsättning av betablockerare ska undvikas. Dosen ska sättas ut gradvis under en period om 7 till 14 dagar. Patienter ska följas under utsättning, särskilt vid ischemisk hjärtsjukdom.

När en patient är planerad för operation och ett beslut fattas att sätta ut behandling med betablockerare, ska detta göras minst 48 timmar före ingreppet. Risken/nyttan med att sätta ut betablockeraren ska fastställas för varje patient.

Eftersom halveringstiden kan vara förhöjd hos patienter med signifikant nedsatt lever- eller njurfunktion måste försiktighet iaktas vid behandlingsstart och val av initial dos.

Propranolol ska användas med försiktighet till patienter med icke-kompenserad levercirros (se avsnitt 4.2). Hos patienter med portahypertension kan leverfunktionen försämrats och hepatisk encefalopati utvecklas. Det finns rapporter som tyder på att behandling med propranolol kan öka risken för att utveckla hepatisk encefalopati (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom kan icke-selektiva betablockerare som propranolol förvärra det obstruktiva tillståndet. Använd därför inte propranolol vid detta tillstånd (se avsnitt 4.3).

Bronkospasm kan oftast behandlas med beta2-agonist-bronkdilaterare som salbutamol. Stora doser beta-bronkdilaterare kan krävas för att motverka den betablockad som orsakats av propranolol och dosen ska titreras med hänsyn till svaret. Både intravenös administrering och inhalation bör övervägas. Intravenös aminofyllin och/eller ipratropium (som inhalationsbehandling) kan också övervägas. Glukagon (1–2 mg intravenöst) har också rapporterats ha en bronkdilaterande effekt hos patienter med astma. Syre eller ventilation kan krävas i svåra fall.

Isolerade rapporter av myastenia gravis-liknande syndrom eller exacerbation av myastenia gravis har rapporterats hos patientadministrerad propranolol.

#### *Interferens med laboratorieanalyser:*

Propranolol har rapporterats påverka uppskattningen av bilirubin i serum med diazometoden och vid bestämning av katekolaminer med metoder där fluorescens används.

#### *Laktos:*

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption, bör inte använda detta läkemedel.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### *Kombination som inte rekommenderas*

Samtidig användning av betablockerare och kalciumkanalblockerare med negativa inotropa effekter (t.ex. verapamil, diltiazem) kan leda till förstärkta negativa effekter på AV-överledningen och sinusknutans funktion, särskilt hos patienter med nedsatt kammarfunktion och/eller onormal SA- eller AV-överledning. Detta kan leda till svår hypotoni och bradykardi. Kombination med propranolol bör undvikas, särskilt hos patienter med hjärtdekomensation.

Samtidig användning av sympatomimetika, t.ex. adrenalin, kan motverka effekten av betablockerare. Försiktighet måste iaktas vid parenteral administrering av beredningar som innehåller adrenalin till patienter som tar betablockerare eftersom vasokonstriktion, hypertoni och bradykardi i sällsynta fall kan uppkomma.

#### Beta-agonist-bronkdilaterare:

Icke-kardioselektiva betablockerare försämrar de bronkdilaterande effekterna av beta-agonist-bronkdilaterare, propranolol kontraindiceras för patienter med astma (se avsnitt 4.3).

#### Fingolimod:

Förstärkning av bradykardieffekter med eventuellt dödlig utgång. Behandling med Fingolimod ska inte initieras hos patienter som får betablockerare. Vid kombination rekommenderas lämplig övervakning av behandlingsstart, åtminstone över natten.

#### Barbiturater:

Betablockerarnas plasmanivåer och effekter reduceras av barbiturater. Barbiturater är potenta inducerare av leverenzymerna som kan öka metaboliseringen av propranolol.

#### Propafenon:

Plasmakoncentrationerna av propranolol kan stiga med upp till 100% av propafenon. Detta sammanhänger sannolikt med att propranolol delvis metaboliseras av samma enzym som propafenon (CYP2D6). Denna kombination är inte heller tillräddig då propafenon har negativa inotropa effekter.

#### Warfarin:

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

#### MAO-hämmare:

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

#### Glykosider:

Digitalisglykosider i kombination med betablockerare kan öka den atrio-ventrikulära överledningstiden.

*Kombination som ska användas med försiktighet, dosjustering kan vara nödvändig.*

Amiodaron:

Ett par fallrapporter talar för att patienter behandlade med amiodaron kan få uttalad sinusbradykardi när de samtidigt behandlas med propranolol. Amiodaron har en extremt lång halveringstid (ca 50 dagar), vilket innebär att interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet.

Klass I-antiarytmika (disopyramid, quinidin):

Klass I-antiarytmika och  $\beta$ -receptorblockerande medel har additiva negativt inotropa effekter vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion.

Icke steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID):

Antiflogistika av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av betablockerande medel. Det är främst indometacin som har studerats. I en studie avseende diklofenak har ingen sådan interaktion kunnat påvisas. Uppgifter för COX-2-hämmare saknas.

Cimetidin:

Cimetidin ökar halten av propranolol i plasma, sannolikt genom att hämma dess första passage-metabolism. Risk för bl.a. bradykardi vid oförändrad oral dosering.

Alkohol:

Samtidig användning med alkohol kan leda till ökade plasmakoncentrationer av propranolol.

Anestetika:

Samtidig användning av beta-adrenerga antagonister och anestetika kan försvaga reflex takykerdi och öka risken för hypotoni (se avsnitt 4.4). Undvik som regel en plötslig utsättning av behandling med betablockerare. Narkosläkaren ska därför informeras om att patienten behandlas med beta-adrenerga antagonister. Anestetiska medel som orsakar myokarddepression ska helst undvikas.

Epinefrin (adrenalin):

Ett antal rapporter finns om uttalad hypertension och bradykardi hos patienter behandlade med propranolol och epinefrin. Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även föreslagits att epinefrin kan utlösa dessa reaktioner vid intravasal administrering.

Fluvoxamin:

Fluvoxamin hämmar oxidativ metabolism och kan öka plasmakoncentrationen av propranolol. Det kan leda till uttalad bradykardi.

Centralverkande antihypertensiva medel (klonidin, moxonidin, metyldopa):

Samtidig användning av centralverkande antihypertensiva medel kan förvärra hjärtsvikt genom en sänkning i den centrala sympatikustonusen (sänkning av hjärtfrekvens och hjärtminutvolym, vasodilatation). Ett plötsligt utsättande, särskilt om det sker innan avbrott av behandling med betablockerare, kan öka risken för "rebound-hypertoni".

Om de två läkemedlen ges samtidigt ska betablockeraren utsättas flera dagar innan klonidinet utsätts.

Om klonidinbehandlingen ersätts med betablockerarbehandling, ska behandlingen inte påbörjas förrän flera dagar efter att administrering av klonidin har upphört.

Rifampicin:

Metabolismen av propranolol kan ökas av rifampicin, en potent inducerare av leverenzym.

Alfablockerare:

Samtidig användning av alfablockerare ökar risken för hypotoni, särskilt ortostatisk hypotoni och takykerdi och palpitationer.

Dihydropyridin kalciumkanalblockerare, t.ex. nifedipin:

Samtidig användning kan öka risken för hypotoni och leda till hjärtsvikt hos patienter med latent hjärtinsufficiens.

**Klorpromazin:**

Samtidig användning av klorpromazin med propranolol kan leda till ökade plasmakoncentrationer av bägge läkemedel och därmed förstärka dess effekter på puls och blodtryck samt förstärka de antipsykotiska effekterna av klorpromazin och de antihypertensiva effekterna av propranolol.

**Lidokain:**

Under infusion av lidokain kan plasmahalterna av lidokain stiga ca 30% om propranolol tillföres. Patienter som redan står på propranolol tenderar att få högre lidokainhalter än kontroller. Kombinationen ska undvikas.

**Medel mot migrän:**

Vid samtidig behandling med propranolol hämmas första passage-metabolismen av rizatriptan vars AUC ökade med 70–80 %. En dos av 5 mg rizatriptan rekommenderas vid kombinationsbehandling. Ergotamin med propranolol har lett till rapporter om vasospastiska reaktioner hos vissa patienter.

**Teofyllin:**

Propranolol minskar metabola clearance av teofyllin med ungefär 30 % vid endosering på 120 mg/dag och med 50 % vid doser på 720 mg/dag.

**Insulin och perorala antidiabetika:**

Samtidig användning kan maskera tecken på hypoglykemi (palpitationer, takykardi). Propranolol kan förlänga det hypoglykemiska svaret på insulin.

**Tobak:**

Tobaksrökning kan minska betablockerarnas positiva effekter på hjärtfrekvens och blodtryck.

**Laboratorieanalyser:**

Interferens med laboratorieanalyser – det har rapporterats att propranolol stör uppskattningen av bilirubin i serum med diazo-metoden och vid bestämning av katekolaminer med metoder där fluorescens används.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### **Graviditet**

I likhet med alla läkemedel ska propranolol inte ges under graviditet om det inte är nödvändigt. Det finns inga bevis på teratogenicitet med propranolol. Betablockerare minskar dock placentaperfusion, vilket kan leda till intrauterin fosterdöd, spontan abort och prematura förlossningar. Dessutom kan biverkningar (särskilt hypoglykemi och bradykardi hos nyfödda och bradykardi hos fostret) uppkomma. Under den postnatale perioden finns ökad risk för hjärt- och lungkomplikationer hos barnet.

##### **Amning**

De flesta läkemedel som blockerar beta-adrenoceptorer, särskilt lipofila föreningar, övergår i bröstmjolk men i varierande utsträckning. Amning bör undvikas vid administrering av dessa föreningar.

##### **Fertilitet**

Inga tillgängliga data över effekt på fertilitet hos människa.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Propranolol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hänsyn bör tas till att yrsel och trötthet kan uppträda.

## 4.8 Biverkningar

Propranolol tolereras generellt väl. I kliniska studier kan de biverkningar som rapporteras vanligtvis tillskrivas de farmakologiska effekterna av propranolol.

Biverkningar som är relaterade till propranolol redovisas nedan enligt organklass och frekvens.

Frekvenserna är definierade som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $> 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ), sällsynta ( $> 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ ) eller mycket sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ). Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Systemorgan-klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Trombocytopeni		Agranulocytos
<b>Immunsystemet</b>			Angioödem		
<b>Metabolism och nutrition</b>				Hypoglykemi hos nyfödda, spädbarn, barn, äldre, patienter i hemodialys, patienter med samtidig antidiabetisk behandling, patienter som fastar långvarigt och patienter med kronisk leversjukdom. Förändringar i lipidmetabolism (förändringar i koncentrationer av triglycerider och kolesterol i blodet). Allvarlig hypoglykemi har i sällsynta	

<b>Systemorgan- klass</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Mycket sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
				fall gett krampanfall och/eller koma	
<b>Psykiatriska störningar</b>	Sömn- störningar, mardrömmar		Hallucinationer, psykoser, humörsvängningar		Depression
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			Förvirring, minnesförlust, parestesi, yrsel	Isolerade rapporter av myastenia gravis-liknande syndrom eller exacerbation av myastenia gravis har rapporterats.	Huvudvärk, krampanfall kopplat till hypoglykemi
<b>Ögon</b>			Torra ögon, synstörningar		Konjunktivit
<b>Hjärtat</b>	Bradykardi, kalla extremiteter		Försämring av hjärtsvikt, precipitation av hjärtblock, postural hypotension som kan associeras med synkope.		Försämring av anfall av angina pectoris
<b>Blodkärll</b>	Raynauds fenomen		Försämring av claudicatio intermittens		
<b>Andningsvägar, bröstkort och mediastinum</b>	Andfäddhet		Bronkospasm kan uppstå hos patienter med bronkialastma eller astma i anamnesen, ibland med dödlig utgång		Dyspné

Systemorgan- klass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Magtarm- kanalen</b>		Gastro- intestinala störningar som illamående, kräkningar, diarré			Förstoppning, muntorrhet
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Purpura, alopeci, psoriasisliknande hudutslag eller förvärrande av psoriasis, hudutslag	Isolerade fall av hyperhidros har rapporterats	
<b>Muskulo- skeletala systemet och bindväv</b>					Artralgi
<b>Njurar och urinvägar</b>					Nedsatt blodflöde till njurarna och GFR
<b>Reproduktions- organ och bröstkörtel</b>					Impotens
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</b>	Trötthet och/eller matthet (ofta övergående)		Yrsel		
<b>Undersökningar</b>			En ökad halt av antinukleära antikroppar(ANA) har setts, men den kliniska relevansen av detta är oklar		

Om en klinisk bedömning indikerar att en patients välmående påverkas negativt av någon av ovanstående reaktioner ska ett utsättande av läkemedlet övervägas. Ett avbrott av behandling med betablockerare bör ske gradvis (se avsnitt 4.4). I de sällsynta fall där intolerans utvecklas som



bradykardi och hypotoni ska läkemedlet sättas ut och, vid behov, behandling för överdosering sättas in (se avsnitt 4.9).

#### 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 via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### **Toxicitet:**

Individuella svar varierar i hög grad, intag på omkring 2 g av vuxen har lett till dödsfall, och intag av mer än 40 mg orsakade allvarliga problem hos barn.

### **Symtom:**

**Hjärta** – bradykardi, hypotoni, lungödem, synkope och kardiogen chock kan utvecklas. Avvikelse i konduktionssystemet exempelvis AV-block grad I eller II kan uppstå. I sällsynta fall kan arytmier inträffa. Sannolikheten för att utveckla *kardiovaskulära komplikationer* är större om andra kardioaktiva läkemedel, särskilt kalciumkanalblockerare, digoxin, cykliska antidepressiva medel eller neuroleptika också har intagits. Äldre patienter och de med underliggande ischemisk hjärtsjukdom löper risk att utveckla allvarlig kardiovaskulär kompromiss.

**CNS** – dåsighet, förvirring, krampanfall, hallucinationer, utvidgade pupiller och i allvarliga fall kan koma inträffa. Neurologiska tecken som koma eller frånvarande pupillreaktivitet är otillförlitliga prognosindikatorer under återupplivande.

**Andra symtom** – bronkospasm, kräkning och ibland kan CNS-medierad andningsdepression inträffa. Begreppet kardioselektivitet är mycket mindre tillämpligt i överdossituationer och systemiska effekter av betablockad omfattar bronkospasm och cyanos. Patienter med befintlig luftvägssjukdom. Hypoglykemi och hypokalcemi är sällsynt och ibland kan generaliserade spasmer också förekomma.

### **Behandling:**

Vid överdosering eller extrema hjärtfrekvens- eller blodtrycksfall måste behandlingen med propranolol stoppas. Utöver primära avgiftningsåtgärder måste vitala parametrar övervakas och åtgärdas under intensiv vård. Vid hjärtstopp kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat.

Detta bör omfatta allmänna symtomatiska och stödjande åtgärder som bl.a. fria luftvägarna och övervakning av vitala tecken tills stabilitet uppnåtts. Överväg användning av kol (50 g för vuxna, 1 g/kg för barn) om en vuxen visar symtom inom 1 timma efter intag av mer än en terapeutisk dos, för barn gäller alla doser. Atropin bör ges före ventrikeltömning vid behov eftersom risk för vagal stimulering föreligger. Överväg alternativt ventrikeltömning för vuxna inom 1 timma efter potentiellt livshotande dos.

Kraftig bradykardi kan svara på stora doser atropin (vuxna 3 mg intravenöst och barn 0,04 mg/kg) och/eller en pacemaker.

Vid allvarlig hypotoni, hjärtsvikt eller kardiogen chock hos vuxna bör 5–10 mg glukogen ges som bolus intravenöst (barn 50–150 µg/kg) under 10 minuter för att minska sannolikheten för kräkning, följt av en infusion på 1–5 mg/timma (50 µg/kg/timma), titrerat till kliniskt svar. Om glukagon inte finns tillgängligt eller om uttalad bradykardi och allvarlig hypotoni föreligger som inte förbättras av

glukogen kan den betablockerande effekten motverkas av långsam, intravenös administrering av isoprenalinhydroklorid, dopamin eller noradrenalin.

Vid allvarlig hypotoni kan ytterligare inotropiskt stöd vara nödvändigt med en beta-agonist t.ex. dobutamin 2,5–40 µg/kg/min (vuxna och barn). Det är sannolikt att dessa doser inte skulle räcka för att upphäva de kardiella effekterna av betablokaden vid en stor överdos. Dobutamindosen bör därför ökas vid behov för att uppnå önskat svar enligt patientens kliniska tillstånd.

Inhalationsbehandling med salbutamol 2,5–5 mg bör ges för bronkospasm.

Intravenös aminofyllin kan hjälpa i svårbehandlade fall (5 mg/kg under 30 minuter följt av en infusion med 0,5–1 mg/kg/timma). Ge inte den initial dosen 5 mg/kg om patienten tar teofyllin eller aminofyllin peroralt.

Hjärt-pacing kan också vara effektiv för att öka hjärtfrekvensen men korrigerar inte alltid hypotoni som är sekundär till myokarddepression.

Vid generaliserade spasmer kan en långsam, intravenös dos av diazepam (0,1–0,3 mg/kg kroppsvikt) användas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Betablockerande medel, icke-selektiva (betablockerare) ATC-kod: C07AA05

Propranolol är en kompetitiv antagonist vid både beta1- och beta2-adrenoreceptorerna. Det har ingen agonistaktivitet vid beta-adrenoreceptorn, men har membranstabiliserande effekt vid koncentrationer som överstiger 1 till 3 mg/liter, även om sådana koncentrationer sällan nås under oral behandling.

Kompetitiv betablokad har påvisats hos människa genom ett parallellt byte till höger på dos-hjärtfrekvenssvårskurvan till betaagonister såsom isoprenalin.

Propranolol liksom andra betablockerare har negativa inotropa effekter och är därför kontraindicerat vid okontrollerad hjärtsvikt.

Propranolol är en racemisk blandning och den aktiva formen är S (-)-isomeren av propranolol. Med undantag för hämning av omvandlingen av tyroxin till trijodtyronin är det inte troligt att några ytterligare hjälpegenskaper som R (+)-propranolol har, jämfört med den racemiska blandningen, kommer att ge upphov till olika terapeutiska effekter.

Propranolol är effektivt och väl tolererat hos de flesta etniska populationer, även om behandlingssvaret kan var mindre hos svarta patienter.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Efter intravenös administrering är plasmahalveringstiden för propranolol cirka 2 timmar och kvoten mellan metaboliter och moderssubstans i blodet är lägre än efter oral administrering. Det är framför allt 4-hydroxipropranolol som inte finns efter intravenös administrering. Propranolol absorberas helt efter oral administrering och maximala plasmakoncentrationer uppkommer 1 till 2 timmar efter dosering hos fastande patienter. Levern eliminerar upp till 90 % av en oral dos med en elimineringshalveringstid på 3 till 6 timmar. Propranolol sprids i stor omfattning och snabbt i hela kroppen och de högsta nivåerna ses i lungor, lever, njurar, hjärna och hjärta. Propranolol är i hög grad bundet till protein (80 till 95 %).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska data påvisar inte någon speciell risk för människor baserat på konventionella studier av farmakologisk säkerhet, upprepad dosotoxicitet, lokal tolerans, genotoxicitet, karcinogen potential och toxicitet för reproduktionen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Majsstärkelse  
Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Magnesiumstearat

Tablettdragering:  
Hypromellos (E464)  
Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Acetylerade monoglycerider och diglycerider  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning PVC/PVDC/Aluminiumfolie med 25, 28, 30, 50, 56, 60, 100 och 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B. V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28.01.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 26.09.2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

01.06.2022