

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Propranolol Lek 40 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 40 mg propranololijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

laktoza monohidrat. Ena tableta vsebuje 110,90 mg laktoze monohidrat, kar ustreza 105,35 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Roza, melirane, okrogle, ravne tablete s posnetimi robovi, s križno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Propranolol Lek je pri odraslih indicirano za naslednja bolezenska stanja:

#### **Hipertenzija**

Zdravilo Propranolol Lek se uporablja tako v enotirnem kot večtirnem zdravljenju hipertenzije. Običajno se ga kombinira s tiazidnimi diuretiki.

#### **Angina pectoris**

Zdravilo Propranolol Lek se uporablja za profilakso stenokardij pri kronični stabilni obremenitveni angini pectoris. Če se z zdravilom Propranolol Lek ne doseže želenega zdravilnega uspeha, se priporoča dodatek nitratov. Zaradi različnega načina učinkovanja lahko sočasno zdravljenje prepreči oz. nevtralizira nezaželene spremljevalne pojave posamičnih zdravil. Pri zdravljenju bolnikov z angino pectoris, ki imajo nenormalno funkcijo levega prekata (LP) ali pa je LP dilatiran, nekateri avtorji k običajnim odmerkom propranolola priporočajo dodatek kardiotoničnih glikozidov.

#### **Miokardni infarkt**

Zdravilo Propranolol Lek zanesljivo zmanjšuje tveganje kardiovaskularne umrljivosti pri bolnikih, ki so preživeli akutno obdobje miokardnega infarkta in so klinično stabilni. Zmanjšuje tudi tveganje za nastanek reinfarkta.

#### **Aritmije**

Uporablja se za zdravljenje različnih srčnih aritmij, le redko pa predstavlja antiaritmik prve izbire. Sočasna uporaba z drugimi antiaritmiki mora biti pazljivo pretehtana (glejte poglavje 4.4). Nadprekatne aritmije: zdravilo Propranolol Lek je učinkovito pri preprečevanju paroksizmov refraktarnih atrijskih tahikardij, zlasti tistih, ki so posledica kateholaminov ali kardiotoničnih glikozidov in tistih pri Wolff–Parkinson–White sindromu (WPW sindrom). V kombinaciji z glikozidi

digitalisa se ga uporablja za upočasnitev tahikardnega odziva prekatov pri atrijski fibrilaciji ali undulaciji. Zdravilo Propranolol Lek se lahko koristno uporablja za zdravljenje trdovratnih izjemnih prekatnih utripov, ki motijo bolnika in ne reagirajo na običajno zdravljenje. Z zdravilom Propranolol Lek se lahko učinkovito nadzira tahiaritmije, ki so posledica prevelikih odmerkov srčnih glikozidov, vendar le v primerih, ko ni znakov AV bloka.

### **Hipertrofična obstruktivna miokardiopatija**

Zdravljenje z zdravilom Propranolol Lek lahko pri bolnikih s hipertrofično obstruktivno miokardiopatijo učinkovito obvladuje nekatere simptome, ki so posledica obremenitve ali drugačne simpatične stimulacije, kot so stenokardije, vertigo, sinkope in palpitacije; klinično izboljšanje je le prehodno.

### **Feokromocitom**

Za zdravljenje običajno zadošča zaviralec alfa adrenergičnih receptorjev. Zdravilo Propranolol Lek se lahko uporablja kot dodatno zdravilo za nadzorovanje tistih simptomov, ki so posledica prevelike stimulacije beta adrenergičnih receptorjev, zlasti pri bolnikih z inoperabilnimi ali metastatskimi feokromocitomi. Primeren je tudi za obvladovanje tahikardije pred ali med operativnim posegom.

Neovirana alfa adrenergična stimulacija ima za posledico hudo hipertenzijo. Zaradi preprečitve tega zapleta morajo bolniki pred začetkom zdravljenja z zdravilom Propranolol Lek vedno prejemati alfa adrenergični zaviralec (npr. fenoksibenzamin ali fentolamin). Bolniki s feokromocitomom morajo ves čas zdravljenja z zdravilom Propranolol Lek sočasno prejemati zaviralce alfa adrenergičnih receptorjev.

### **Tireotoksikoza**

Zdravilo Propranolol Lek se daje per os za obvladovanje hujših tahikardij in nadprekatnih aritmij, kadar so te zelo moteče ali hemodinamsko pomembne. Zdravilo ne učinkuje na osnovno bolezen.

### **Migrena**

Zdravilo Propranolol Lek se je izkazalo za učinkovito zdravilo za preprečevanje napadov običajnih migrenskih glavobolov, oziroma za zmanjšanje njihove pogostnosti.

### **Esencialni tremor**

Zdravilo Propranolol Lek se uporablja za zdravljenje esencialnega (familiarnega, dednega) tremorja. Propranolol zmanjša amplitude, ne pa tudi frekvence tremorja. Najbolj je učinkovit pri zdravljenju tremorja z visoko amplitudo in majhno frekvenco. Zdravljenje s propranololom lahko pomembno izboljša funkcijsko zmogljivost bolnikov (npr. sposobnost pisanja, pitja, uživanja hrane, oblačenja) in zagotavlja subjektivno kvalitetnejše življenje (zmanjšanje zadrege, stiske in anksioznosti). Zelo redko se doseže, da pri zdravljenju simptomi popolnoma izginejo, na kar je treba bolnika opozoriti.

### **Profilaksa krvavitev iz prebavil zaradi portalne hipertenzije in ruptur varic požiralnika, želodca ali kolona**

Zdravilo Propranolol Lek se uporablja za profilakso krvavitev iz prebavil zaradi portalne hipertenzije in ruptur varic požiralnika, želodca ali kolona.

Varnost in učinkovitost zdravila Propranolol Lek pri otrocih in mladostnikih je bila dokazana za zdravljenje aritmij.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### **Odmerjanje**

#### **Odrasli**

Zdravilo Propranolol Lek dajemo peroralno. Odmerjanje zdravila mora biti individualno prilagojeno bolniku. Zdravljenje z zdravilom Propranolol Lek se začne z majhnim odmerkom, ki se ga s titracijo

postopoma povečuje do želenega terapevtskega odziva. Ob ukinitvi terapije je treba odmerke postopoma zmanjševati.

#### *Hipertenzija*

Pri zdravljenju hipertenzije je začetni odmerek 40 mg dvakrat na dan. Povečuje se ga lahko s tedenskimi razmiki glede na odziv bolnika.

Večina bolnikov potrebuje dnevne odmerke med 160 in 320 mg. Dnevne odmerke preko 320 mg je treba porazdeliti na tri ali štiri enake odmerke.

Najbolj izrazito znižanje krvnega tlaka se pojavi 2 – 4 tedne po začetku zdravljenja.

S sočasno diuretično ali drugo antihipertenzivno terapijo se doseže dodatno zmanjšanje krvnega tlaka.

#### *Angina pectoris*

Zdravljenje pričnemo z odmerkom 40 mg, dvakrat ali trikrat dnevno. Ob neustreznem terapevtskem odzivu dnevne odmerke, v enotedenskih presledkih, počasi (po 80 mg dnevno) večamo, dokler ne dosežemo želenega terapevtskega učinka. Ustrezen odziv pri angini pectoris se običajno doseže z odmerki od 120 do 240 mg/dan.

Videti je, da je povprečni optimalni vzdrževalni dnevni odmerek 160 mg. Izjemoma so v razistentnih primerih dosegli zadovoljive rezultate z dnevnimi odmerki, ki so znašali celo 320 – 400 mg.

#### *Aritmije*

Z odmerkom od 10 – 40 mg trikrat ali štirikrat na dan se običajno doseže potreben odziv bolnika.

#### *Stanja po miokardnem infarktu*

Zdravljenje se začne med 5. in 21. dnevom po miokardnem infarktu z začetnim odmerkom 40 mg štirikrat na dan v prvih 2 ali 3 dneh. Bolnik lahko potem zaradi boljšega sodelovanja jemlje celotne dnevne odmerke v dveh 80-miligramskih odmerkih na dan. Maksimalni dnevni odmerki znašajo 180 do 240 mg. Dajemo jih lahko v dveh obrokih. Zdravilo dajemo najmanj 3 leta.

#### *Migrena*

Začetni odmerek je 40 mg dvakrat ali trikrat na dan. Odmerke se nato počasi večja, dokler ni dosežena zadovoljiva profilaksa migrenskih napadov. Običajni učinkoviti dnevni odmerki znašajo 80 – 160 mg.

#### *Hipertrofična obstruktivna miokardiopatija*

Z odmerkom od 10 do 40 mg trikrat ali štirikrat na dan se običajno doseže potreben odziv bolnika.

#### *Tireotoksikoza*

Z odmerkom od 10 do 40 mg trikrat ali štirikrat na dan se običajno doseže potreben odziv bolnika.

#### *Esencialni tremor*

Priporočeni začetni odmerek je 40 mg dvakrat ali trikrat na dan in se ga lahko povečuje za enako količino s tedenskimi razmiki glede na odziv bolnika. Ustrezen odziv se običajno doseže z odmerki od 80 do 160 mg/dan. Pri starejših bolnikih imajo lahko dnevni odmerki, večji od 120 mg, za posledico bradikardijo, sinkopo ali bronhospazem.

#### *Feokromocitom*

Potem ko je v primarno zdravljenje uveden alfa adrenergični zaviralec, je propranolol lahko koristno dodatno zdravilo za obvladovanje tahikardij. Pred operativnim posegom se daje propranolol 3 dni v dnevnem odmerku 60 mg. Za dolgotrajno zdravljenje neoperabilnih feokromocitomov običajno zadošča dnevni odmerek 30 mg.

*Profilaksa krvavitev iz prebavil zaradi portalne hipertenzije in ruptur varic požiralnika, želodca ali kolona*

Začetni dnevni odmerek znaša 40 mg, dvakrat dnevno. Odmerke počasi večamo, dokler se srčna frekvenca v mirovanju ne zmanjša za približno 25 %. Maksimalni dnevni odmerek je 360 mg, damo ga v dveh obrokih.

### **Pediatrična populacija**

Odmerke se izračuna na podlagi otrokove telesne mase, ne pa glede na telesno površino.

#### *Aritmije*

Odmerek je prilagojen individualno na osnovi spodnje navedbe:

0.25 mg – 0.5 mg/kg trikrat do štirikrat na dan, prilagojeno glede na odziv. Največji odmerek je 1 mg/kg štirikrat dnevno, vendar skupni dnevni odmerek ne sme preseči 160 mg dnevno.

### **Starejši bolniki**

Rezultati raziskav, v katerih so preučevali odvisnost med starostjo bolnikov in plazemskimi koncentracijami propranolola, niso enoznačni. Pri starejših bolnikih je potrebno propranolol uporabljati previdno. Zdravljenje je potrebno uvesti z najmanjšimi odmerki. Optimalne odmerke določimo individualno glede na terapevtski odgovor.

### **Bolniki z okvaro ledvic**

Izločanje propranolola se zmanjša pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, zato je potrebna previdnost in morebitno zmanjšanje odmerka.

### **Bolniki z okvaro jeter**

Propranolol se skoraj povsem presnavlja v jetrih. Zaradi tega je potrebno še posebej skrbno prilagajati odmerke in bolnike pogosteje nadzirati.

Osnovni terapevtski princip individualne titracije odmerkov, dokler ne dosežemo želenega terapevtskega odziva, ostaja nespremenjen.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Propranolol Lek je kontraindicirano pri naslednjih stanjih:

- bronhospazem, vključno z bronhialno astmo
- pelodna alergija v času cvetenja
- sinusna bradikardija in AV blok višje stopnje
- sindrom bolnega sinusnega vozla
- kardiogeni šok (ni splošno sprejeta kontraindikacija)
- desnostranska srčna odpoved zaradi pljučne hipertenzije
- huda, na zdravljenje rezistentna zastojna srčna odpoved
- hujše periferne obtočne motnje
- feokromocitom, ki ni zdravljen z alfa adrenergičnim zaviralcem
- variantna oblika angine pektoris (Prinzmetal)
- hipotenzija
- metabolna acidoza po dolgotrajnem stradanju
- sočasna uporaba zaviralcev MAO (izjema: zaviralci MAO - B)

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Najbolj pogosti hudi neželeni učinki propranolola so posledica blokade beta adrenergičnih receptorjev. Rezultati obširne raziskave, v katero so bili vključeni hospitalizirani bolniki, ki so prejeli propranolol, kažejo, da so neželeni učinki najbolj pogosti pri bolnikih s povišanimi dušičnimi retenti in pri tistih, ki so starejši od 60 let. Pri peroralnem dajanju propranolola je bila pogostost neželenih učinkov neodvisna od velikosti odmerka, praviloma so se pojavili kmalu po

začetku zdravljenja. Avtorji sklepajo, da je večina hudih neželenih učinkov posledica nezmožnosti teh bolnikov, da bi se prilagodili zmanjšanju potrebne beta adrenergične stimulacije.

### **Kardiovaskularni sistem**

Bradikardija je, zlasti pri bolnikih z digitalisno intoksikacijo, najbolj pogost neželeni učinek propranolola v krvnih obtočilih. Bradikardija je lahko zelo huda in jo lahko v takih primerih spremljajo hipotenzija, sinkopa ali angina pectoris. Hudo bradikardijo je treba zdraviti z atropinom; če ni uspeha, se da previdno i.v. izoproterenol.

Zastojna srčna odpoved se lahko pojavi pri bolnikih z neustreznim delovanjem srca, ki jim je bila z dajanjem propranolola v preveliki meri odtegnjena kompenzatorna beta adrenergična stimulacija. Pri bolnikih s sistolično disfunkcijo levega prekata lahko pri zdravljenju s propranololom pride do zmanjšanja obremenitvene zmogljivosti. Zdravljenje s propranololom je treba prekiniti, takoj ko se pojavijo znaki srčne odpovedi.

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili s propranololom zaradi angine pectoris, je prišlo po nenadni prekinitvi zdravljenja do zvečanja pogostosti, podaljšanja trajanja in zvečanja intenzivnosti pektanginoznih napadov. Ti zapleti so se pojavili zelo hitro po prekinitvi zdravljenja, večinoma v roku 24 ur. Epizode so nestabilne in ne reagirajo na NTG. Opisani so primeri akutnih, neredko smrtnih miokardnih infarktov in nenadnih smrti po nenadni odtegnitvi propranolola.

Zdravljenje z zdravilom Propranolol Lek je treba prekiniti počasi in postopoma. Odmerke se postopoma zmanjšuje vsakih nekaj dni, zdravljenje se lahko povsem prekine šele po najmanj dveh tednih. Če se po prekinitvi zdravljenja pojavijo hujše stenokardije, je priporočena ponovna uvedba zdravila Propranolol Lek in zdravnih postopkov, katere sicer uporabljamo ob nestabilni angini pectoris.

Kar zadeva prekinitve zdravljenja s propranololom pred večjimi kirurškimi posegi, v literaturi ni enotnih stališč. Morebitno hujšo in daljšo hipotenzijo med anestezijo se lahko obvlada tako, da se z beta adrenergičnimi agonisti blokira učinke propranolola. Če je bilo zdravljenje s propranololom pred kirurškim posegom prekinjeno, je treba po posegu čimprej nadaljevati z zdravljenjem.

Posebno previdno je treba propranolol dajati bolnikom z AV blokom I. stopnje. Zaradi negativnega učinka na prevodnost se lahko razvije blok višje stopnje.

Pri zdravljenju s propranololom lahko pride do zadrževanja tekočine v telesu, pljučnega edema in znakov perifernih arterijskih obtočnih motenj, običajno po Raynaudovem tipu. Če se uporablja v terapiji propranolol sam, je treba včasih omejiti vnos soli.

Pri bolnikih, ki imajo hujšo okvaro ledvic ali jeter je treba pri daljšem zdravljenju s propranololom skrbno nadzirati ustrezne laboratorijske parametre. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo. Pri bolnikih s portalno hipertenzijo se lahko poslabša jetrna funkcija in razvije hepatična encefalopatija.

### **Preobčutljivostne reakcije in bronhospazem**

Pri bolnikih, ki prejemajo propranolol, se lahko pojavijo težave pri obvladovanju morebitnih preobčutljivostnih reakcij. Zaradi farmakoloških učinkov blokade beta in sprememb v telesnih tekočinah so lahko te reakcije bolj izrazite. Adrenalin pogosto nima pričakovanega učinka pri zdravljenju anafilaktične reakcije, uporabljati ga je treba previdno. Za prekinitve bronhospazma so potrebni večji odmerki adrenalina, ti pa imajo lahko za posledico prekomerno alfa adrenergično stimulacijo s posledično hudo hipertenzijo, refleksno bradikardijo, srčnim blokom in možnim zvečanjem bronhospazma. Namesto velikih odmerkov adrenalina se kot alternativno zdravljenje teh stanj ponuja ustrezno nadomeščanje tekočine in uporaba  $\beta_2$ -adrenergičnih agonistov, vključno s parenteralnim dajanjem salbutamola in podobnih sredstev za prekinitve bronhospazma ter noradrenalina za nadzorovanje hipotenzije.

Propranolol občasno povzroči hipoglikemijo, celo pri bolnikih, ki niso diabetiki. Pri sočasni uporabi propranolola in hipoglikemičnih zdravil pri diabetičnih bolnikih je potrebna previdnost. Propranolol lahko podaljša hipoglikemični odziv na insulin.

Propranolol ni primeren za zdravljenje bolnikov, ki imajo stanja, pri katerih je večja verjetnost nastanka hipoglikemije, kot npr. daljše stradanje, kronične bolezni jeter ali pomanjkljiva prehrana z oslabelemi avtonomnimi in hormonskimi odgovori na hipoglikemijo, ki vključujejo glikogenolizo, glukoneogenezo in/ali neustrezno izločanje insulina.

V redkih primerih lahko prikrita sladkorna bolezen postane očitna oziroma lahko pride do poslabšanja predhodno obstoječe sladkorne bolezni. Po dolgotrajnem strogem postu ali ob naporni telesni dejavnosti med zdravljenjem z zdravilom Propranolol Lek lahko pride do hipoglikemičnih stanj. Opozorilni znaki hipoglikemije (še posebno tahikardija in tresenje) so lahko zabrisani.

Pri bolnikih s hipertireoidizmom so med simptomatskim zdravljenjem s propranololom klinični znaki tirotoksikozе (tahikardija in tresenje) lahko zabrisani.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi ali v družinski anamnezi psorazio, se zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko predpisujejo le po skrbni presoji razmerja med koristjo in tveganjem.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Propranolol Lek**

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### *Fenotiazini*

Imajo lahko aditiven hipotenziven učinek. Pri sočasnem zdravljenju s haloperidolom so opisane hude hipotenzije in srčni zastoj.

### *Simpatikomimetska sredstva*

Propranolol učinkuje antagonistično na beta adrenergično stimulacijo, ki je posledica uporabe simpatikomimetskih sredstev. Ta interakcija je posebej izrazita pri izoproterenolu. Za preseganje beta adrenergične blokade zaradi propranolola so potrebni zelo veliki odmerki izoproterenola. Bolnikom, ki prejemajo propranolol, je treba adrenalin dajati zelo previdno, saj lahko pride do izrazite bradikardije in razvoja srčnega bloka 1. ali 2. stopnje.

### *Diuretiki, antidepresivi, barbiturati in kardiovaskularna zdravila*

Sočasno dajanje diuretikov, tricikličnih antidepresivov, barbituratov, pa tudi nitroglicerina, vazodilatatorjev ali drugih antihipertenzivnih zdravil zveča hipotenzivni učinek propranolola. Ta učinek se praviloma uporablja kot terapevtsko koristen. Kadar se propranolol uporablja sočasno z drugimi antihipertenzivnimi sredstvi, se priporoča previdno prilagajanje odmerkov.

Če se propranolol daje sočasno z antiaritmičnimi zdravili, kot so lidokain, fenitoin, prokainamid, kinidin ali verapamil, so lahko učinki na srce bolj izraziti, lahko so antagonistični, toksični spremljevalni pojavi so lahko pogostejši in hujši.

Previdnost je potrebna pri sočasnem zdravljenju z antiaritmiki razreda I, kot je npr. dizopiramid. Sočasna uporaba propranolola in nekaterih drugih kardiovaskularnih zdravil (blokatorji kalcijevih kanalčkov – nedihidropiridinski npr. verapamil, diltiazem) lahko poveča negativne učinke posameznih zdravil na SA in AV prevajanje dražljaja ter prekatno funkcijo.

Sočasno zdravljenje s propranololom lahko zmanjša pozitivne inotropne učinke srčnih glikozidov.

Sočasna terapija z dihidropiridinskimi blokatorji kalcijevih kanalov, npr. nifedipinom, lahko zveča tveganje nastanka hipotenzije, pri bolnikih z latentno srčno insuficienco pa lahko pride do srčnega popuščanja.

### *Antidiabetična zdravila*

Propranolol lahko poslabša glukozno toleranco, zveča pogostnost in izrazitost hipoglikemij; zavira tahikardijo, ki jo povzroča hipoglikemija, ne pa znojenja, ki je lahko celo bolj izrazito; upočasni normalizacijo koncentracije glukoze v krvi po hipoglikemiji, ki je nastala pod vplivom zdravil; spreminja hemodinamski odziv na hipoglikemijo, ki se lahko pokaže kot huda hipertenzija.

### *Druga zdravila*

Cimetidin lahko znatno zmanjša očistek propranolola, verjetno zaradi zavore presnove propranolola v jetrih. Pri sočasni uporabi obeh zdravil je treba bolnike skrbno opazovati zaradi pravočasne prepoznave zvečane beta adrenergične blokade.

Beta adrenergični zaviralci lahko zvečajo povratno (rebound) hipertenzijo, ki se razvije po prekinitvi zdravljenja s klonidinom.

Sočasna uporaba peroralnega antacida aluminijevega hidroksida po nekaterih raziskavah zmanjša biološko uporabnost in najvišje plazemske koncentracije propranolola za 60 %, pri drugih pa kliničnega pomena te možne interakcije niso mogli potrditi; biološka uporabnost propranolola pri manjših odmerkih ni bila zmanjšana.

Ob sočasni uporabi ergot alkaloida in propranolola lahko pride do aditivne periferne vazokonstrikcije.

Nesteroidna protivnetna zdravila (npr. ibuprofen, indometacin) lahko zmanjšajo hipotenzivni učinek propranolola.

Zaviralcev monoamino oksidaze (MAO) se, zaradi možne preveč izrazite hipertenzije, ne sme jemati skupaj s propranololom (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba propranolola in anestetikov ima lahko za posledico izrazitejšo zmanjšanje krvnega tlaka.

Če zdravljenja s propranololom ni mogoče prekiniti pred kirurškim posegom v splošni anesteziji ali pred uporabo perifernih mišičnih relaksantov, mora biti anesteziist seznanjen s tem, da se bolnik zdravi s propranololom.

Živčno-mišična blokada, ki jo povzročijo periferni mišični relaksanti (npr. suksametonij, tubokurarin), je lahko okrepljena zaradi zavrtja receptorjev beta.

Ob sočasni uporabi s klorpromazinom se zvečajo plazemske koncentracije obeh zdravil. Etanol upočasni absorpcijo propranolola.

### *Medsebojna delovanja zaradi citokroma P450*

Izoencimi 2D6, 1A2 in 2C19 sodelujejo pri presnavljanju propranolola. Previdnost je potrebna, kadar se propranolol daje sočasno z zdravili, ki prav tako vplivajo na te presnovne poti, ker lahko pride do pojave klinično pomembnih interakcij med zdravili, kot tudi do sprememb pri učinkovitosti zdravil, lahko pa pride tudi do pojave toksičnih učinkov. Med ta zdravila sodijo imipramin, klorpromazin, ciprofloksacin, flukonazol, cimetidin, fluoksetin, fluvoksamin, diazepam, izoniazid, ritonavir, lignokain, zolmitriptan in rizatriptan, klorpromazin, fenitoin, fenobarbital, teofilin, kinidin, propafenon, rifampicin, varfarin, tioridazin, dihidropiridini, kot na primer nifedipin, nisoldipin, nikardipin, isradipin in lacidipin. Zaradi dejstva, da se koncentracije enega ali drugega zdravila v krvi lahko spremenijo, bi, skladno s klinično presojo, bilo potrebno odmerke prilagoditi.

### **Vpliv na vrednosti laboratorijskih testov**

Poročali so, da propranolol moti določanje serumskega bilirubina z metodo diazo in določanje kateholaminov z metodami, ki temeljijo na fluorescenci.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### **Nosečnost**

Propranolol prehaja preko placent in v krvi popkovine doseže primerljive ali pa celo še višje koncentracije kot v serumu matere. Ni na razpolago zadosti raziskav o uporabi propranolola pri nosečnicah. Varnost uporabe propranolola v času nosečnosti ni dokazana, zato je uporaba odsvetovana. Opisana je nizka porodna teža otrok, katerih matere so v času nosečnosti prejemale propranolol.

Zaradi možnosti pojava bradikardije, hipotenzije, hipoglikemije in zavrtja dihanja (asfiksija novorojenčkov) pri novorojenčkih je treba zdravljenje s propranololom prekiniti 48 do 72 ur pred izračunanim datumom poroda. Če to ni mogoče, je treba novorojenčke 48 do 72 ur po rojstvu skrbno nadzorovati.

Zdravila Propranolol Lek se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno.

## **Dojenje**

Propranolol se izloča v materino mleko, zato se materam, ki prejemajo propranolol, dojenje odsvetuje. Če se kljub temu odločijo za dojenje, je potreben skrben nadzor dojenčkov zaradi pravočasne prepoznave morebitnih znakov beta adrenergične blokade.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Propranolol praviloma ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Priporoča se previdnost zaradi možne utrujenosti in vrtoglavice pri nekaterih bolnikih na začetku zdravljenja.

## **4.8 Neželeni učinki**

### **Preiskave**

Povečane ravni sečnine, kreatinina, aminotransferaz, alkalne fosfataze ali laktatne dehidrogenaze v serumu (pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem).

Blago povečanje ravni kalija v serumu (pri bolnikih s hipertenzijo).

Propranolol bolniki običajno dobro prenašajo. Prijavljene neželene učinke v kliničnih raziskavah lahko običajno pripišemo farmakološkemu delovanju propranolola.

Najbolj resna neželena učinka, ki se lahko pojavita ob zdravljenju s propranololom, sta zastojna srčna odpoved in bronhospazem.

Neželeni učinki, razvrščeni po MedDRA glede na organske sisteme in njihova pogostnost pojavljanja, so navedeni spodaj.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redko ( $< 1/10.000$ ), neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

### **Srčne bolezni**

*Pogosto:* bradikardija, stopnjevanje srčnega popuščanja, motnje AV prevajanja, posturalna hipotenzija, ki je lahko združena s sinkopo, pri občutljivih bolnikih poslabšanje srčnega bloka, palpitacije

*Zelo redko:* okrepitev napadov angine pektoris

### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

*Občasno:* trombocitopenija, trombocitopenična purpura

*Neznana:* agranulocitoza

### **Bolezni živčevja**

*Pogosto:* vrtoglavica, letargija, omotičnost, glavobol, nespečnost, živčnost, anksioznost, zmanjšana zmožnost koncentracije, reverzibilna amnezija in katatonija, živahne sanje, parestezije okončin, motnje koordinacije

*Občasno:* sindrom miastenije gravis

*Zelo redko:* poslabšanje ali ponoven izbruh miastenije gravis

### **Očesne bolezni**

*Občasno:* konjunktivitis, zmanjšano solzenje

*Redko:* motnje vida, keratokonjunktivitis

### **Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta**

*Neznana:* tinitus, redko motnje sluha ali izguba sluha

### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

*Neznana:* bronhospazem (pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ali astmo), laringospazem, dihalna stiska



### **Bolezni prebavil**

*Pogosto:* navzea, bruhanje, abdominalne bolečine, anoreksija, napenjanje, blaga diareja, obstipacija

*Občasno:* suha usta

### **Bolezni kože in podkožja**

*Pogosto:* reverzibilna alopecija

*Neznana:* psoriazi podobne kožne reakcije, poslabšanje ali ponoven izbruh psoriaze, aknam podobne spremembe na koži obraza

### **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

*Zelo redko:* artropatija (monoartritis ali poliartritis), oslabeledost mišic ali mišični krči

### **Bolezni sečil**

*Neznana:* Zaviralci betaadrenergičnih receptorjev, vključno s propranololom, imajo lahko neželene učinke na hemodinamiko ledvic. Previdnost je še posebno potrebna pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo.

### **Presnovne in prehranske motnje**

*Zelo redko:* sladkorna bolezen

*Neznana:* hipoglikemija, epileptični napad zaradi hipoglikemije, motnje v presnavljanju maščob, zmanjšanje ravni HDL holesterola, povečanje ravni trigliceridov v plazmi

### **Žilne bolezni**

*Zelo redko:* hladne cianotične okončine, Raynaudov fenomen, poslabšanje ali ponoven izbruh intermitentne klavdikacije

### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

*Pogosto:* utrujenost, oslabeledost, znojenje

### **Bolezni imunskega sistema**

*Pogosto:* alergijske kožne reakcije (rdečina, eritematozni kožni izpuščaji, srbenje, eksantem, koprivnica)

*Neznana:* anafilaktične reakcije: povišana telesna temperatura z vnetim grlom, suha usta, eritem obraza

### **Motnje reprodukcije in dojk**

*Zelo redko:* zmanjšanje ali izguba libida

### **Psihiatrične motnje**

*Pogosto:* depresija, zmedenost, halucinacije

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Najbolj pogosti znaki in simptomi, ki se jih lahko pričakuje pri prevelikem odmerjanju, so bradikardija, hipotenzija, bronhospazem in akutna srčna odpoved. Lahko se pojavijo tudi krči, depresija dihanja in apneja ter motnje zavesti.

Zdravljenje: V vsakem primeru prevelikega odmerka je treba zdravljenje s propranololom takoj prekiniti. Bolnika je treba skrbno nadzorovati. Priporočajo se naslednji terapevtski ukrepi: takojšnja izpraznitev želodca; če je od zaužitja zdravila minilo malo časa, se izzove bruhanje; če je mogoče, se izvede izpiranje želodca.

Bradikardija: i.v. aplikacija atropina (0,25 – 1 mg). Če odgovora na blokado vagusa ni, se previdno uporabi izoproterenol (morda bodo potrebni veliki odmerki).

V refraktarnih primerih se vstavi transvenski srčni spodbujevalnik.

Akutna srčna odpoved: daje se kardiotonične glikozide in diuretike.

Hipotenzija: daje se vazopresorna sredstva, kot sta levarterenol ali adrenalin. Videti je, da je adrenalin izbirno sredstvo.

Pri obvladovanju depresije miokarda in hipotenzije se je obnesel glukagon.

Bronhospazem: uporablja se  $\beta_2$ -adrenergične agoniste in/ali derivate teofilina.

Za nadzorovanje krčev: i.v. diazepam.

S hemodializo verjetno ni mogoče pospešiti eliminacije propranolola v primeru akutnega prevelikega odmerka.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, Neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Oznaka ATC: C07AA05

Propranolol je neselektivni zaviralec beta adrenergičnih receptorjev. Na vegetativni živčni sistem nima nobenih drugih učinkov. V enaki meri zavira  $\beta_1$ - (srčni) in  $\beta_2$ -adrenergične receptorje (bronhialni, gladko mišičje ožilja). Nima intrinzične simpatikomimetične aktivnosti (ISA) tako imenovane celične membrane – stabilizirajoče delovanje je zmerno do izrazito izraženo (lokalno anestetični učinek). Propranolol je prvi sintetični blokator beta adrenergičnih receptorjev, ki je že pred desetletji prišel v klinično uporabo. Propranolol je danes še vedno najbolj pomembno in referenčno zdravilo, s katerim primerjajo vse pozneje sintetizirane spojine iz skupine beta adrenergičnih zaviralcev. Potem ko je zaradi propranolola blokirana možnost vezave agonistov na beta adrenergične receptorje, se proporcionalno zmanjša kronotropni, inotropni in vazodilatatorni odgovor na beta adrenergično stimulacijo.

Beta adrenergična zavora je koristna v nekaterih kliničnih stanjih, v katerih je simpatična aktivnost prevelika ali neprimerna in zaradi tega škodljiva za bolnika. Po drugi strani pa je simpatična stimulacija življenjsko pomembna v nekaterih kliničnih situacijah (npr. pri bolnikih z AV blokom ali zelo oslabiljenim delovanjem srca) in jo je treba ohraniti. Osnovni namen terapevtske blokade beta adrenergičnih receptorjev je zmanjšanje škodljive simpatične stimulacije do tiste mere, ko ni ogrožena potrebna simpatična podpora.

Zaradi beta adrenergične zavora propranolol zveča uporabo v dihalnih poteh – bronhokonstrikcija (zlasti pri astmatičnih bolnikih), zavira glikogenolizo v skeletnem mišičevju in v miokardu, zavira sproščanje prostih maščobnih kislin in insulina, ki ga povzroča adrenergična stimulacija, ter zviša število cirkulirajočih eozinofilnih granulocitov. Propranolol zveča aktivnost uterusa zlasti negravidnega.

Natančen mehanizem antihipertenzivnega učinkovanja propranolola ni pojasnjen.

Pri bolnikih z angino pectoris propranolol upočasnjuje nastajanje prsne bolečine in zviša prag obremenitve.

Mehanizmi protimigrenskega in protitremorskega učinkovanja propranolola niso povsem razjasnjeni.

V koncentracijah, ki povzročajo blokado betaadrenergičnih receptorjev, ima propranolol antiaritmični učinek. Videti je, da je prav blokada receptorjev najbolj pomemben mehanizem antiaritmičnega delovanja. Beta adrenergična zavora je pomembna pri zdravljenju tistih aritmij, ki so posledica povišane ravni cirkulirajočih kateholaminov ali zvečane občutljivosti miokarda na kateholamine (aritmije, ki so povezane s feokromocitomom, hipertirozo, obremenitvami).

Ni povsem jasno, na kakšen način znižuje propranolol umrljivost zaradi kardiovaskularnih bolezni pri bolnikih, ki so preživeli miokardni infarkt. Nekateri so mnenja, da zaradi svojega antiaritmičnega učinkovanja.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Propranolol se iz prebavil hitro in popolnoma absorbira. Učinek prvega prehoda skozi jetra je zelo izrazit. Biološka uporabnost propranolola je 25 – 30 %. Plazemske koncentracije zdravila se med posamezniki precej razlikujejo, verjetno zaradi različnega obsega nespecifične vezave na jetrne celice. Po peroralnem dajanju se propranolol v plazmi pojavi približno 30 min po odmerku; najvišje plazemske koncentracije doseže zdravilo 60 - 90 min po peroralnem odmerku. Če se zdravilo vzame po jedi, se lahko čas, ki je potreben za doseg najvišje plazemske koncentracije podaljša; pri tem se plazemske koncentracije praviloma ne znižajo. Terapevtske plazemske koncentracije znašajo običajno 50 - 100 ng/mL. Koncentracije preko 100 ng/mL pomenijo zelo izrazito beta adrenergično blokado. Med plazemskimi koncentracijami in terapevtskim učinkom ni čvrste korelacije (soodvisnosti).

### Porazdelitev

Celotna vezava propranolola na beljakovine je približno 93 %.

### Biotransformacija

Od 50 do 70 % peroralnega odmerka se presnovi v jetrih pri prvem prehodu skozi jetra. Propranolol se skoraj povsem presnovi v jetrih. V urinu so dokazali najmanj 8 presnovkov. Poglavitni aktivni presnovek propranolola je 4-hidroksipropranolol.

### Izločanje

Razpolovna doba eliminacije zdravila je 3 do 6 ur. Izloča se predvsem s sečem. Izločanje propranolola sledi kinetiki prvega reda in je, kot kaže, neodvisno od plazemskih koncentracij in velikosti odmerkov.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po peroralnem dajanju propranolola znaša LD<sub>50</sub> pri miših 320 mg/kg in pri podganah 466 mg/kg. Po intraperitonealnem dajanju so vrednosti LD<sub>50</sub> pri miših 149 mg/kg.

V študijah narejenih na živalih, z 10-krat višjimi odmerki propranolola od klinično priporočljivih odmerkov pri ljudeh, niso ugotovili embriotoksičnega delovanja.

Ni podatkov, da propranolol deluje mutageno ali kancerogeno. Študije s propranololom narejene na živalih niso pokazale škodljivega vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

karminska kislina (E120)  
laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza (E460)  
brezvodni, koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat (E470b)  
smukec

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo je na voljo v škatli s stekleničko iz rjavega litega stekla, z LDPE zaporko, ki omogoča evidentiranje odprtja, s 50 tabletami.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/93/01299/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17.12.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 21.2.2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20.12.2018