

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Propranolol Aurovitas, 10 mg, tabletki powlekane

Propranolol Aurovitas, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Propranolol Aurovitas, 10 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg propranololu chlorowodorku (*Propranololi hydrochloridum*).

#### Propranolol Aurovitas, 40 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg propranololu chlorowodorku (*Propranololi hydrochloridum*).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 18,75 mg laktozy jednowodnej.

40 mg: każda tabletki powlekana zawiera 75,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

#### Propranolol Aurovitas, 10 mg:

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z nadrukowanym oznakowaniem „I” po jednej stronie i „10” po drugiej. Średnica tabletki wynosi 5,0 mm.

#### Propranolol Aurovitas, 40 mg:

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z nadrukowanym oznakowaniem „I 40” po jednej stronie i linią podziału po drugiej. Średnica tabletki wynosi 8,0 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- dławica piersiowa;
- nadciśnienie tętnicze;
- długotrwała profilaktyka ponownego zawału serca u pacjentów po ostrym zawałe mięśnia sercowego;
- kardiomiopatia przerostowa zawężająca;
- drżenie samoistne;
- nadkomorowe zaburzenia rytmu serca;
- komorowe zaburzenia rytmu serca;
- nadczynność tarczycy i tyreotoksykoza;
- guz chromochłonny nadnerczy (w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem);

- migrena;
- profilaktyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym i żyłakami przełyku.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### **Dorośli:**

##### **Nadciśnienie**

Dawka początkowa wynosi 40 mg dwa lub trzy razy na dobę i może być zwiększana o 80 mg na dobę w odstępach tygodniowych, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Typowy zakres dawek wynosi od 160 mg do 320 mg na dobę. W przypadku jednoczesnego zastosowania leku moczopędnego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego uzyskuje się dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego.

##### **Dławica piersiowa, migrena i drżenie samoistne**

Dawka początkowa to 40 mg dwa do trzech razy na dobę. Dawkę można zwiększyć o taką samą dawkę w odstępach tygodniowych, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Odpowiednią reakcję w leczeniu migreny obserwuje się zazwyczaj w zakresie dawek od 80 do 160 mg/dobę, a w leczeniu dławicy piersiowej i drżenia samoistnego w zakresie dawek od 120 do 240 mg/dobę.

##### **Arytmie, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu i tyreotoksykoza**

Wymaganą reakcję uzyskuje się zazwyczaj stosując dawkę od 10 mg do 40 mg, trzy lub cztery razy na dobę.

##### **Stan po zawale mięśnia sercowego**

Leczenie należy rozpocząć między 5. a 21. dniem od wystąpienia zawału mięśnia sercowego. Dawka początkowa to 40 mg cztery razy na dobę, przez 2 lub 3 doby. Później, w celu ułatwienia stosowania, można podawać 80 mg dwa razy na dobę.

##### **Nadczynność tarczycy**

Dawkę należy dostosować w zależności od uzyskanej reakcji klinicznej. U większości pacjentów reakcja na leczenie występuje w zakresie dawek od 10 mg do 40 mg trzy do czterech razy dziennie.

##### **Nadciśnienie wrotne**

Dawkę należy ustalić tak, aby uzyskać w spoczynku zmniejszenie częstości rytmu serca o około 25%. Dawka początkowa to 40 mg dwa razy na dobę, którą następnie zwiększa się do 80 mg dwa razy na dobę, w zależności od uzyskanego zwolnienia rytmu serca. W razie konieczności dawka może być stopniowo zwiększana, aż do dawki maksymalnej 160 mg dwa razy na dobę.

##### **Guz chromochłonny**

(Stosować wyłącznie w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory alfa-adrenergiczne).

Przed zabiegiem chirurgicznym: zaleca się 60 mg na dobę przez 3 doby. Nieoperacyjne, złośliwe guzy: 30 mg na dobę.

##### **Zaburzenia czynności wątroby**

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby biodostępność propranololu może być zwiększona i może być konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów z ciężką chorobą wątroby (np. marskością) zalecana jest mała dawka początkowa (nie przekraczająca 20 mg trzy razy na dobę) i uważne monitorowanie reakcji pacjenta na leczenie (np. wpływu na częstość akcji serca).

##### **Zaburzenia czynności nerek**

U pacjentów ze znacznym zaburzeniem czynności nerek i pacjentów poddawanych hemodializoterapii, stężenie propranololu może być zwiększone. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki początkowej.

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, tego leku nie należy odstawiać nagle. Dawkę należy stopniowo zmniejszać w ciągu 7-14 dni. Należy zastosować w zamian odpowiednią dawkę innego beta-adrenolityku albo odstawiać propranolol stopniowo. Podczas odstawiania leku należy obserwować stan pacjenta, szczególnie w przypadku choroby niedokrwiennej serca. Dla każdego pacjenta należy określić stosunek korzyści do ryzyka w związku z zaprzestaniem stosowania beta-adrenolityku.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją sprzeczne dowody dotyczące związku pomiędzy stężeniem propranololu we krwi, a wiekiem pacjenta. Podczas podawania propranololu pacjentom w podeszłym wieku należy zachować ostrożność. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od najmniejszej dawki. Konieczne jest indywidualne dostosowanie dawki w zależności od reakcji na leczenie.

#### Dzieci i młodzież

##### **Zaburzenia rytmu serca**

Dawkowanie należy określić zależnie od stanu kardiologicznego i ogólnego stanu klinicznego danego pacjenta. Dawkowanie należy określić indywidualnie, według poniższego schematu: 0,25-0,5 mg/kg mc. 3-4 razy na dobę, dostosowywane na podstawie uzyskanej reakcji klinicznej.

##### **Migrena**

U dzieci w wieku poniżej 12 lat należy podawać doustnie 20 mg dwa lub trzy razy na dobę. U dzieci w wieku powyżej 12 lat należy stosować dawkę jak u pacjentów dorosłych.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.
- Niewyrównana niewydolność serca, która nie jest odpowiednio leczona.
- Zespół chorego węzła zatokowego/blok zatokowo-przedsionkowy
- Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie, przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Kwasica metaboliczna.
- Blok serca II lub III stopnia.
- Pacjenci podatni na hipoglikemię, np. z powodu długotrwałego niedożywienia lub na skutek ograniczonej rezerwy wyrównawczej.
- Wstrząs kardiogeny.
- Nieleczony guz chromochłonny.
- Ciężka bradykardia.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Dławica Prinzmetala.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki:

- można stosować u pacjentów z kontrolowaną niewydolnością serca, pomimo że jest przeciwwskazany w niekontrolowanej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność u pacjentów z małą rezerwą czynnościową serca.
- nie powinien być stosowany w skojarzeniu z antagonistami wapnia o działaniu inotropowym ujemnym (np. werapamil, diltiazem), ponieważ może to nasilić ich działanie, szczególnie u

pacjentów z zaburzeniami czynności komór i (lub) z zaburzeniami przewodzenia zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego. Może to wywołać ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardię i niewydolność serca. Nie należy podawać dożylnie beta-adrenolityków w ciągu 48 godzin po odstawieniu antagonistów wapnia, a także nie należy podawać dożylnie antagonistów wapnia w ciągu 48 godzin po odstawieniu beta-adrenolityków.

- pomimo, że jest przeciwwskazany w ciężkich zaburzeniach krążenia obwodowego (patrz punkt 4.3), może także powodować nasilenie łagodniejszych zaburzeń krążenia w tętnicach obwodowych.
- ze względu na negatywny wpływ propranololu na czas przewodzenia, należy zachować ostrożność podczas podawania leku pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia.
- może maskować lub modyfikować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (szczególnie tachykardię). Propranolol może w sporadycznych przypadkach powodować hipoglikemię, nawet u pacjentów bez cukrzycy, np. noworodków, niemowląt, dzieci, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów poddawanych hemodializoterapii, pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby i pacjentów, którzy przedawkowali propranolol. W pojedynczych przypadkach ciężka hipoglikemia związana ze stosowaniem propranololu powodowała napady drgawkowe i (lub) śpiączkę. Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą w przypadku jednoczesnego stosowania propranololu i leków hipoglikemizujących. Propranolol może wydłużać hipoglikemiczną reakcję na insulinę (patrz punkt 4.3).
- może maskować objawy tyreotoksykozy.
- nie powinien być stosowany w przypadku nielezonego guza chromochłonnego. U pacjentów z guzem chromochłonnym należy podawać jednocześnie alfa-adrenolityk.
- zwalnia czynność serca wskutek działania farmakologicznego. W rzadkich przypadkach, gdy u leczonego pacjenta wystąpią objawy, które można przypisać wolnej czynności serca, dawkę produktu leczniczego można zmniejszyć.
- może wywołać silniejszą reakcję na różne alergeny w przypadku stosowania u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła reakcja anafilaktyczna na takie alergeny. Tacy pacjenci mogą nie reagować na adrenalinę podaną w zwykle stosowanych dawkach w celu leczenia objawów reakcji alergicznej.

Należy unikać nagłego odstawienia beta-adrenolityków. Dawkę należy stopniowo zmniejszać w ciągu 7-14 dni. Podczas odstawiania leku pacjentów należy poddawać obserwacji; szczególnie dotyczy to osób z chorobą niedokrwienną serca.

Jeśli u pacjenta planowany jest zabieg chirurgiczny i podjęto decyzję o odstawieniu beta-adrenolityku, należy tego dokonać przynajmniej na 48 godzin przed zabiegiem. Dla każdego pacjenta należy określić stosunek korzyści do ryzyka w związku z przerwaniem blokady receptorów beta-adrenergicznych.

Ponieważ u osób ze znaczącym zaburzeniem czynności wątroby lub nerek okres półtrwania może ulec wydłużeniu, należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki początkowej.

Propranolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (patrz punkt 4.2). U pacjentów z nadciśnieniem wrotnym może dojść do pogorszenia czynności wątroby i rozwoju encefalopatii wątrobowej. Informowano, że leczenie propranololem może zwiększyć ryzyko rozwoju encefalopatii wątrobowej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc niewybiórcze beta-adrenolityki, takie jak propranolol, mogą nasilać obturację. Dlatego u takich pacjentów nie należy stosować propranololu (patrz punkt 4.3).

Skurczowi oskrzeli można zazwyczaj przeciwdziałać, podając agonistę receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego o działaniu rozszerzającym oskrzela, takiego jak salbutamol. W celu przeciwdziałania blokadzie beta-adrenergicznej wywołanej przez propranolol wymagane mogą być duże dawki agonisty receptora beta<sub>2</sub>-adrenergicznego o działaniu rozszerzającym oskrzela. Dawkę należy dostosowywać zależnie od uzyskanej reakcji klinicznej; należy rozważyć podanie dożylnie lub wziewne. Można również rozważyć dożylnie podanie aminofiliny i (lub) ipratropium (za pomocą nebulizatora). Informowano, że u pacjentów z astmą działanie rozszerzające oskrzela wywoływał także glukagon (podany dożylnie w dawce 1 mg do 2 mg). W ciężkich przypadkach może być konieczne podanie tlenu lub sztuczne oddychanie. Informowano o pojedynczych przypadkach przypominających miastenie lub nasilenia miastenii u pacjentów otrzymujących propranolol.

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

Odnotowano, że propranolol zaburza oznaczanie bilirubiny w surowicy metodą diazowania oraz katecholoamin metodą fluorescencyjną.

#### *Laktoza*

Lek Propranolol Aurovitas zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### *Sód*

Lek Propranolol Aurovitas zawiera sód. Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Niezalecane leczenie skojarzone

Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków i antagonistów wapnia wykazujących działanie inotropowe ujemne (np. werapamil, diltiazem) może prowadzić do nasilenia ujemnego wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i czynność węzła zatokowego, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności komór i (lub) przewodzenia zatokowo-predsionkowego i przedsionkowo-komorowego. Może to wywołać ciężkie niedociśnienie tętnicze i bradykardię. Należy unikać skojarzenia z propranololem, szczególnie u pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca.

Jednoczesne stosowanie leków sympatykomimetycznych, np. adrenaliny może osłabiać działanie beta-adrenolityków. Należy zachować ostrożność podczas pozajelitowego podawania produktów zawierających adrenalinę pacjentom stosującym beta-adrenolityki, ponieważ w rzadkich przypadkach może wystąpić skurcz naczyń, nadciśnienie tętnicze i bradykardia.

### **Beta-agoniści o działaniu rozszerzającym oskrzela:**

Niekardiowybiórcze beta-adrenolityki przeciwdziałają działaniu beta-agonistów rozszerzających oskrzela. Stosowanie propranololu jest przeciwwskazane u pacjentów z astmą (patrz punkt 4.3).

### **Fingolimod:**

Nasilenie bradykardii, w tym przypadki zakończone zgonem. U pacjentów otrzymujących beta-adrenolityki nie należy rozpoczynać leczenia fingolimodem. W przypadku stosowania takiego leczenia skojarzonego należy monitorować stan pacjenta podczas rozpoczynania leczenia, przynajmniej w ciągu nocy.

**Barbiturany:**

Barbiturany powodują zmniejszenie stężenia beta-adrenolityków w osoczu i osłabienie ich działania. Barbiturany są silnymi środkami indukującymi enzymy wątrobowe, które mogą nasilać metabolizm propranololu.

**Propafenon:**

Propafenon może powodować zwiększenie stężenia propranololu w osoczu nawet do 100%. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że propranolol jest częściowo metabolizowany przez ten sam enzym co propafenon (CYP2D6). Takie leczenie skojarzone również nie jest zalecane ze względu na działanie inotropowe ujemne propafenonu.

**Warfaryna:**

Propranolol może powodować zmniejszenie klirensu warfaryny i zwiększenie jej stężenia w osoczu.

**Inhibitory MAO:**

Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO (poza inhibitorami MAO-B) z lekami przeciwnadciśnieniowymi może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe i prowadzić do reakcji nadciśnieniowych.

**Glikozydy:**

Glikozydy naparstnicy w skojarzeniu z beta-adrenolitykami mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Leczenie skojarzone, które wymaga zachowania ostrożności; może być konieczna modyfikacja dawki

**Amiodaron:**

Kilka raportów przypadków sugeruje, że u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron i propranolol może wystąpić ciężka bradykardia zatokowa. Amiodaron ma bardzo długi okres półtrwania (około 50 dni), co oznacza, że interakcje mogą wystąpić długo po zaprzestaniu terapii.

**Leki przeciwartmyczne klasy I (dyzopiramid, chinidyna):**

Leki przeciwartmyczne klasy I i beta-adrenolityki wykazują addytywne działanie inotropowe ujemne, co może powodować niedociśnienie tętnicze i ciężkie hemodynamiczne działania niepożądane u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory.

**Niesteroidowe leki przeciwzapalne/leki przeciwreumatyczne (NLPZ):**

Leki przeciwzapalne z grupy NLPZ osłabiają przeciwnadciśnieniowe działanie beta-adrenolityków. Badania przeprowadzono głównie dla indometacyny. W badaniu diklofenaku nie wykryto takich interakcji. Nie są dostępne dane dla inhibitorów COX-2.

**Cymetydyna:**

Cymetydyna zwiększa stężenie propranololu w osoczu prawdopodobnie poprzez hamowanie metabolizmu pierwszego przejścia. W przypadku podania doustnego może wystąpić ryzyko np. bradykardii.

**Alkohol:**

Jednoczesne spożywanie alkoholu może zwiększać stężenie propranololu w osoczu.

**Środki znieczulające:**

Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych i środków znieczulających może osłabić odruchową tachykardię i zwiększyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Z zasady należy unikać nagłego przerywania terapii beta-adrenolitykami. Należy poinformować anestezjologa, że pacjent otrzymuje leki beta-adrenolityczne. Najlepiej unikać leków znieczulających, które powodują depresję mięśnia sercowego.

**Epinefryna (adrenalina):**

Kilkukrotnie informowano o ciężkim niedociśnieniu i bradykardii u pacjentów leczonych propranololem i epinefryną. Te obserwacje kliniczne zostały potwierdzone w badaniach z udziałem zdrowych ochotników. Zaproponowano też, że reakcje te może wyzwać donaczyniowe podanie epinefryny.

**Fluwoksamina:**

Fluwoksamina hamuje metabolizm oksydacyjny i powoduje zwiększenie stężenia propranololu w osoczu. Może to wywołać ciężką bradykardię.

Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (klonidyna, moksonidyna, metylodopa): Jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilać niewydolność serca poprzez zmniejszenie ośrodkowego napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości akcji serca i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń). Nagłe przerwanie leczenia, szczególnie przed odstawieniem beta-adrenolityka, może zwiększać ryzyko tzw. nadciśnienia z odbicia.

Jeżeli te dwa leki stosuje się jednocześnie, należy odstawić beta-adrenolityk kilka dni przed odstawieniem klonidyny. W przypadku zastępowania klonidyny beta-adrenolitykiem, należy wprowadzić go do leczenia kilka dni po odstawieniu klonidyny.

**Ryfampicyna:**

Ryfampicyna, silny lek indukujący enzymy wątrobowe, może nasilać metabolizm propranololu.

**Alfa-adrenolityki:**

Jednoczesne stosowanie z alfa-adrenolitykami zwiększa ryzyko niedociśnienia, zwłaszcza niedociśnienia ortostatycznego oraz tachykardii i kołatania serca.

**Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydyny, np. nifedypina:**

Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko niedociśnienia i niewydolności serca, w tym utajonej niewydolności serca.

**Chloropromazyna:**

Jednoczesne stosowanie chloropromazyny i propranololu może doprowadzić do znacznego zwiększenia stężenia obu leków w osoczu, a tym samym zwiększenia wpływu na częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze, jak również nasilenia przeciwpsychotycznego działania chloropromazyny i przeciwnadciśnieniowego działania propranololu.

**Lidokaina:**

Podawanie propranololu podczas infuzji lidokainy może zwiększyć stężenie lidokainy w osoczu o ok. 30%. Pacjenci otrzymujący propranolol mają zazwyczaj zwiększone stężenie lidokainy niż grupa kontrolna. Należy unikać jednoczesnego stosowania.

**Leki przeciwmigrenowe:**

Jednoczesne stosowanie z propranololem powoduje hamowanie metabolizmu pierwszego przejścia ryzatryptanu, którego AUC wzrasta o 70-80%. W przypadku jednoczesnego stosowania zalecana jest dawka ryzatryptanu 5 mg. Podanie ergotaminy i propranololu powodowało wystąpienie skurczu naczyń krwionośnych u niektórych pacjentów.

**Teofilina:**

Propranolol zmniejsza klirens metaboliczny teofiliny o około 30% w przypadku dawki 120 mg/dobę i o 50% w przypadku dawki 720 mg/dobę.

**Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:**

Jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatania serca, tachykardię).

Propranolol może wydłużać hipoglikemiczną reakcję na insulinę.

#### **Tytoń:**

Palenie tytoniu może zmniejszać korzystny wpływ beta-adrenolityków na częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze.

#### **Badania laboratoryjne:**

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych - Odnotowano, że propranolol zaburza oznaczanie bilirubiny w surowicy metodą diazowania oraz katecholoamin metodą fluorescencyjną.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, nie należy stosować propranololu podczas ciąży, jeżeli nie jest to konieczne. Brak dowodów teratogenego działania propranololu. Beta-adrenolityki zmniejszają jednak przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować śmierć płodu, poronienie i przedwczesny poród. Mogą również wystąpić działania niepożądane (szczególnie hipoglikemia i bradykardia u noworodka oraz bradykardia u płodu). Zwiększa się ryzyko powikłań sercowo-płucnych u noworodków w okresie pourodzeniowym.

#### Karmienie piersią

Większość beta-adrenolityków, zwłaszcza związki lipofilne, przenika w zmiennych ilościach do mleka ludzkiego. Dlatego nie zaleca się karmić piersią podczas przyjmowania tych związków.

#### Płodność

Chociaż w literaturze odnotowano pewien odwracalny wpływ na płodność samców i samic u dorosłych szczurów otrzymujących duże dawki propranololu, badanie przeprowadzone na młodocianych zwierzętach nie wykazało żadnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Propranolol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Sporadycznie jednak mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

Propranolol jest zazwyczaj dobrze tolerowany. W badaniach klinicznych zgłaszane zdarzenia niepożądane przypisuje się zazwyczaj działaniu farmakologicznemu propranololu.

Działania niepożądane występujące podczas stosowania propranololu są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową i częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość		Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk naczynioruchowy		



<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				Informowano o hipoglikemii u noworodków, niemowląt, dzieci, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów poddawanych hemodializacji, pacjentów leczonych lekami przeciwcukrowymi, długotrwanie głodzonych i pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Zmiany metabolizmu lipidów (zmiany stężenia triglicerydów i cholesterolu we krwi). Ciężka hipoglikemia może w rzadkich przypadkach prowadzić do drgawek lub śpiączki.	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Zaburzenia snu, koszmary senne		Halucynacje, psychozy, zmiany nastroju		Depresja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			Dezorientacja, utrata pamięci, parestezja, zawroty głowy	Informowano o pojedynczych przypadkach przypominających miastenię lub o nasileniu miastenii	Ból głowy, drgawki związane z hipoglikemią
<b>Zaburzenia oka</b>			Suchość oczu, zaburzenia widzenia		Zapalenie spojówek
<b>Zaburzenia serca</b>	Bradykardia, ziębnięcie kończyn		Nasilenie niewydolności serca, nasilenie bloku serca, niedociśnienie ortostatyczne, któremu może towarzyszyć omdlenie		Nasilenie napadów dławicy piersiowej
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Objaw Raynauda		Zaostrzenie chromania przestankowego		

<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Zadyszka		U pacjentów z astmą oskrzelową lub z zaburzeniami typu astmy w wywiadzie może wystąpić skurcz oskrzeli, niekiedy zakończony zgonem		Duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka			Zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Plamica, łysienie, reakcje skórne o typie łuszczycy, nasilenie objawów łuszczycy, wysypki skórne	Zgłaszano pojedyncze przypadki nadmiernej potliwości	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					Ból stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					Zmniejszenie przepływu krwi przez nerki i GFR
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>					Impotencja
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Uczucie zmęczenia i (lub) znużenia (często przemijające)		Zawroty głowy		
<b>Badania diagnostyczne</b>			Obserwowano zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych (ang. Anticardal Antibodies, ANA), jednak nie wyjaśniono klinicznego znaczenia tego zjawiska		

Należy rozważyć odstawienie produktu, jeżeli, w ocenie klinicznej, wystąpienie któregoś z wymienionych powyżej działań niepożądanych wpływa na dobrostan pacjenta. Beta-adrenolityki należy odstawiać stopniowo (patrz punkt 4.4). W rzadkich przypadkach nietolerancji propranololu, objawiającej się bradykardią i niedociśnieniem tętniczym, produkt należy odstawić i jeśli to

konieczne, zastosować leczenie jak w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9).

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Toksyczność:**

Indywidualna reakcja jest bardzo zróżnicowana, zgon u dorosłych następował po spożyciu około 2 g, a u dzieci przyjęcie dawki powyżej 40 mg może spowodować poważne zaburzenia.

### **Objawy:**

Układ krążenia - może wystąpić bradykardia, niedociśnienie tętnicze, obrzęk płuc, omdlenie i wstrząs kardiogeny. Mogą wystąpić zaburzenia przewodzenia, takie jak blok przedsionkowo-komorowy pierwszego lub drugiego stopnia. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca. Wystąpienie powikłań ze strony układu krążenia jest bardziej prawdopodobne w przypadku stosowania innych leków kardioaktywnych, szczególnie antagonistów wapnia, digoksyny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub neuroleptyków. Osoby w podeszłym wieku lub ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca są zagrożone wystąpieniem ciężkich powikłań sercowo-naczyniowych.

OUN - może wystąpić senność, dezorientacja, drgawki, halucynacje, rozszerzenie źrenic, a w ciężkich przypadkach śpiączka. Objawy neurologiczne, takie jak śpiączka lub brak reakcji źrenic są niepewnymi wskaźnikami prognostycznymi podczas resuscytacji.

Inne - może wystąpić skurcz oskrzeli, wymioty i sporadycznie depresja oddechowa zależna od OUN. Kardioselektywność jest znacznie mniej wyrażona w sytuacji przedawkowania, a objawy ogólnoustrojowe blokady receptorów beta-adrenergicznych obejmują skurcz oskrzeli i cyjanozę. Dotyczy to szczególnie osób ze współistniejącą chorobą dróg oddechowych. Hipoglikemia i hipokalcemia występują rzadko, a sporadycznie może także wystąpić uogólniony skurcz.

### **Leczenie:**

W przypadku przedawkowania lub znacznego zwolnienia czynności serca, lub obniżenia ciśnienia tętniczego leczenie propranololem należy przerwać. Poza podstawowymi metodami eliminacji trucizny należy monitorować parametry życiowe i stosownie je korygować na oddziale intensywnej opieki medycznej. W przypadku zatrzymania akcji serca może być wskazana kilkugodzinna resuscytacja.

W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące, w tym należy udrożnić drogi oddechowe i monitorować parametry życiowe, do ustabilizowania stanu pacjenta. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego (50 g dla osób dorosłych, 1 g/kg mc. dla dzieci), jeżeli od momentu przyjęcia dawki przekraczającej dawkę terapeutyczną u osoby dorosłej lub dowolnej ilości u dziecka minęła maksymalnie 1 godzina. Przed płukaniem żołądka należy podać atropinę, jeżeli jest to wymagane, ze względu na ryzyko stymulacji nerwu błędnego. Alternatywnie można rozważyć wykonanie płukania żołądka u osób dorosłych w ciągu 1 godziny od przedawkowania potencjalnie zagrażającego życiu.

W przypadku bradykardii skuteczne może okazać się podanie dużych dawek atropiny (dorośli – 3 mg dożylnie, dzieci – 0,04 mg/kg mc.) i (lub) zastosowanie rozrusznika serca.

W przypadku wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego, niewydolności serca lub wstrząsu kardiogenego należy podać 5 mg-10 mg glukagonu (50-150 mikrogramów/kg mc. u dziecka) w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) trwającym 10 minut, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wymiotów, a następnie podawać w infuzji 1-5 mg/h (50 mikrogramów/kg mc./h), dostosowując dawkę do uzyskanej reakcji na leczenie. Jeżeli glukagon jest niedostępny lub w przypadku wystąpienia ciężkiej bradykardii i niedociśnienia tętniczego, które nie ulegają poprawie po podaniu glukagonu, działaniu beta-adrenolityków można przeciwdziałać przez powolne, dożylnie podanie izoprenaliny chlorowodoru, dopaminy lub noradrenaliny. W przypadku ciężkiej bradykardii może być konieczne dodatkowe działanie inotropowe uzyskiwane poprzez podanie beta-adrenomimetyku, takiego jak dobutamina w dawce 2,5-40 mikrogramów/kg mc./min (dorośli i dzieci). W przypadku ciężkiego przedawkowania może okazać się, że podane dawki będą niewystarczające, aby odwrócić skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych w sercu. W takim przypadku w celu osiągnięcia wymaganej reakcji klinicznej dawkę dobutaminy należy zwiększyć, w zależności od stanu pacjenta.

W przypadku skurczu oskrzeli podać 2,5-5 mg salbutamolu w nebulizacji. W ciężkich przypadkach korzystne może być dożylnie podanie aminofiliny (5 mg/kg w ciągu 30 min, a następnie 0,5-1 mg/kg/godzinę w infuzji). Nie należy podawać początkowej dawki nasycającej wynoszącej 5 mg/kg, jeżeli pacjent przyjmuje doustnie teofilinę lub aminofilinę. Zwiększenie częstości rytmu serca można również uzyskać poprzez stymulację serca, jednak nie zawsze powoduje to wyrównanie niedociśnienia tętniczego, wtórnego do niewydolności serca.

W przypadku wystąpienia skurczu ogólnego można podać dożylnie, w powolnym wstrzyknięciu, diazepam (0,1-0,3 mg/kg mc.).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niewybiórcze beta-adrenolityki.  
Kod ATC: C07AA05

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Propranolol jest kompetycyjnym antagonistą receptorów beta1- i beta2-adrenergicznych. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, stabilizuje natomiast błony komórkowe w stężeniu od 1 do 3 mg/l, ale stężenie takie jest rzadko uzyskiwane podczas podawania doustnego.

Kompetycyjny antagonizm wobec receptorów beta-adrenergicznych wykazano u ludzi poprzez równoległe przesunięcie w prawo krzywej zależności częstości akcji serca od dawki dla beta-adrenomimetyku, takiego jak izoprenalina.

Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, wykazuje działanie inotropowe ujemne i dlatego jest przeciwwskazany w przypadku niewyrównanej niewydolności serca.

Propranolol jest mieszaniną racemiczną, a postacią aktywną jest izomer S(-) propranololu. Poza hamowaniem konwersji tyroksyny do trijodotyroniny mało prawdopodobne jest, aby jakiegokolwiek dodatkowe właściwości R(+) propranololu w porównaniu z mieszaniną racemiczną spowodowały inne działania terapeutyczne.

Propranolol jest skuteczny i dobrze tolerowany w większości populacji etnicznych, chociaż u pacjentów rasy czarnej reakcja na lek może być słabsza.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu dożylnym okres półtrwania propranololu w osoczu wynosi około 2 godziny, a stosunek metabolitów do leku macierzystego we krwi jest mniejszy niż po podaniu doustnym. Po podaniu

dożylnym nie stwierdzono zwłaszcza obecności 4-hydroksypropranololu. Po podaniu doustnym propranolol całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego i maksymalne stężenie w osoczu pacjentów na czczo występuje po 1 do 2 godzinach po podaniu. Propranolol ulega szerokiej i szybkiej dystrybucji w organizmie, osiągając największe stężenia w płucach, wątrobie, nerkach, mózgu i w sercu. Propranolol silnie wiąże się z białkami osocza (80% do 95%). Około 90% dawki podanej doustnie ulega przemianie w wątrobie, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3-6 godzin.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt, propranolol po dawkowaniu ostrym uważa się za umiarkowanie toksyczny lek o doustnym LD50 wynoszącym około 600 mg/kg mc. Główne skutki zgłaszane po wielokrotnym podawaniu propranololu u dorosłych i młodych szczurów były to: przejściowe zmniejszenie masy ciała i zwiększenie masy ciała związane z przejściowym spadkiem masy narządów. Efekty te były całkowicie odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

W badaniach nad podawaniem dawek w diecie, w których myszy i szczury były leczone propranololu chlorowodorkiem przez okres do 18 miesięcy w dawkach do 150 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono dowodów na związany z lekiem rozwój nowotworów.

Chociaż niektóre dane były niejednoznaczne, w oparciu o ogólnie dostępne dane *in vitro* i *in vivo*, można stwierdzić, że propranolol jest pozbawiony potencjału genotoksycznego.

U dorosłych samic szczurów propranolol podawany do macicy lub drogą dopochwową jest silnym środkiem antyimplantacyjnym w dawce  $\geq 4$  mg na zwierzę, o odwracalnym działaniu. U dorosłych samców szczurów wielokrotne podawanie propranololu w dużych dawkach ( $\geq 7,5$  mg/kg mc.) indukowało zmiany histopatologiczne jąder, najądrzy i pęcherzyków nasiennych, zmniejszenie ruchliwości plemników, stężenia komórek plemników, poziom testosteronu w osoczu i znaczny wzrost nieprawidłowości główki i witki plemników. Efekty te zasadniczo całkowicie ustąpiły po zaprzestaniu leczenia. Podobne wyniki uzyskano po podaniu propranololu do jąder i zastosowaniu modeli *in vitro*. Jednak w badaniu przeprowadzonym na młodych zwierzętach leczonych przez cały okres rozwoju odpowiadający niemowlęctwu, dzieciństwu i dorastaniu nie zaobserwowano wpływu na płodność samców ani samic (patrz punkt 4.6).

Potencjalny wpływ propranololu na rozwój młodych szczurów oceniano po codziennym doustnym podawaniu od 4 dnia po urodzeniu (PND 4) do PND 21 dawek 0, 10, 20 lub 40 mg/kg mc./dobę. Śmiertelność o nieznanym, choć mało prawdopodobnym związku z leczeniem obserwowano przy dawce 40 mg/kg mc./dobę, co doprowadziło do wyznaczenia NOAEL wynoszącego 20 mg/kg mc./dobę dla szkodliwości u osobników młodych.

Pod względem rozwoju reprodukcyjnego, wzrostu i rozwoju neurologicznego nie stwierdzono żadnych skutków związanych z propranololem ani znaczących toksykologicznie wyników przy dawce 40 mg/kg mc./dobę, co koreluje z marginesami bezpieczeństwa wynoszącymi 1,2 u kobiet i 2,9 u mężczyzn, bazujących na średnich narażeniach na propranolol w przypadku PND 21.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)  
Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Powidon (K 30)  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza 2910 (E 464)  
Makrogol 6000 (E 1521)

Tytanu dwutlenek (E 171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt Propanolol Aurovitas pakowany jest w blistry PVC/Aluminium. Opakowanie zawiera 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
ul. Sokratesa 13D lokal 27  
01-909 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10 mg – 25783

40 mg – 25784

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-03-06

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2021-07-19