

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

INDERAL δισκία 40mg

INDERAL LA 80mg καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει Propranolol Hydrochloride ισοδύναμο με 40mg propranolol.

Κάθε καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει Propranolol Hydrochloride ισοδύναμο με 80mg propranolol.

Για τα έκδοχα βλέπε παρ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ροζ δισκία επικαλυμμένα με υμένιο.

Ροζ καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης που περιέχουν propranolol hydrochloride.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο

- Υπέρταση (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά, ιδίως θειαζιδικά διουρητικά).
- Στεφανιαία νόσος με στηθαγχική συνδρομή.
- Θυρεοτοξίκωση.
- Φλεβοκομβική μη αντισταθμιστική ταχυκαρδία, αρρυθμίες κυρίως υπερκοιλιακής προέλευσης, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.
- Μακροχρόνια προφύλαξη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Προεγχειρητική προετοιμασία ή συντηρητική θεραπεία ανεγχείρητου φαιοχρωμοκυττώματος.
- Πρόληψη κρίσεων ημικρανίας.
- Αγχώδης διαταραχή.

Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

- Υπέρταση
- Θυρεοτοξίκωση
- Στεφανιαία νόσος με στηθαγχική συνδρομή
- Αγχώδης διαταραχή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δεδομένου ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με σημαντική ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας και την επιλογή της αρχικής δόσης.

Δισκία

Ενήλικες

Υπέρταση:

Η αρχική δόση είναι 80mg δύο φορές την ημέρα και μπορεί να αυξηθεί σε εβδομαδιαία διαστήματα αναλόγως της ανταπόκρισης. Το σύνηθες δοσολογικό εύρος είναι 160-320mg την ημέρα και η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα.

640mg την ημέρα (βλ. πίνακα 1).

Με σύγχρονη χορήγηση διουρητικού ή άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων επιτυγχάνεται περαιτέρω μείωση της πίεσης του αίματος.

Στηθάγχη, αγγώδης διαταραχή, ημικρανία:

Η αρχική δόση είναι 40mg δύο φορές την ημέρα και μπορεί να αυξηθεί κατά την ίδια ποσότητα σε εβδομαδιαία διαστήματα, ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

Ικανοποιητική ανταπόκριση για την αγγώδη διαταραχή και την ημικρανία παρατηρείται συνήθως στο δοσολογικό εύρος 80-160 mg/ημέρα και στη στηθάγχη 120-240mg/ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 240mg για την ημικρανία και τα 320mg για τη στηθάγχη (βλ. πίνακα 1).

Αρρυθμίες, ταχυκαρδία, υπετροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, θυρεοτοξίκωση:

Δοσολογία 10-40mg τρεις ή τέσσερις φορές την ημέρα συνήθως επιτυγχάνει την απαιτούμενη ανταπόκριση. Η μέγιστη ημερήσια δόση για τις αρρυθμίες δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 160mg (βλ. πίνακα 1).

Μακροχρόνια προφύλαξη μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου:

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει μεταξύ της 5ης και της 21ης ημέρας μετά από το έμφραγμα με αρχική δόση 40mg τέσσερις φορές την ημέρα και για 2 ή 3 ημέρες. Στη συνέχεια για καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς, η ολική ημερήσια δόση μπορεί να χορηγείται ως 80mg δύο φορές την ημέρα (βλ. πίνακα 1).

Φαιοχρωμοκύτωμα:

Προεγχειρητικά: 60mg ημερησίως για 3 ημέρες μόνο σε συνδυασμό με α-δρενεργικό αναστολέα.

Επί ανεγχειρήτου όγκου ως συντηρητική θεραπεία: 30mg ημερησίως (βλ. πίνακα 1).

Πίνακας 1

Δοσολογικός Πίνακας Ενηλίκων		
(σε διηρημένες ημερήσιες δόσεις)		
	<u>Ελάχιστη δόση/ημέρα</u>	<u>Μέγιστη δόση/ημέρα</u>
Υπέρταση	160mg	640 mg
Στηθάγχη	80mg	320mg
Αρρυθμίες	30mg	160mg
Πρόληψη κρίσεων ημικρανίας	80mg	240mg
Ταχυκαρδία	30mg	160mg
Αγγώδης διαταραχή	80mg	160mg
Θυρεοτοξίκωση	30mg	160mg
Μυοκαρδιοπάθεια	30mg	160mg
Φαιοχρωμοκύτωμα	60mg (προεγχειρητικά) 30mg (επί ανεγχειρήτου όγκου ως συντηρητική θεραπεία)	60mg 30mg
Μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	160mg	160mg

Παιδιά

Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται. Ενδεικτικά αναφέρεται η ακόλουθη δοσολογία:

Αρρυθμίες:

Παιδιά και έφηβοι: 0,25-0,5mg/kg 3-4 φορές την ημέρα, και προσαρμογή ανάλογα με την απόκριση. Μέγιστη δόση 1mg/kg 4 φορές την ημέρα, η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 160mg την ημέρα.

Καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Ενήλικες

Υπέρταση:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 160mg εφάπαξ την ημέρα λαμβανόμενα το πρωί ή το βράδυ. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε αυτή τη δόση. Εάν κριθεί απαραίτητο η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω ανά 80mg την ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση. Με σύγχρονη χορήγηση διουρητικού ή άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων επιτυγχάνεται περαιτέρω μείωση της πίεσης του αίματος.

Μια κάψουλα Inderal LA 80mg ημερησίως είναι απίθανο από μόνη της να είναι επαρκής για τη θεραπεία της υπέρτασης, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναρκτήρια δόση σε ασθενείς που ενδείκνυται (π.χ. ηλικιωμένοι ή να παρέχουν μια πρακτική μέθοδο της σταδιακής μετατροπής της δόσης).

Στηθάγχη, θυρεοτοξίκωση, αγχώδης διαταραχή:

Δόση 80mg εφάπαξ την ημέρα λαμβανόμενη το πρωί ή το βράδυ μπορεί να αποδειχθεί επαρκής σε πολλούς ασθενείς. Εάν κριθεί απαραίτητο η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω σε 160mg εφάπαξ την ημέρα ή να προστεθεί σε αυτήν και δόση 80mg.

Παιδιά

Τα καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης δεν συνιστώνται για χρήση στα παιδιά.

Ηλικιωμένοι

Τα διαθέσιμα στοιχεία που αφορούν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα και της ηλικίας είναι αντικρουόμενα. Στους ηλικιωμένους η κατάλληλη δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

4.3 Αντενδείξεις

- Βρογχικό άσθμα, ιστορικό βρογχικού άσθματος ή βροχοσπασμού.

Ο βρογχόσπασμος συνήθως αναστρέφεται με βρογχοδιασταλτικούς β_2 -αγωνιστές, όπως η σαλβουταμόλη. Για την αντιρρόπηση του β -αποκλεισμού που προκαλείται από την προπρανολόλη μπορεί να απαιτούνται μεγάλες δόσεις βρογχοδιασταλτικού β_2 -αγωνιστή και η δόση θα πρέπει να καθορίζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση. Θα πρέπει να εξετάζεται τόσο η ενδοφλέβια χορήγηση όσο και η χορήγηση εισπνεόμενων παραγόντων. Η χρήση αμινοφυλλίνης ενδοφλεβίως και/ή η χρήση ιπρατροπίου (που χορηγείται με ψεκαστήρα), μπορεί επίσης να εξετασθεί. Η γλυκαγόνη (1-2mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως) έχει επίσης αναφερθεί ότι ασκεί βρογχοδιασταλτική δράση στους ασθματικούς ασθενείς. Οξυγόνο ή τεχνητός αερισμός μπορεί να απαιτηθούν σε σοβαρές περιπτώσεις. Το Inderal όπως και οι άλλοι β -αναστολείς δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στις ακόλουθες καταστάσεις.

- Γνωστή υπερευαισθησία στην προπρανολόλη.
- Βραδυκαρδία
- Καρδιογενές σοκ
- Υπόταση
- Μεταβολική οξέωση ή μετά από παρατεταμένη νηστεία.
- Σοβαρές διαταραχές της περιφερικής αρτηριακής κυκλοφορίας, σύνδρομο Reynaud.
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού.
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
- Φαιοχρωμοκύττωμα που δεν έχει αντιμετωπισθεί (με α -αδρενεργικό αναστολέα)
- Μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια
- Στηθάγχη Prinzmetal.

Το Inderal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς επιρρεπείς στην υπογλυκαιμία, π.χ. μετά από παρατεταμένη νηστεία ή με μειωμένες αντιρροπιστικές εφεδρείες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση

Το Inderal όπως και οι άλλοι β -αναστολείς:

- Αν και αντενδείκνυται στην μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παρ. 4.3), μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς στους οποίους τα σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας ελέγχονται. Προσοχή πρέπει να δίνεται στους ασθενείς με πτωχές καρδιακές εφεδρείες.
- Εκτός του ότι αντενδείκνυται σε σοβαρές διαταραχές της περιφερικής αρτηριακής κυκλοφορίας (βλ. 4.3 "Αντενδείξεις"), μπορεί επίσης να επιδεινώσει λιγότερο σοβαρές διαταραχές της περιφερικής αρτηριακής κυκλοφορίας.
- Λόγω της αρνητικής του επίδρασης στο χρόνο αγωγής, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού.
- Δεν ενδείκνυται η χορήγησή της για τη θεραπεία υπερτασικής κρίσης
- Το Inderal καλύπτει/τροποποιεί τα σημεία και συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (ειδικά την ταχυκαρδία). Το Inderal περιστασιακά προκαλεί υπογλυκαιμία, ακόμα και σε μη διαβητικούς ασθενείς, π.χ. νεογννήτα, βρέφη, παιδιά, ηλικιωμένους, ασθενείς σε αιμοδιύλιση ή ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια ηπατική νόσο και υπερδοσολογία. Η σοβαρή υπογλυκαιμία η οποία συνδέεται με το Inderal, σπάνια σε μερικούς ασθενείς παρουσιάζεται με σπασμούς και/ή κώμα. Σε διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν υπογλυκαιμική θεραπεία, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται ταυτόχρονα Inderal. Το Inderal μπορεί να επιμηκύνει την υπογλυκαιμική νόσο.
- Μπορεί να συγκαλύψει τα σημεία θυρεοτοξίκωσης.
- Ως αποτέλεσμα της φαρμακολογικής του δράσης, το Inderal ελαττώνει την καρδιακή συχνότητα. Στις σπάνιες περιπτώσεις που κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που αποδίδονται σε χαμηλή καρδιακή συχνότητα, η δόση μπορεί να ελαττωθεί.
- Το Inderal δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα σε ασθενείς που πάσχουν από ισχαιμική καρδιακή νόσο. Θα πρέπει είτε να γίνεται αντικατάσταση του φαρμάκου με ισοδύναμη δόση ενός άλλου β-αναστολέα, είτε η διακοπή του Inderal να γίνεται σταδιακά.
- Μπορεί να προκαλέσει μια πιο σοβαρή αντίδραση σε ορισμένα αλλεργιογόνα, όταν χορηγηθεί σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλακτικών αντιδράσεων σε αυτά τα αλλεργιογόνα. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να μην ανταποκρίνονται στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των αλλεργικών αντιδράσεων. Το Inderal πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μη αντιρροπιστική κίρρωση. Σε ασθενείς με σημαντική ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, η έναρξη της θεραπείας και η επιλογή της αρχικής δόσης πρέπει να γίνεται με προσοχή. Σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση, η ηπατική λειτουργία μπορεί να επιδεινωθεί και μπορεί να εμφανισθεί ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Έχουν υπάρξει αναφορές που υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με προπρανολόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Το Inderal τροποποιεί την ταχυκαρδία της υπογλυκαιμίας. Σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν υπογλυκαιμική θεραπεία, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται ταυτόχρονα Inderal. Το Inderal μπορεί να επιμηκύνει την υπογλυκαιμική ανταπόκριση στην ινσουλίνη (βλ. παρ. 4.3 και 4.4.)
- Ταυτόχρονη χορήγηση Rizatriptan και Προπρανολόλης μπορεί να προκαλέσει αυξημένο AUC και C_{max} περίπου κατά 70-80%. Η αυξημένη έκθεση στη Rizatriptan συμπεραίνεται ότι προκαλείται από την αναστολή του μεταβολισμού πρώτης διέλευσης της Rizatriptan μέσω της αναστολής της μονοαμινικής οξειδάσης – A. Αν πρέπει να χορηγηθούν και τα δύο φάρμακα, τότε συνιστάται μια δόση Rizatriptan 5mg.
- Οι αντιαρρυθμικοί παράγοντες τάξης I (π.χ. δισοπυραμίδη) και η αμιοδαρόνη μπορεί να έχουν αυξητική επίδραση στο χρόνο κολπικής αγωγιμότητας και να προκαλέσουν αρνητική ινοτρόπο δράση.
- Η χορήγηση Inderal κατά την διάρκεια έγχυσης λιδοκαΐνης μπορεί να αυξήσει την συγκέντρωση της λιδοκαΐνης στο πλάσμα περίπου κατά 30%. Οι ασθενείς που ήδη

λαμβάνουν Inderal, τείνουν να εμφανίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης, σε σύγκριση με αυτούς που δεν λαμβάνουν προπρανολόλη. Ο συνδυασμός προπρανολόλης και λιδοκαΐνης πρέπει να αποφεύγεται.

- Οι γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας όταν συνδυάζονται με β-αναστολείς, μπορεί να επηρεάσουν τον χρόνο της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

- Ο συνδυασμός β-αναστολέων και αποκλειστών διαύλων ασβεστίου με αρνητική ινότροπη δράση (π.χ. βεραπαμίλη, διλτιαζέμη), μπορεί να οδηγήσει σε επίταση αυτών των δράσεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ελαττωμένη κοιλιακή λειτουργία και/ή διαταραχές της φλεβοκομβοκολπικής ή κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπόταση, βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό και καρδιακή ανεπάρκεια. Πρέπει να αποκλείεται η ενδοφλέβια χορήγηση εκατέρου των φαρμάκων, εφόσον χρησιμοποιείται το άλλο. Η ενδοφλέβια ένεση β-αναστολέα και αποκλειστών διαύλων ασβεστίου πρέπει να απέχει 48 ώρες η μια της άλλης.

- Σύγχρονη χορήγηση με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών π.χ. νιφεδιπίνη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης και μπορεί να εκδηλωθεί καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με λανθάνουσα καρδιακή ανεπάρκεια.

- Σύγχρονη χορήγηση συμπαθομιμητικών παραγόντων π.χ. αδρεναλίνης, μπορεί να εξουδετερώσει την δράση των β-αναστολέων. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την παρεντερική

χορήγηση σκευασμάτων που περιέχουν αδρεναλίνη σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με β-αναστολείς, καθώς σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να προκληθεί αγγειοσυστολή, υπέρταση και βραδυκαρδία.

- Σύγχρονη χορήγηση σιμετιδίνης ή υδραλαζίνης αυξάνει τα επίπεδα της προπρανολόλης στο πλάσμα και σύγχρονη χορήγηση αλκοόλ μπορεί να αυξάνει, τα επίπεδα της προπρανολόλης στο πλάσμα.

- Οι β-αναστολείς μπορεί να επιδεινώσουν την υπέρταση που μπορεί να ακολουθήσει την διακοπή της κλονιδίνης. Εάν τα δύο φάρμακα χορηγούνται παράλληλα, ο β-αναστολέας πρέπει να διακοπεί αρκετές ημέρες πριν την διακοπή της κλονιδίνης. Εάν πρόκειται να αντικατασταθεί η κλονιδίνη από θεραπεία με β-αναστολέα, η διακοπή της κλονιδίνης πρέπει να γίνει αρκετές ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με β-αναστολέα.

- Σύγχρονη χορήγηση με πραζοσίνη μπορεί να προκαλέσει κατά την έναρξη της θεραπείας οξεία ορθοστατική υπόταση.

- Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη ή συγγενείς ουσίες, καθώς σε ορισμένους ασθενείς έχει αναφερθεί αγγειοσύσπαση.

- Σύγχρονη χορήγηση με αναστολείς της προσταγλανδινικής συνθετάσης, π.χ. ιβουπροφένη και ινδομεθακίνη, μπορεί να ελαττώσει την υποτασική δράση του Inderal.

- Σύγχρονη χορήγηση Inderal και χλωροπρομαζίνης, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα και των δύο φαρμάκων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αντιψυχωσική δράση για την χλωροπρομαζίνη και αυξημένη αντιυπερτασική δράση για το Inderal.

- Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά την συγχορήγηση αναισθητικών παραγόντων και Inderal. Ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερώνεται και να επιλέγεται αναισθητικός παράγοντας με όσο το δυνατόν μικρότερη αρνητική ινότροπη δράση. Χρήση β-αναστολέων μαζί με αναισθητικούς παράγοντες, μπορεί να οδηγήσει σε εξασθένηση της αντανακλαστικής ταχυκαρδίας και αύξηση του κινδύνου υπότασης. Αναισθητικοί παράγοντες που προκαλούν καταστολή του μυοκαρδίου, καλύτερα να αποφεύγονται.

- Φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν ότι οι ακόλουθες ουσίες μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την προπρανολόλη, λόγω επίδρασης στα ενζυμικά συστήματα του ήπατος που μεταβολίζουν την προπρανολόλη και αυτές τις ουσίες: κινιδίνη, προπαιφαινόνη, ριφαμπικίνη, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, θειοριδαζίνη και αποκλειστές διαύλων ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών όπως νιφεδιπίνη, νισολδιπίνη, νικαρδιπίνη, ισραδιπίνη και λασιδιπίνη. Με βάση το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις στο αίμα εκάστης ουσίας μπορεί να επηρεαστούν, μπορεί να απαιτείται τροποποίηση της δόσολογίας ανάλογα με την κρίση του ιατρού (βλέπε

επίσης προηγούμενη παράγραφο στην ίδια ενότητα περί σύγχρονης χορήγησης με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Όπως όλα τα φάρμακα το Inderal δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η χρήση του θεωρείται απολύτως απαραίτητη. Δεν υπάρχουν στοιχεία πρόκλησης τερατογένεσης με το Inderal. Ωστόσο, οι β-αναστολείς ελαττώνουν την αιμάτωση μέσω του πλακούντα, που μπορεί να οδηγήσει σε ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου, πρώιμο ή πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, μπορεί να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως υπογλυκαιμία και βραδυκαρδία στο νεογέννητο και βραδυκαρδία στο έμβρυο. Επίσης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρδιακών και πνευμονικών επιπλοκών στο νεογέννητο μετά τον τοκετό.

Γαλουχία: Οι περισσότεροι β-αναστολείς, ιδιαίτερα οι λιπόφιλες ουσίες, περνούν στο μητρικό γάλα αν και σε διαφορετικό βαθμό. Ο θηλασμός επομένως δεν συνιστάται μετά την χορήγηση τέτοιων ουσιών.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η χρήση του Inderal θεωρείται απίθανο να ελαττώσει την ικανότητα των ασθενών να οδηγήσουν ή να χειρισθούν μηχανήματα. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι σποραδικά μπορεί να παρατηρηθούν ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Inderal είναι συνήθως καλά ανεκτό. Σε κλινικές μελέτες οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συνήθως αποδόθηκαν στην φαρμακολογική δράση της προπρανολόλης.

Οι ακόλουθες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά οργανικό σύστημα:

Συνήθεις (1-9,9%).

Γενικά: Κόπωση και/ή εξάντληση (συνήθως παροδική).

Καρδιαγγειακά: Βραδυκαρδία, ψυχρά άκρα, φαινόμενο Raynaud.

ΚΝΣ: Διαταραχές ύπνου, εφιαλτικά όνειρα.

Ασυνήθεις (0,1-0,9%)

Γαστρεντερικό: Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετος, διάρροια.

Σπάνιες (0,01-0,09%)

Γενικά: Ζάλη

Αίμα: Θρομβοκυτοπενία

Καρδιαγγειακό: Επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, εμφάνιση καρδιακού αποκλεισμού, ορθοστατική υπόταση που μπορεί να συσχετισθεί με συγκοπή, επιδείνωση διαλείπουσας χλωλότητας.

ΚΝΣ: Ψευδαισθήσεις, Ψυχώσεις, Αλλαγές στην διάθεση, Σύγχυση.

Δέρμα: Πορφύρα, Αλωπεκία, δερματική αντίδραση που μοιάζει με ψωρίαση, επιδείνωση ψωρίασης, δερματικά εξανθήματα.

Νευρολογικές: Παισιθησία.

Οφθαλμολογικές: Ξηροφθαλμία, Οπτικές διαταραχές.

Αναπνευστικό: Βρογχόσπασμος μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα ή ιστορικό ασθματικών συμπτωμάτων, μερικές φορές με θανατηφόρο κατάληξη.

Πολύ σπάνιες (<0,01%)

Ενδοκρινολογικό σύστημα: Υπογλυκαιμία παρουσιάστηκε στα νεογέννητα, βρέφη, παιδιά, ηλικιωμένους, ασθενείς σε αιμοδιύληση, ασθενείς σε υπογλυκαιμική θεραπεία, σε ασθενείς μετά από παρατεταμένη νηστεία και σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο.

Μη γνωστή συχνότητα

Ενδοκρινολογικό σύστημα: Σπασμοί που συνδέονται με την υπογλυκαιμία.

Εργαστηριακά: Έχει παρατηρηθεί αύξηση σε ANA (Αντιπυρηνικά Αντισώματα), η κλινική συσχέτιση της οποίας δεν είναι σαφής.

Νευρικό σύστημα: Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις συνδρόμου που μοιάζει με βαρεία μυασθένεια (gravis) ή επιδείνωση βαρείας μυασθένειας.

Η διακοπή του φαρμάκου θα πρέπει να εξετασθεί εάν, κατά την κρίση του ιατρού, η καλή κατάσταση του ασθενούς επηρεάζεται αρνητικά από κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η διακοπή της θεραπείας με β-αναστολέα πρέπει να γίνεται σταδιακά. Στην σπάνια περίπτωση μη ανοχής, που εκδηλώνεται ως βραδυκαρδία και υπόταση, το φάρμακο θα πρέπει να διακόπτεται και, εάν είναι απαραίτητο, να χορηγείται θεραπεία υπερδοσολογίας

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, υπόταση, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και βρογχόσπασμο.

Τα γενικά μέτρα αντιμετώπισης περιλαμβάνουν: στενή παρακολούθηση, εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, πλύση στομάχου, χορήγηση ενεργού άνθρακα και καθαρικού για να εμποδιστεί η απορρόφηση του φαρμάκου, που πιθανώς βρίσκεται ακόμη στον γαστρεντερικό σωλήνα, χρήση πλάσματος ή υποκατάστατων πλάσματος για την αντιμετώπιση της υπότασης και του σοκ.

Η έντονη βραδυκαρδία και οι σοβαρές διαταραχές της αγωγής μπορεί να αντιμετωπισθούν με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης 1-2mg και/ή καρδιακό βηματοδότη. Εάν είναι απαραίτητο, μπορεί να ακολουθήσει μια εφ' άπαξ δόση 10mg γλυκαγόνης ενδοφλεβίως. Εάν χρειάζεται, μπορεί να χορηγηθεί μια δεύτερη δόση ή να γίνει ενδοφλέβια έγχυση γλυκαγόνης 1-10mg/ώρα, αναλόγως της ανταπόκρισης. Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση στη γλυκαγόνη ή εάν δεν είναι διαθέσιμη, τότε μπορεί να χορηγηθεί ένας διεγέρτης των β-αδρενεργικών υποδοχέων, όπως δοβουταμίνη 2,5-10μg/kg/λεπτό με ενδοφλέβια έγχυση. Η δοβουταμίνη, λόγω της θετικής ινότροπης δράσης της μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της υπότασης και της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι πιθανό οι παραπάνω δόσεις να μην μπορούν να αναστρέψουν τις καρδιολογικές επιδράσεις του β-αποκλεισμού αν η υπερδοσολογία είναι μεγάλη. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η δόση της δοβουταμίνης θα πρέπει να αυξηθεί, προκειμένου να επιτευχθεί η αναγκαία ανταπόκριση ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Υπάρχει πιθανότητα να εκδηλωθεί υπόταση μετά την λήψη αγωνιστή των β-αδρενεργικών υποδοχέων, αλλά αυτό μπορεί να περιορισθεί με την χρήση δοβουταμίνης που είναι πιο εκλεκτικός παράγοντας. Η έντονη διούρηση πρέπει να αντισταθμίζεται διατηρώντας τα φυσιολογικά υγρά και την ηλεκτρολυτική ισορροπία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: C07AA05

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η προπρανολόλη είναι ανταγωνιστής τόσο των β_1 - όσο και των β_2 - αδρενεργικών υποδοχέων. Δεν εμφανίζει αγωνιστική δράση στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, εμφανίζει όμως σταθεροποιητική δράση στην κυτταρική μεμβράνη σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν το 1-3mg/l, αν και τέτοιες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται σπάνια κατά την διάρκεια θεραπείας από το στόμα. Ο αποκλεισμός των β- αδρενεργικών υποδοχέων έχει δείχθει στον άνθρωπο με παράλληλη μετακίνηση προς τα δεξιά στην καμπύλη δόσης/ανταπόκρισης στον καρδιακό ρυθμό, σε σύγκριση με τους β- αγωνιστές όπως η ισοπρεναλίνη.

Η προπρανολόλη, όπως και οι άλλοι β- αναστολείς, εμφανίζει αρνητική ινότροπο δράση και επομένως αντενδείκνυται στην μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παρ. 4.4).

Το Inderal είναι ρακεμικό μίγμα, με δραστικό ισομερές την S(-) προπρανολόλη. Με εξαίρεση την αναστολή της μετατροπής της θυροξίνης σε τριιωδοθυρονίνη, θεωρείται απίθανο κάποιες επιπρόσθετες δευτερεύουσες ιδιότητες που διαθέτει η R(+) προπρανολόλη, σε σύγκριση με το ρακεμικό μίγμα, να οδηγήσουν σε διαφορετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η προπρανολόλη είναι αποτελεσματική και καλά ανεκτή στους περισσότερους εθνικούς πληθυσμούς, αν και η ανταπόκριση μπορεί να είναι μικρότερη στους μαύρους ασθενείς.

Τα καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης διατηρούν υψηλότερο βαθμό β-αποκλεισμού 24 ώρες μετά την χορήγηση, σε σύγκριση με τις συμβατικές φαρμακοτεχνικές μορφές προπρανολόλης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο χρόνος ημίσειας ζωής της προπρανολόλης είναι περίπου 2 ώρες και η αναλογία των μεταβολιτών προς τη μητρική ουσία στο αίμα είναι μικρότερη από ότι μετά από χορήγηση από το στόμα. Ειδικά η 4-υδροξυπροπρανολόλη δεν είναι παρούσα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Η προπρανολόλη απορροφάται πλήρως μετά από χορήγηση από το στόμα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται 1-2 ώρες μετά τη λήψη της δόσης από ασθενείς σε νηστεία. Με την λήψη από το στόμα καψουλών ελεγχόμενης αποδέσμευσης, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα είναι πιο επίπεδη σε σύγκριση με τα δισκία Inderal, αλλά ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται σε 10-20 ώρες.

Το ήπαρ απομακρύνει ποσοστό έως 90% της από του στόματος δόσης, με χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής 3 έως 6 ώρες. Η προπρανολόλη κατανέμεται ευρέως και ταχέως στον οργανισμό και οι υψηλότερες συγκεντρώσεις εμφανίζονται στους πνεύμονες, το ήπαρ, τα νεφρά, τον εγκέφαλο και την καρδιά.

Η προπρανολόλη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (80-95%).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η προπρανολόλη είναι φάρμακο για το οποίο έχει αποκτηθεί ευρύτατη κλινική εμπειρία. Σχετικές πληροφορίες για τον συνταγογράφο παρέχονται σε άλλα σημεία της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Η προπρανολόλη εδόθη σε αρουραίους σε δόσεις 150mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (δηλαδή σε δόσεις >10 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) και βρέθηκε εμβρυοτοξική, ενώ δεν παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα με δόσεις 80 mg/kg/ημέρα. Επίσης παρατηρήθηκε ανεξήγητη αύξηση θανάτων στα νεογνήτα. Αυτή η δοσολογία ήταν τοξική και για τη μητέρα (απώλεια βάρους). Χορήγηση σε κουνέλια σε δόση 150mg/kg/ημέρα κατά την εγκυμοσύνη δεν προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα. Ε καμιά περίπτωση δεν προκλήθηκε τερατογένεση.

Στον άνθρωπο παρατηρήθηκε επιβράδυνση στην ενδομήτρια αύξηση των εμβρύων όταν κατά την εγκυμοσύνη χορηγήθηκε προπρανολόλη.

Δεν υπάρχουν όμως επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

Νεογνήτα των οποίων οι μητέρες ελάμβαναν προπρανολόλη κατά τον τοκετό, είχαν βραδυκαρδία, υπογλυκαιμία και αναπνευστική καταστολή. Πρέπει να υπάρχουν τα κατάλληλα μέσα για τον έλεγχο των βρεφών αυτών μετά τον τοκετό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισκία 40mg

Lactose Monohydrate Ph.Eur

Gelatine Ph.Eur (E441)

Magnesium Stearate Ph.Eur

Carmellose Calcium

Hypromellose

Glycerol Ph.Eur (E422)

Cochineal Carminic Acid (E120)

Titanium Dioxide (E171)

Κάψουλες ελεγχόμενης Αποδέσμευσης 80mg

Cellulose Microcrystalline

Ethylcellulose

Hypromellose

Iron Oxide Red E172

Iron Oxide Black E172

Etythrosine E127
Titanium Dioxide E171
Gelatine

6.2 Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες για τα δίσκια.

36 μήνες για τις κάψουλες.

6.4 Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25⁰C, προστατευμένο από φως και υγρασία.

6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Δίσκια 40mg: Χάρτινο κουτί των 30 δισκίων (2 μπλίστερ των 15).

Καψάκια LA 80mg: Χάρτινο κουτί που περιέχει 28 καψάκια (2 ημερολογιακά μπλίστερ των 14).

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ASTRAZENECA A.E.

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δίσκια 40mg: 37765/07/16.07.2008

Καψάκια LA 80mg: 37767//07/16.07.2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16.07.2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ