

1. LEGEMIDLETS NAVN

Propranolol Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter
Propranolol Accord 40 mg filmdrasjerte tabletter
Propranolol Accord 80 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Propranolol Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 10 mg propranololhydroklorid.
Inneholder også 33,40 mg laktosemonohydrat.

Propranolol Accord 40 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 40 mg propranololhydroklorid.
Inneholder også 133,60 mg laktosemonohydrat.

Propranolol Accord 80 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 80 mg propranololhydroklorid.
Inneholder også 267,20 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

10 mg: Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, med "AI" trykt på den ene siden og en delestrek på den andre.

Merk: Diameter av tablett 5,5 mm

40 mg: Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, med "AL" trykt på den ene siden og en delestrek på den andre.

Merk: Diameter av tablett 9,0 mm

80 mg: Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, med "AM" trykt på den ene siden og en delestrek på den andre.

Merk: Diameter av tablett 11,5 mm

Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Angina pectoris.
- Hypertensjon.
- Langvarig profylakse mot nytt hjerteinfarkt etter restitusjon fra akutt hjerteinfarkt.
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.
- Essensiell tremor.
- Supraventrikulær hjertearytmi.

- Ventrikulære hjertearytmier.
- Hypertyreose og tyreotoksikose.
- Feokromocytom (med en alfablokker).
- Migrene.
- Profylakse av øvre gastrointestinal blødning hos pasienter med portal hypertensjon og øsofageale varicer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne

Hypertensjon

Startdosen er 40 mg to eller tre ganger daglig, som kan økes med 80 mg per dag ved 1 ukes mellomrom ut fra respons. Det normale doseområdet er 160 til 320 mg per dag. Med samtidige diuretika eller andre antihypertensiva oppnås en ytterligere reduksjon i blodtrykket.

Angina, migrene og essensiell tremor

Startdosen er 40 mg to til tre ganger daglig, som økes med samme mengde ved 1 ukes mellomrom ut fra pasientens respons. En adekvat respons ved migrene observeres som regel i området 80 til 160 mg/døgn og ved angina og essensiell tremor i området 120 til 240 mg/døgn.

Arytmier, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati og tyreotoksikose

Et doseområde på 10 til 40 mg tre eller fire ganger daglig gir som regel ønsket respons.

Etter hjerteinfarkt

Behandling skal startes mellom dag 5 og 21 etter et hjerteinfarkt, med en startdose på 40 mg fire ganger daglig i to eller tre dager. For bedre etterlevelse kan den daglige dosen deretter gis som 80 mg to ganger per dag.

Hypertyreose

Dosen justeres ut fra klinisk respons.

Portal hypertensjon

Dosen skal titreres for å oppnå en ca. 25 % reduksjon i hjerterytmen ved hvile. Dosering skal startes med 40 mg to ganger daglig, og økes til 80 mg to ganger daglig avhengig av hjerterytmerespons. Ved behov kan dosen økes trinnvis til maksimalt 160 mg to ganger daglig.

Feokromocytom

(Kun brukt med et alfareseptorblokkerende legemiddel).

Preoperativt: 60 mg daglig i tre dager er anbefalt. Ikke-operable maligne tilfeller: 30 mg daglig.

Nedsatt leverfunksjon

Biotilgjengeligheten til propranolol kan økes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og dosejusteringer kan være påkrevd. Hos pasienter med alvorlig leversykdom (f.eks. cirrhose) er en lav startdose anbefalt (høyst 20 mg tre ganger per dag) med nøye overvåking av behandlingsrespons (for eksempel effekten på hjerterytmen).

Nedsatt nyrefunksjon

Konsentrasjoner av propranolol kan være høyere hos pasienter med signifikant nedsatt nyrefunksjon og hemodialyse. Forsiktighet skal utvises ved oppstart av behandling og valg av startdose.

I likhet med andre adrenerge betareseptorblokkerende legemidler, skal ikke behandlingen seponeres brått. Dosen skal seponeres gradvis over en periode på 7 til 14 dager. Enten bør dosen erstattes med en tilsvarende dose av en annen adrenerg betareseptorblokker, ellers bør seponeringen av propranolol

skje gradvis. Pasienter skal overvåkes under seponering, spesielt hvis de har iskemisk hjertesykdom. Risikoene/fordelene ved å stanse betablokkere skal overveies for hver pasient.

Eldre

Holdepunkter vedrørende forholdet mellom blodnivå og alder er motstridende. Propranolol skal brukes med forsiktighet for å behandle eldre personer. Ved oppstart av behandling bør den laveste dosen benyttes. Den optimale dosen skal fastsettes individuelt ut fra klinisk respons.

Pediatrisk populasjon

Arytmier

Dosen skal fastsettes ut fra pasientens hjertestatus og omstendighetene som nødvendiggjør behandling. Dosen skal justeres individuelt og følgende er kun ment som en veiledning: Barn og ungdom: 0,25–0,5 mg/kg 3–4 ganger daglig, justert ut fra klinisk respons.

Migrene

Under 12 år: 20 mg to eller tre ganger daglig. Over 12 år: Voksen dosering.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.
- Kardial dekompensasjon som ikke er adekvat behandlet.
- Syk sinus-syndrom/SA-blokk.
- Anamnese med bronkialspasme eller bronkialastma, kronisk obstruktiv lungesykdom (kols).
- Metabolsk acidose.
- Hjerteblokk av andre og tredje grad.
- Pasienter som er utsatt for hypoglykemi, f.eks. grunnet langvarig fasting eller begrenset motregulerende reserve.
- Kardiogent sjokk.
- Ubehandlet feokromocytom.
- Alvorlig bradykardi.
- Alvorlig hypotensjon.
- Alvorlige forstyrrelser i periferarteriene.
- Prinzmetals angina

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Propranolol, i likhet med andre betablokkere:

- kan, selv om det er kontraindisert ved ukontrollert hjertesvikt (se pkt. 4.3), brukes hos pasienter der tegn på hjertesvikt er kontrollert. Forsiktighet må utvises hos pasienter med dårlig kardial reserve.
- skal ikke brukes i kombinasjon med kalsiumkanalblokkere med negative inotrope effekter (f.eks. verapamil, diltiazem), ettersom det kan føre til en forverring av disse effektene. Dette gjelder spesielt hos pasienter med nedsatt ventrikkelfunksjon og/eller SA- eller AV-ledningsanomalier. Dette kan resultere i alvorlig hypotensjon, bradykardi og hjertesvikt. Verken betablokkere eller kalsiumkanalblokkere skal administreres intravenøst innen 48 timer etter at en av disse er seponert.

- kan, selv om det er kontraindisert ved alvorlige sirkulasjonsforstyrrelser i periferarteriene (se pkt. 4.3), også forverre mindre alvorlige sirkulasjonsforstyrrelser i periferarteriene.
- må, grunnet den negative effekten på ledningstid, gis med forsiktighet til pasienter med hjerteblokk av første grad.
- kan blokkere/endre tegnene og symptomene på hypoglykemi (spesielt takykardi). Propranolol forårsaker av og til hypoglykemi, selv hos ikke-diabetiske pasienter, f.eks. nyfødte, spedbarn, barn, eldre pasienter, pasienter på hemodialyse eller pasienter som lider av kronisk leversykdom, og pasienter etter overdosering. Alvorlig hypoglykemi assosiert med propranolol opptrer i sjeldne tilfeller med kramper og/eller koma hos isolerte pasienter. Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av propranolol og hypoglykemisk behandling hos pasienter med diabetes. Propranolol kan forlenge den hypoglykemiske responsen på insulin (se pkt. 4.3).
- kan maskere tegnene på tyreotoksikose.
- skal ikke brukes ved ubehandlet feokromocytom. Hos pasienter med feokromocytom kan imidlertid en alfablokker gis samtidig.
- vil redusere hjerterytmen på grunn av dens farmakologiske virkning. I sjeldne tilfeller, når en behandlet pasient utvikler symptomer som kan være assosiert med langsom hjerterytme, kan dosen reduseres.
- kan forårsake en mer alvorlig reaksjon overfor en rekke allergener når det gis til pasienter med en anamnese med anafylaktisk reaksjon overfor slike allergener. Slike pasienter kan ha manglende respons på de normale dosene med adrenalin som brukes for å behandle de allergiske reaksjonene.

Brå seponering av betablokkere skal unngås. Dosen skal seponeres gradvis over en periode på 7 til 14 dager. Pasienter skal overvåkes under seponering, spesielt hvis de har iskemisk hjertesykdom.

Når kirurgi er planlagt for en pasient og en beslutning tas om å seponere behandlingen med betablokkere, skal dette gjøres minst 48 timer før prosedyren. Risikoene/fordelene ved å stanse betablokkere skal overveies for hver pasient. Dersom en pasient som får behandling med betablokkere, skal få narkose, bør det velges et bedøvelsesmiddel som har en så liten negativ inotropisk effekt som mulig.

Siden halveringstiden kan være økt hos pasienter med betydelig nedsatt lever- eller nyrefunksjon, må forsiktighet utvises når du starter behandling og velger startdosen.

Propranolol må brukes med forsiktighet hos pasienter med dekompensert cirrhose (se pkt. 4.2). Hos pasienter med portal hypertensjon kan leverfunksjonen forverres og hepatisk encefalopati kan utvikles. Det finnes rapporter som antyder at behandling med propranolol kan øke risikoen for å utvikle hepatisk encefalopati (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med kronisk obstruktiv sykdom (kols) kan ikke-selektive betablokkere, for eksempel propranolol, forverre den obstruktive tilstanden. Propranolol skal derfor ikke brukes ved denne tilstanden (se pkt. 4.3).

Bronkospasme kan som regel reverseres av beta2-agonist-bronkodilatorer, for eksempel salbutamol. Store doser med beta-bronkodilatoren kan være nødvendig for å bekjempe betablokaden som produseres av propranolol, og dosen skal titreres ut fra den kliniske responsen. Både intravenøs og inhalert administrasjon bør vurderes. Bruk av intravenøst aminofyllin og/eller bruk av ipratropium (gitt via nebulisator) kan også vurderes. Glukagon (1 til 2 mg gitt intravenøst) er også rapportert å

produsere en bronkodilatoreffekt hos astmatiske pasienter. Oksygen eller kunstig ventilasjon kan være nødvendig i alvorlige tilfeller.

Isolerte rapporter om myasthenia gravis-lignende syndrom eller forverring av myasthenia gravis er rapportert hos pasienter som har fått propranolol.

Bruken av propranolol for sekundær profylakse av blødninger i øsofagusvaricer kan kun utføres under oppsyn av spesialistavdelinger som har kunnskap med administrasjon og potensielle risikoer i denne pasientgruppen (seponeringsblødning, leversvikt grunnet nedsatt blodomløp i leveren, problemer med gjenopplivelse grunnet blokkering av betareseptorer).

Hos pasienter med tidligere psoriasis, personlig eller i familien, skal propranolol kun forskrives etter en grundig risiko-nytte-vurdering.

Bruken av propranolol hos barn med hjertearytmi er mulig, men det er viktig å være spesielt nøye i fastsettelse av enkeltdosen ved å gradvis øke dosen.

Propranolol reduserer tåreproduksjon. Det må derfor utøves forsiktighet hos pasienter som bruker kontaktlinser.

Interferens med laboratorietester: Propranolol er rapportert å forstyrre beregningen av serumbilirubin ved bruk av diazo-metoden og bestemmelse av katekolaminer ved bruk av metoder som benytter fluorescens.

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjoner som ikke er anbefalt

Kombinert bruk av betablokkere og kalsiumkanalblokkere med negative inotrope effekter (f.eks. verapamil, diltiazem) kan føre til en forverring av den negative AV-ledningen og sinusknutefunksjonen, spesielt hos pasienter med nedsatt ventrikkelfunksjon og/eller SA- eller AV-ledningsanomalier. Dette kan resultere i alvorlig hypotensjon og bradykardi. Kombinasjonen med propranolol bør unngås, spesielt hos pasienter med kardial dekompensasjon.

Samtidig bruk av sympatomimetika, f.eks. adrenalin, kan motvirke virkningen av betablokkere. Forsiktighet må utvises ved parenteral administrering av preparater som inneholder adrenalin til pasienter som tar betablokkere, ettersom det i sjeldne tilfeller kan oppstå vasokonstriksjon, hypertensjon og bradykardi.

Betaagonist-bronkodilatatorer:

Ikke-kardioselektive betablokkere motvirker bronkodilatoreffektene til beta-agonistbronkodilatatorer, og propranolol er kontraindisert hos pasienter med astma (se pkt. 4.3).

Fingolimod:

Forsterkning av bradykardieffekter med potensielt fatale utfall. Behandling med fingolimod skal ikke initieres hos pasienter som får betablokkere. Ved kombinert bruk er egnet overvåking ved oppstart av behandling anbefalt, i det minste om natten.

Barbiturater:

Plasmanivåene og effektene av betablokkere reduseres av barbiturater. Barbiturater er kraftige leverenzyminduktorer som kan øke metabolismen av propranolol.

Propafenon:

Propranololnivåer i plasma kan økes opptil 100 % av propafenon. Dette er som regel et resultat av at propranolol delvis metaboliseres av det samme enzymet som propafenon (CYP2D6). Denne kombinasjonen er heller ikke anbefalt, siden propafenon har negative inotrope effekter.

Warfarin:

Propranolol kan forårsake redusert clearance og økte plasmakonsentrasjoner av warfarin.

MAO-hemmere:

Samtidig bruk av MAO-hemmere (bortsett fra MAO-B-hemmere) med antihypertensiva kan redusere den antihypertensive effekten og resultere i hypertensive reaksjoner.

Glykosider:

Digitalisglykosider, i forbindelse med betablokkere, kan øke den atrioventrikulære ledningstiden.

Kombinasjoner som skal brukes med forsiktighet, dosejustering kan være nødvendig

Amiodaron:

Noen få kasusrapporter antyder at pasienter behandlet med amiodaron kan oppleve alvorlig sinusbradykardi ved samtidig behandling med propranolol. Amiodaron har en ekstremt langvarig halveringstid (ca. 50 dager), hvilket betyr at interaksjoner kan forekomme lenge etter seponering av behandlingen.

Antiarytmika i klasse I (disopyramid, kinidin):

Antiarytmika i klasse I og betablokkere har negative inotrope effekter, hvilket kan resultere i hypotensjon og alvorlige hemodynamiske bivirkninger hos pasienter med nedsatt funksjon av venstre ventrikel.

Ikke-steroide antiinflammatoriske/antirevmatiske legemidler (NSAID-er):

Antiinflammatoriske legemidler av typen NSAID motvirker den antihypertensive effekten av betablokkere. Dette har primært blitt undersøkt i indometacin. I en studie med diklofenak ble ikke en slik interaksjon påvist. Data for COX-2-hemmere mangler.

Cimetidin:

Cimetidin øker nivåer av propranolol i plasma, antagelig ved å hemme dens første passasjemetabolisme. Det kan være en risiko for f.eks. bradykardi med oral dosering.

Alkohol:

Samtidig bruk av alkohol kan øke plasmakonsentrasjonen av propranolol.

Anestetika:

Samtidig bruk av betaadrenerge antagonist og anestetika kan redusere refleksstakykardi og øke risikoen for hypotensjon (se pkt. 4.4). Som en generell regel bør plutselig seponering av betablokkerbehandling unngås. Anestesilegen skal underrettes når pasienten får betaadrenerge antagonist. Anestesimidler som forårsaker myokarddepresjon bør unngås.

Epinefrin (adrenalin):

Det foreligger flere rapporter om alvorlig hypertensjon og bradykardi hos pasienter behandlet med propranolol og epinefrin. Disse kliniske observasjonene er bekreftet i studier hos friske frivillige. Det er også antydnet at intravaskulær administrasjon av epinefrin kan utløse disse reaksjonene.

Fluvoksamin:

Fluvoksamin hemmer oksidativ metabolisme og øker plasmakonsentrasjonene av propranolol. Dette kan resultere i alvorlig bradykardi.

Sentralt virkende antihypertensiva (klonidin, moksonidin, metyldopa):

Samtidig bruk av sentralt virkende antihypertensiva kan forverre hjertesvikt ved å redusere sentral sympatisk tonus (reduksjon i hjerterytme og minuttvolum, vasodilatasjon). Plutselig seponering, spesielt før seponering av betablokkere, kan øke risikoen for "rebound"-hypertensjon.

Hvis de to legemidlene administreres samtidig, skal betablokkeren seponeres flere dager før klonidin seponeres. Hvis klonidin erstattes av behandling med betablokkere, skal oppstarten av betablokkere utsettes i flere dager etter at klonidin seponeres.

Rifampicin:

Metabolismen av propranolol kan økes av den potente leverenzyminduktoren rifampicin.

Alfablokkere:

Samtidig bruk av alfablokkere øker risikoen for hypotensjon, spesielt ortostatisk hypotensjon, samt takykardi og palpitasjoner.

Dihydropyridin-kalsiumkanalblokkere: f.eks. nifedipin:

Samtidig bruk kan øke risikoen for hypotensjon, og hjertesvikt kan forekomme hos pasienter med latent hjersteinsuffisiens.

Klorpromazin:

Samtidig bruk av klorpromazin med propranolol kan resultere i en markert økning i plasmakonsentrasjonen av begge legemidlene, og øker dermed virkningen på hjertefrekvens og blodtrykk i tillegg til en forsterket antipsykotisk effekt av klorpromazin og en økt antihypertensiv effekt av propranolol.

Lidokain:

Administrasjon av propranolol under infusjon av lidokain kan øke plasmakonsentrasjonen av lidokain med ca. 30 %. Pasienter som allerede bruker propranolol, har ofte høyere lidokainnivåer enn kontrollene. Kombinasjonen bør unngås.

Legemidler mot migrene:

Ved samtidig behandling med propranolol hemmet det den første passasjemetabolisme av rizatriptan, viss AUC øker med 70–80 %. En dose på 5 mg rizatriptan anbefales for kombinasjonsbehandling. Ergotamin med propranolol har ført til rapporter om vasospastisk effekt hos enkelte pasienter.

Teofyllin:

Propranolol reduserer metabolsk clearance av teofyllin med ca. 30 % ved en dose på 120 mg/døgn og 50 % ved en dose på 720 mg/døgn.

Insulin og orale antidiabetika:

Samtidig bruk kan maskere enkelte symptomer på hypoglykemi (palpitasjoner, takykardi). Propranolol kan forlenge den hypoglykemiske responsen på insulin.

Tobakk:

Tobakksrøyking kan redusere betablokkernes gunstige effekter på hjerterytmen og blodtrykket.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

I likhet med alle legemidler skal ikke propranolol gis under graviditet, med mindre det er helt nødvendig. Det finnes ingen holdepunkter for teratogenisitet med propranolol. Betablokkere reduserer imidlertid placentaperfusjon, som kan resultere i intrauterin fosterdød og umoden og prematur fødsel. I

tillegg kan bivirkninger forekomme (spesielt hypoglykemi og bradykardi hos nyfødte og bradykardi hos fosteret). Det er økt risiko for hjerte- og lungekomplikasjoner hos nyfødte i den postnatale perioden.

Amming

De fleste adrenerge betareseptorblokkerende legemidler, spesielt lipofile sammensetninger, skilles ut i morsmelk hos mennesker, men i varierende grad. Amming er derfor ikke anbefalt etter administrering av disse sammensetningene.

Fertilitet

Det finnes ingen relevante data vedrørende effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Propranolol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Muligheten for periodisk svimmelhet eller tretthet skal tas i betraktning.

4.8 Bivirkninger

Propranolol er som regel godt tolerert. I kliniske studier skyldes bivirkninger som regel de farmakologiske virkningene av propranolol.

Bivirkninger relatert til propranolol er oppført nedenfor etter organklasser og frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni	Leukopeni, agranulocytose, forbigående eosinofili	
Forstyrrelser i immunsystemet			Angioødem		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hypoglykemi hos eldre pasienter, pasienter på dialyse, pasienter på samtidig behandling med antidiabetika, pasienter som har fastet lenge, og pasienter med kronisk leversykdom, forverring av diabetes, reduksjon av	

				HDL-kolesterol, økning i triglyserider.	
Psykiatriske lidelser					Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Søvnforstyrrelser, mareritt; spesielt ved behandlingssamtale: svimmelhet, forvirring	Myasthenia gravis-lignende syndrom	Hallusinasjoner, psykoser (etter brå seponering), humørendringer, parestesi	Forverring av myasthenia gravis, nervøsitet, hodepine, depresjon	
Øyesykdommer			Tørre øyne, synsforstyrrelser	Konjunktivitt	
Hjertesykdommer	Bradykardi, ortostatisk hypotensjon, synkope, palpitasjoner, AV-ledningsforstyrrelser, forverring av hjertesvikt				
Karsykdommer	Kalde ekstremiteter, Raynauds fenomen		Forverring av claudicatio intermittens		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Kortpustethet		Bronkospasme og dyspné kan forekomme hos pasienter med bronkialastma eller en anamnese med astmaproblemer, av og til med fatalt utfall		
Gastrointestinale sykdommer		Gastrointestinal forstyrrelse, for eksempel kvalme, brekninger, diaré eller forstoppelse	Munntørrehet		

Hud- og underhudssykdommer	Allergiske hudreaksjoner (eurytmi, pruritus, eksantem), hårtap		Ikke-trombocytopenisk purpura, alopeci, psoriasiforme hudreaksjoner (selv flere år senere), eksaserbasjon av psoriasis	Isolerte tilfeller av hyperhidrose er rapportert	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Smertefull proksimal myopati, muskelkramper; i langvarig behandling: artropati	
Sykdommer i nyre og urinveier				Forverret nyrefunksjon ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Libido og ereksjonsproblemer	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue og/eller tretthet (ofte forbigående)		Svimmelhet		
Undersøkelser			En økning i ANA (antinukleære antistoffer) er observert, men den kliniske relevansen av dette er uklar	Forhøyede transaminaser (GOT, GPT) i serum	

Pediatrisk populasjon

Organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hypoglykemi i nyfødt, spedbarn og barn	Kramper på grunn av hypoglykemi

Seponering av legemidlet bør vurderes hvis det bedømmes klinisk at pasientens helse påvirkes negativt av noen av de ovennevnte bivirkningene. Seponering av betablokkerbehandling skal skje gradvis (se pkt. 4.4). Hvis det i sjeldne tilfeller oppstår intoleranse i form av bradykardi og hypotensjon, skal legemidlet seponeres og, hvis nødvendig, skal behandling for overdosering initieres (se pkt. 4.9).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

Individuell respons varierer sterkt. Dødsfall hos voksne har forekommet ved ca. 2 g, og inntak av mer enn 40 mg kan forårsake alvorlige problemer hos barn.

Symptomer

Hjertet – det kan utvikles bradykardi, hypotensjon, lungeødem, synkope og kardiogent sjokk. Ledningsanomalier som AV-blokk av første eller andre grad kan oppstå. I sjeldne tilfeller kan arytmier oppstå. Utvikling av kardiovaskulære komplikasjoner er mer sannsynlig ved inntak av andre kardioaktive legemidler, spesielt kalsiumkanalblokkere, digoksin, sykliske antidepressiva eller nevroleptika. Eldre og personer med underliggende iskemisk hjertesykdom har risiko for å utvikle alvorlig kardiovaskulært kompromiss.

CNS – det kan forekomme søvnighet, forvirring, kramper, hallusinasjoner, utvidede pupiller og, i alvorlige tilfeller, koma. Nevrologiske tegn som koma eller manglende pupillrespons er upålitelige prognostiske indikatorer under gjenopplivning.

Andre hendelser – det kan forekomme bronkospasme, brekninger og, av og til, CNS-mediert respirasjonsdepresjon. Konseptet med kardioselektivitet gjelder i langt mindre grad i situasjoner med overdosering, og systemiske effekter av betablokade inkluderer bronkospasme og cyanose. Spesielt hos personer med eksisterende luftveissykdom. Hypoglykemi og hypokalsemi forekommer sjelden, og av og til kan det også oppstå generaliserte spasmer.

Behandling

I tilfeller med overdosering eller ekstrem nedgang av hjerterytme eller blodtrykk, må behandling med propranolol stanses. I tillegg til primære tiltak for gifteliminering må vitale parametere overvåkes og korrigeres etter behov i intensivpleien. Ved hjerrestans kan gjenopplivning på flere timer være nødvendig.

Dette skal inkludere generelle symptomatiske og støttende tiltak, inkludert åpen luftvei og overvåking av vitale data frem til stabil tilstand. Vurder bruk av aktivert kull (50 g for voksne, 1 g/kg for barn) hvis en voksen får overdosesymptomer innen én time etter inntak av mer enn én terapeutisk dose, eller et barn etter inntak av enhver mengde. Atropin skal administreres før ventrikkelskylling hvis det er nødvendig, ettersom det medfører risiko for vagal stimulering. Alternativt kan ventrikkelskylling vurderes hos voksne innen én time etter en potensielt livstruende overdosering.

Kraftig bradykardi kan respondere på store doser av atropin (3 mg intravenøst for en voksen og 0,04 mg/kg for et barn) og/eller en hertepacemaker.

Ved alvorlig hypotensjon, hjertesvikt eller kardiogent sjokk hos voksne skal en 5–10 mg intravenøs bolus med glukagon (50–150 mikrog/kg hos et barn) administreres over 10 minutter for å redusere sannsynligheten for brekninger, etterfulgt av en infusjon på 1–5 mg/time (50 mikrog/kg/time), titrert til klinisk respons. Hvis glukagon ikke er tilgjengelig, eller ved alvorlig bradykardi og hypotensjon som ikke forbedres med glukagon, kan den betablokkerende effekten motvirkes med langsom intravenøs administrasjon av isoprenalinhydroklorid, dopamin eller noradrenalin. Ved alvorlig hypotensjon kan ytterligere inotrop støtte med en betaagonist være nødvendig, for eksempel dobutamin 2,5–40 mikrog/kg/min (voksne og barn). Disse dosene vil sannsynligvis ikke være tilstrekkelig til å reversere hjerteeffektene av betablokade ved betydelig overdosering. Dosen av dobutamin skal derfor økes ved behov for å oppnå ønsket respons ut fra pasientens kliniske tilstand.

Nebulisert salbutamol 2,5–5 mg skal gis ved bronkospasme. Intravenøst aminofyllin kan være fordelaktig i alvorlige tilfeller (5 mg/kg over 30 minutter, etterfulgt av en infusjon på 0,5–1 mg/kg/time). Gi ikke startdosen på 5 mg/kg hvis pasienten tar oralt teofyllin eller aminofyllin. Hjerteresting kan også være effektivt for å øke hjerterytmen, men korregerer ikke alltid hypotensjon sekundært til myokarddepresjon.

Ved generaliserte spasmer kan en langsom intravenøs dose av diazepam benyttes (0,1–0,3 mg/kg kroppsvekt).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betablokkere, ikke-selektive, ATC-kode: C07AA05

Propranolol er en kompetitiv antagonist ved både adrenerge beta1- og beta2-reseptorer. Det har ingen agonistaktivitet ved den adrenerge betareseptoren, men har membranstabiliserende aktivitet ved konsentrasjoner over 1 til 3 mg/liter, selv om slike konsentrasjoner sjelden oppnås under oral behandling.

Kompetitiv betablokade er påvist hos mennesker ved en parallell endring mot høyre i dose-/hjerterytmeresponskurven til betaagonister som isoprenalin.

Propranolol, i likhet med andre betablokkere, har negative inotrope effekter, og er derfor kontraindisert ved ukontrollert hertesvikt.

Propranolol er en racemisk blanding, og den aktive formen er S (-)-isomerer for propranolol. Med unntak av hemming av konverteringen av tyroksin til trijodtyronin er det usannsynlig at de ytterligere egenskapene til R (+)-propranolol, sammenlignet med den racemiske blandingen, vil forårsake forskjellige terapeutiske effekter.

Propranolol er effektivt og godt tolerert i de fleste etniske populasjoner, selv om responsen kan være svekket hos svarte pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrering er halveringstid av propranolol i plasma ca. 2 timer, og forholdet av metabolitter og det parenterale legemidlet i blodet er lavere enn etter oral administrasjon. Spesielt 4-hydroksypropranolol er ikke til stede etter intravenøs administrasjon. Propranolol absorberes fullstendig etter oral administrasjon, og toppkonsentrasjoner i plasma oppstår 1 til 2 timer etter dosering hos fastende pasienter. Leveren fjerner opptil 90 % av en oral dose med en eliminasjonshalveringstid på 3 til 6 timer. Propranolol distribueres omfattende og raskt gjennom kroppen, og når det høyeste nivået i lungene, leveren, nyrene, hjernen og hjertet. Propranolol er sterkt proteinbundet (80 til 95 %).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, lokal toleranse, gentoksisitet, kardiogent potensiale og reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

maisstivelse
laktosemonohydrat
cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)
magnesiumstearat

Tablettdrasjeringen:
hypromellose (E 464)
cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)
acetylerede monoglyserider og diglyserider
titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PVDC/aluminium i pakningsstørrelsene 25, 28, 30, 50, 56, 60, 100 og 250 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 20-13805
40 mg: 20-13806
80 mg: 20-13807

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

30.04.2025