

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİDERAL 40 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Propranolol HCl 40 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol 145 mg

Ponceau 4-R 2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Pembe, yuvarlak, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Bir beta-bloker olan DİDERAL aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Esansiyel ve renal hipertansiyonun kontrolünde
- Angina pektorisin tedavisinde
- Akut miyokard infarktüsü sonrasında uzun süre profilaktik olarak
- Kardiyak disritmilerinin çoğunda kontrol amacıyla
- Migren profilaksisinde
- Esansiyel tremorun tedavisinde
- Anksiyetenin ve anksiyeteye bağlı taşikardinin kontrolünde
- Tirotoksikoz ve tirotoksik krizin tedavisinde yardımcı olarak
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatinin tedavisinde
- Feokromositomanın tedavisinde (Bir alfa-blokerle birlikte)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinlerde:

Hipertansiyon:

Başlangıç dozu günde iki kere 80 mg olup bir haftalık aralarla doz, hastadan alınan cevaba göre artırılabilir. Normal doz günde 160-320 mg'dır. DİDERAL'le birlikte bir diüretik veya başka bir antihipertansif kullanılarak kan basıncının biraz daha düşmesi sağlanır.

Angina, anksiyete, migren ve esansiyel tremor:

Başlangıç dozu olarak günde 2 veya 3 defa 40 mg verilir ve hastadan alınan cevaba göre bir haftalık aralarla aynı miktarda artırılır. Anksiyete, migren ve esansiyel tremorda 80-160 mg/gün ve anginada 120-240 mg/gün dozlarla istenilen cevap alınır.

Disritmiler, anksiyeteye bağlı taşikardi, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve tirotoksikoz:

Günde 3 veya 4 kere 10-40 mg lık dozlarla istenilen netice alınır.

Miyokard infarktüsü sonrasında:

Tedaviye, miyokard infarktüsü sonrasında 5 ile 21. günler arasında başlanmalıdır. Başlangıç dozu 2-3 gün süreyle, günde 4 kere 40 mg olmalıdır. Bundan sonra hastanın preparatı muntazam almasını sağlamak için günlük toplam doz günde iki kere 80 mg olarak verilebilir.

Feokromositoma:

(Sadece alfa-bloker bir preparatla birlikte kullanılır)

Cerrahi müdahale öncesi: Üç gün süreyle günde 60 mg önerilir.

Müdahale edilemeyen malign vakalarda: günde 30 mg.

Uygulama şekli

Ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer, böbrek ya da kalp fonksiyonunun azalmış olması ve birlikte bulunan hastalık ya da diğer ilaç tedavileri olduğu durumlarda tedaviye düşük doz ile başlanmalıdır. Ciddi karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda (siroz gibi) düşük başlangıç dozu (günde 3 kez 20 mg aşılmadan) ve tedaviye yanıtın takip edilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Disritmiler, feokromositoma, tirotoksikoz:

Dozaj hastaya göre düzenlenmelidir. Aşağıdaki dozaj sadece genel bir fikir vermek amacıyla:

Oral: İhtiyaca göre günde üç veya dört defa 0,25-0,5 mg/kg

Migren:

Oral: 12 yaşın altında: Günde iki veya üç defa 20 mg.

12 yaşın üzerinde: Yetişkin dozu verilir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda doz seçimi dikkatli yapılmalıdır. Karaciğer böbrek ya da kalp fonksiyonunun azalmış olması ve birlikte bulunan hastalık ya da diğer ilaç tedavileri olduğu durumlarda tedaviye düşük doz ile başlanmalıdır. Yaşlılarda, optimum doz kişiye uygun ve alınan klinik cevaba göre olmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

DİDERAL aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır;

- Propranolol hidroklorüre ve içeriğindeki diğer maddelere aşırı duyarlılığı olanlarda
- Sinüs bradikardisi ve ikinci veya üçüncü derece kalp bloğunda
- Kardiyojenik şoktaki hastalarda
- Yetmezliğin propranolol ile tedavi edilebilen bir taşiaritmiye sekonder olmadığı sürece konjestif kalp yetmezliğinde
- Bronşiyal astımı olan hastalarda, bronkospazm geçirmiş kişilerde, uzun süre aç kalanlarda ve metabolik asidozlu hastalarda (diyabet gibi)
- KOAH
- Hipotansiyon
- Ciddi periferik arteriyel rahatsızlık

- Prinzmetal's angina
- Feokromositomada tek başına kullanım

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Propranololün farmakolojik etkilerinden biri kalp hızını azaltmaktır; semptomların kalp hızının yavaşlığına bağlı görüldüğü olgularda doz azaltılabilir.

Kardiyak rezervi zayıf olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Belirgin kalp yetmezliğinde beta-bloker kullanımından kaçınılmalıdır; ancak, kalp yetmezliği belirtileri kontrol altına alınmış hastalarda bu ajanlar kullanılabilir.

Birinci derece kalp bloğu olan hastalara propranolol verilmesi halinde dikkatli olunmalıdır.

Tirotoksikoza bağlı kalp yetmezliği tek başına kullanılan propranolola genellikle yanıt vermektedir; ancak aynı zamanda başka istenmeyen faktörler de varsa, miyokard kontraktilitesi sağlanmalı ve yetmezlik belirtileri dijital ve diüretiklerle kontrol altında tutulmalıdır. Propranolol, tirotoksikoz ve hipertroidizmin önemli belirtilerini maskeleyebilir.

Diğer beta-adrenerjik bloke edici ajanlarla olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı bulunan hastalarda tedavi aniden kesilmemelidir. Ya eşdeğer dozda bir başka beta-adrenerjik bloker verilmeli ya da doz kademeli olarak azaltılarak propranolol tedavisi kesilmelidir.

Anlamli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda yarı ömrü uzayabildiğinden, tedaviye başlanırken ya da başlangıç dozu seçilirken dikkatli olunmalıdır.

Propranolol dekompanse sirozu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Portal hipertansiyonu olan hastalarda karaciğer fonksiyonu kötüleşecektir ve hepatik ensefalopati gelişebilir. Propranolol ile tedavinin hepatik ensefalopati gelişme riskini arttırabileceğini düşündüren bazı raporlar bulunmaktadır.

Şiddetli periferik dolaşım bozukluklarında kontrendike olmakla birlikte, beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar daha hafif formları da şiddetlendirebilir. Bu nedenle, propranolol Raynaud hastalığı/sendromu ya da intermitan klodikasyon gibi durumlarda büyük dikkatle kullanılmalıdır.

Propranolol uygulanan hastalarda izole miyastenia gravis benzeri sendrom raporları ya da miyastenia gravis alevlenmesi bildirilmiştir.

Beta-adrenerjik bloke edici ilaçların kullanımı sedef hastalığını şiddetlendirebilir.

Beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar tedavi edilmemiş feokromositomada kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3), ancak feokromositoma hastalarında bir alfa-bloker birlikte verilebilir.

Beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar bazı alerjenlere anafilaktik reaksiyon öyküsü bulunan hastalara verildiğinde bu alerjenlere karşı daha şiddetli reaksiyona neden olabilir. Bu hastalar alerjik reaksiyonların tedavisinde kullanılan olağan epinefrin dozlarına yanıt

vermeyebilir. Beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar anafilaksi öyküsü bulunan hastalarda kullanıldığında özellikle dikkatli olunmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Tedavinin Kesilmesi

Başka türlü açıklanamayan herhangi bir reaksiyon söz konusu olduğunda ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Bradikardi ve hipotansiyon şeklinde ortaya çıkan nadir intolerans durumunda, ilaç kesilmeli ve eğer gerekiyorsa doz aşımında uygulanan tedaviye başlanmalıdır. Beta-reseptör antagonistlerinin aniden kesilmesi şiddetli angina pectoris alevlenmesi, akut miyokard infarktüsü, ani ölüm, malign taşikardi, terleme, palpitasyon ve tremora neden olabilir. Tedavi 10 ila 14 gün içinde kademeli olarak kesilmeli, ancak bu her zaman rebound etkileri önlemeyebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Bir beta-bloker cerrahiye hazırlık için kesildiğinde, tedaviye en az 24 saat ara verilmelidir. Beta blokajın sürdürülmesi indüksiyon ve intübasyon sırasında aritmi riskini azaltır, ancak hipertansiyon riskinde artış da olabilir. Tedavi devam ettirilecekse, belli anestezi ilaçlarının kullanımı konusunda ihtiyatlı olunmalı ve mümkün olan en düşük negatif inotropik etkiye sahip anestezi seçilmelidir. Anestezist, beta-bloker ilaç kullanımı ile ilgili olarak her zaman bilgilendirilmelidir. Hasta, intravenöz atropin uygulanarak vagal reaksiyonlara karşı korunabilir.

Bu tıbbi ürün mannitol içerdiğinden dolayı hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

Bu tıbbi ürün Ponceau 4R içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P-450 enzimlerinin substratları, inhibitörleri ve indükleyicileri ile etkileşimler

Propranolol'un metabolizması sırasında sitokrom P-450 sistemi dahilindeki (CYP2D6, 1A2, 2C19) çok sayıda enzim işe karıştığı için; bu enzimlerden biri veya birden fazlası tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanılması ya da bu enzimlerin aktivitesini etkileyen (indüksiyon veya inhibisyon şeklinde) ilaçlarla birlikte kullanılması, klinikle alakalı ilaç etkileşimlerine ya da etkililiğinde ve/veya toksisitesinde değişikliklere neden olabilir. (Bkz. Bölüm 5)

CYP2D6'nın substratları veya inhibitörleri:

Amiodaron, simetidin, delavudin, fluoksetin, paroksetin, kinidin ve ritonavir gibi CYP2D6'nın substratları veya inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte verilmesi, propranololun kandaki seviyesini ve/veya toksisitesini arttırabilir. Ranitidin ve lansoprazol ile herhangi bir etkileşimi gözlenmemiştir.

CYP1A2'nin substratları veya inhibitörleri:

İmipramin, simetidin, siprofloksazin, fluvoksamin, isoniazid, ritonovir, teofilin, zileuton, zolmriptan ve rizatriptan gibi CYP1A2'nin substratları veya inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte verilmesi, propranololun kandaki seviyesini ve/veya toksisitesini arttırabilir.

CYP2C19'un substratları veya inhibitörleri:

Flukonazol, simetidin, fluoksetin, fluvoksamin, tenioposid ve tolbutamid gibi CYP2C19 nin substratları veya inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte verilmesi, propranololun kandaki

seviyesini ve/veya toksisitesini arttırabilir. Omeprazol ile herhangi bir etkileşimi gözlenmemiştir.

Karaciğerde ilaç metabolizmasını indükleyen ilaçlar:

Rifampin, etanol, fenitoin ve fenobarbital gibi indükleyici ilaçlarla birlikte verilmesi, propranololun kandaki seviyelerini düşürebilir. Sigara içmek de karaciğerdeki metabolizmayı indüklemektedir ve propranololun klerensini %77 ye varan oranda arttırdığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda propranololun plazma konsantrasyonu azalır.

Kardiyovasküler İlaçlar

Antiaritmikler :

Propafenonun negatif inotropik ve beta-bloker etkileri bulunmaktadır ve bu etkiler propranolol ile birlikte verildiğinde aditif sonuç verebilir. Propranololun birlikte verilmesiyle, propafenonun eğri altındaki alanı (EAA) %200'den fazla oranda artmaktadır.

Kinidin propranololun konsantrasyonunu artırır, klinik olarak beta blokajının daha yüksek seviyelere çıkmasına neden olur ve postüral hipotansiyona yol açabilir. Flekainid bir diğer Tip I antiaritmiktir.

Disopiramid güçlü negatif inotropik ve kronotropik etkileri bulunan bir Tip I antiaritmik ilaçtır. Propranolol ile birlikte verildiğinde ciddi bradikardi, asistol ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Amiodaron negatif kronotropik özellikleri olan bir antiaritmik ajandır. Propranolol ile birlikte verildiğinde bu özellik üstünde aditif etki görülebilir.

Propranolol ile birlikte verildiğinde lidokainin klerensi azalır. Propranolol ile birlikte verilmesini takiben lidokain toksisitesi rapor edilmiştir. Propranololun birlikte verilmesi, lidokainin metabolizmasını inhibe eder ve lidokain konsantrasyonlarında % 25 artışa yol açar. Propranolol ile lidokain kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

Propranololun A-V düğüm iletimini yavaşlatan ilaçlarla; örneğin, dijital, lidokain ve kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte verilmesi sırasında dikkatli olunması gerekir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Bir beta-bloker kullanmakta olan hastalara, negatif inotropik ve/veya kronotropik etkileri olan bir kalsiyum kanal blokeri verilirken dikkatli olmak gerekir. Her iki ajan da miyokardın kasılma yeteneğini (kontraktilite) zayıflatabilir veya atriyoventriküler iletimi azaltabilir.

Verapamil ve beta-blokerlerin birlikte kullanılması ile önemli şiddette bradikardi, kalp yetmezliği veya kardiyovasküler kollaps görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır.

Kalp hastalığı bulunan kişilere propranolol ile diltiazemin birlikte verilmesinin bradikardi, hipotansiyon, yüksek dereceli kalp bloğu ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Nisoldipin ile birlikte verilmesi, propranololun ortalama C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %50 ve %30 oranında arttırır. Nikardipin ile birlikte verilmesi ise, propranololun ortalama C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla %80 ve %47 oranında arttırır.

Propranolol ile birlikte verildiğinde, nifedipinin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %64 ve %79 oranında artar.

Propranolol, verapamil ve norverapamilin farmakokinetiğini etkilemez. Verapamil, propranololun farmakokinetiğini etkilemez.

ACE İnhibitörleri

Beta-blokerlerle kombine edildiğinde, ACE inhibitörleri özellikle akut miyokard infarktüsü durumunda hipotansiyona neden olabilir.

Propranolol ile birlikte verildiğinde, belirli ACE inhibitörlerinin bronşların aşırı aktif hale gelmesini arttırdıkları rapor edilmiştir.

Klonidinin antihipertansif etkileri, beta-blokerler tarafından antagonize edilebilir. Klonidin kullanmayı bırakan hastalara propranolol verilmesi durumunda dikkatli olunmalıdır. Moksonidin için de benzer durum söz konusudur.

Alfa-Blokerler

Prazosin beta-blokerlerle birlikte verildiğinde, ilk doza bağlı hipotansiyonda uzama görülmesiyle ilişkili bulunmuştur.

Beta-blokerlerle birlikte terazosin veya doksazosin uygulanan hastalarda postüral hipotansiyon rapor edilmiştir.

Reserpin

Reserpin gibi katekolamin tükettiren ilaç alan hastaların, dinlenme durumunda sempatik sinir aktivitesinde görülecek aşırı düşüş açısından yakından izlenmesi gerekir. Bu durum hipotansiyon, belirgin bradikardi, vertigo, senkop atakları veya ortostatik hipotansiyon gibi sonuçlara neden olabilir. Propranololun reserpin ile birlikte uygulanması aynı zamanda depresyonu da arttırabilir.

İnotropik Ajanlar

Propranolol ile uzun süreli tedavi altındaki hastalara, alfa-reseptör uyarımına karşı gelinmesinin bir sonucu olarak epinefrin uygulanırsa; kontrol altına alınmayan hipertansiyon durumu yaşayabilirler. Bu nedenle, propranololun doz aşımının tedavisinde epinefrin kullanılmaz (Bkz. Bölüm 4.9).

İsoproterenol ve Dobutamin

Propranolol, beta-reseptör agonistlerinin kompetitif bir inhibitörüdür; isoproterenol ve dobutamin gibi bu gruptan ajanların uygulanması durumunda etkileri tersine dönebilir. Propranolol ayrıca miyokardiyal iskemi açısından tetkik edilen hastalarda stres ekokardiyografisinde dobutamine karşı duyarlılığı da azaltabilir.

Kardiyovasküler olmayan İlaçlar

Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar:

Nonsteroidal Antiinflatuar ilaçların (NSAİİ), beta-adrenoreseptör bloke edici ajanların antihipertansif etkilerini azalttıkları rapor edilmiştir.

Güçlü karaciğer enzim indükleyicisi olan rifampisin propranolol metabolizmasını artırabilir.

İndometasinin propranolol ile birlikte uygulanması, propranololün kan basıncını ve kalp hızını düşürücü etkinliğini azaltabilir.

Antidepresanlar :

MAO inhibitörlerinin veya trisiklik antidepresanların hipotansif etkileri, beta-blokerlerle birlikte uygulandıklarında şiddetlenebilir. Propranololün beta blokajı üstündeki aktivitesiyle etkileşime girebilirler.

Anestezi Ajanları :

Metoksifluran ve trikloroetilen, propranolol ile birlikte uygulandığında miyokardın kasılma yeteneğini (kontraktilite) düşürebilir.

Migren İlaçları :

Zolmitriptan veya rizatriptanın propranolol ile birlikte kullanılması, zolmitriptan'ın (EAA da %56, C_{maks} 'da %37 oranında artış) ve rizatriptanın (EAA da %67, C_{maks} 'da %75 oranında artış) konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır.

Ergotamin, dihidroergotamin veya ilişkili bileşiklerin beraber kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Antidiyabetik ilaçlar:

Propranolol insüline hipoglisemik yanıtı uzatabilir.

Teofilin :

Teofilinin propranolol ile birlikte kullanılması, teofilinin oral klerensini % 30 ile % 52 oranında azaltmaktadır.

Benzodiazepinler :

Propranolol diazepamın metabolizmasını inhibe edebilir; diazepam ve metabolitlerinin konsantrasyonlarının artmasına yol açabilir. Diazepam, propranololün farmakokinetiğini değiştirmez.

Propranolol ile birlikte kullanılması, oksazepam, triazolam, lorazepam ve alprazolamın farmakokinetiğini etkilemez.

Güçlü karaciğer enzim indükleyicisi olan barbitüratlar propranolol metabolizmasını artırabilir.

Nöroleptik İlaçlar :

Propranololün haloperidol ile birlikte uygulanması durumunda, hipotansiyon ve kalp durması görüldüğü rapor edilmiştir.

Uzun etkili propranololün günde 160 mg'a eşit veya üstündeki dozlarda tioridazin ile birlikte kullanılması, tioridazinin plazma konsantrasyonunda %55 ile %369 oranında artışa yol açmaktadır. Tioridazin metabolitinin (mesoridazin) plazma konsantrasyonunda da %33 ile %209 oranında yükselmeye neden olmaktadır.

Propranololün klorpromazinin ile birlikte kullanılması, propranololün plazma seviyesinde % 70 oranında artışa yol açmakta, aynı zamanda plazma propranolol seviyesi de yükselmektedir.

Anti-Ülser İlaçları :

Propranololün non-spesifik bir CYP450 inhibitörü olan simetidin ile birlikte verilmesi, propranololün EAA ve C_{max} değerlerini sırasıyla %46 ve %35 oranında arttırmıştır.

Alüminyum hidroksit jeli (1200 mg) ile birlikte kullanılması propranolol konsantrasyonunda azalmaya yol açabilir.

Uzun etkili propranolol ile metoklopramidin birlikte kullanılmasının, propranololun farmakokinetiği üstünde önemli bir etkisi olmamıştır.

Lipid Düşürücü İlaçlar :

Kolestiramin veya kolestipol gibi ilaçların propranolol ile birlikte kullanılması, propranolol konsantrasyonlarının %50'ye varan oranda azalmasına yol açmıştır.

Propranololun lovastatin veya pravastatin ile birlikte kullanılması, her iki ilacın da EAA değerlerinde sırasıyla %18 ve %23 oranında azalmaya yol açmıştır, ancak farmakokinetik özelliklerini değiştirmemiştir. Propranololun fluvastatinin farmakokinetik özellikleri üstünde etkisi görülmemiştir.

Varfarin:

Propranolol varfarin ile birlikte uygulandığında, varfarin konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle protrombin zamanının izlenmesi gerekir.

Alkol:

Birlikte alkol kullanılması, propranololun plazma seviyelerini azaltır.

Tiroksin:

Tiroksinin propranolol ile birlikte kullanılması, beklenenden daha düşük T3 konsantrasyonları elde edilmesiyle sonuçlanabilir.

Hidralizin:

Hidralizin ile beraber kullanımı propranololun plazma seviyelerini artırır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

DİDERAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda gerçekleştirilmiş yeterli ve iyi kontrollü araştırmalar mevcut değildir. Anne karnında propranolole maruz kalmış yeni doğanlarda intrauterin büyüme gecikmesi bildirilmiştir. Ayrıca doğum sırasında anneleri propranolol kullanan yenidoğanlarda bradikardi, hipoglisemi ve solunum depresyonu görülmüştür.

DİDERAL gebelik sırasında ancak potansiyel yararı, fetüs üzerine olası risklerinden daha fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Propranolol anne sütü ile atılmaktadır.

DİDERAL emziren annelere verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvanlardaki üreme çalışmalarında fertilite üzerinde, ilaca atfedilebilecek hiçbir bozukluğun oluşmadığı gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Propranololun araç ve makine kullanma becerisi üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur. Ancak görme bozukluğu, sersemlik, yorgunluk oluşabileceğinden, hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000 - < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$); Bilinmiyor. (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki organ- sınıf sistemine göre belirtilmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Trombositopeni

Bilinmiyor: Agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik /anaflaktoik reaksiyonların da dahil olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları, farenjit ve agranülositoz, ağrı ve boğaz yanmasının eşlik ettiği ateş, laringospazm ve solunum zorluğu, sistemik lupus eritematozus (SLE)

Endokrin hastalıklar:

Bilinmiyor: Tirotoksikoz belirtilerinin maskelenmesi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Yenidoğanlar, bebekler, çocuklar, yaşlı hastalar, hemodiyalize giren hastalar, birlikte antidiyabetik tedavi alan hastalar, uzun süre aç kalan hastalar ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda hipoglisemi bildirilmiştir. Lipit metabolizmasında değişiklikler (trigliserit ve kolesterolün kan konsantrasyonlarında değişiklikler)

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Uyku bozuklukları, kabuslar

Bilinmiyor: Depresyon, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: Halüsinasyonlar, psikozlar, duygusal değişiklikler, konfüzyon, hafıza kaybı, baş dönmesi, parestezi

Çok seyrek: İzole miyastenia gravis benzeri sendrom raporları ya da miyastenia gravis alevlenmesi bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Baş ağrısı, hipoglisemi ile bağlantılı nöbet

Göz hastalıkları:

Seyrek: Görme bozukluğu, göz kuruluğu

Bilinmiyor: Konjunktivit

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Bradikardi

Seyrek: Kalp yetmezliğinde kötüleşme, kalp bloğunda şiddetlenme, senkopla ilişkili olabilen postural hipotansiyon

Bilinmiyor: Angina pectoris ataklarında kötüleşme

Bradikardi ve hipotansiyon şeklinde bir tahammülsüzlük görülürse, tedavi durdurulmalı ve eğer gerekiyorsa doz aşımında uygulanan tedavi yapılmalıdır.

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Ekstremitelerde soğukluk, Raynaud sendromu

Seyrek: İntermitan klodikasyonun alevlenmesi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Seyrek: Bronşiyal astım veya astım şikayetleri öyküsü bulunan hastalarda, bazen ölümlerle sonuçlanabilen bronkospazm görülebilir

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Diyare, bulantı, kusma

Bilinmiyor: Kabızlık, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Seyrek: Saç dökülmesi, purpura, sedef benzeri deri reaksiyonları, sedef hastalığının alevlenmesi, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Renal kan akımı ve GFH'de azalma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları::

Bilinmiyor: Cinsel fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Bitkinlik ve/veya halsizlik (genellikle geçici)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Anlamli ölçüde diyaliz edilemez. Doz aşımı veya aşırı reaksiyon görüldüğü durumlarda aşağıdaki tedbirlerin alınması önerilir:

Genel:

İlaç kısa bir süre önce yutulduysa veya bu olasılık söz konusu ise pulmoner aspirasyonun önlenmesine dikkate edilerek mide içeriği boşaltılır.

Bradikardi:

İntravenöz olarak 1-2 mg atropin uygulanabilir. Eğer gerekirse bunu takiben bolus doz olarak 10 mg glukagon intravenöz uygulanabilir. Gerekli görülürse bu tekrarlanabilir veya hastadan alınan cevaba göre intravenöz infüzyon şeklinde 1-10 mg glukagon/saat uygulanır. Eğer glukagona bir cevap alınamazsa veya glukagon yoksa, başlangıçta bir beta-adrenoseptör stimülanı, örneğin 25 mikrogram isoprenalin veya 0,5 mg orsiprenalin yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanabilir.

Kalp yetmezliği:

Hasta dijitalenir ve bir diüretik uygulanır.

Hipotansiyon:

Levarteranol ya da epinefrin gibi vazopresörler uygulanır.

Bronkospazm:

İzoproterenol ve aminofilin uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Nonselektif beta blokör ilaçlar

ATC kodu: C07AA05

Propranolol başka herhangi bir otonom sinir sistemi aktivitesi olmayan, non-selektif beta adrenerjik reseptör blokörüdür ve Beta₁ ve Beta₂ reseptörlerde yarışmalı antogonizmaya sahiptir. Beta-reseptör bölgelerine giriş yolu propranolol tarafından bloke edildiğinde, beta-adrenerjik uyarıya karşı kronotropik, inotropik ve vazodilatör yanıtlar orantılı olarak azalır. Propranolol beta-blokaj için gerekenden daha yüksek dozlarda kullanıldığında, aynı zamanda kalbin aksiyon potansiyelini etkileyen kinidin benzeri ya da anestetik benzeri bir membran aksiyonu da ortaya koyar. Membran aksiyonunun aritmilerin tedavisindeki anlamlılığı kesin değildir. Beta adnoreseptörlerde agonist etkisi olmamakla beraber 1-3 g/litre' yi aşan konsantrasyonlarda, membran stabilizan etkisi vardır. Ancak ağız yoluyla tedavide bu yoğunluklar nadiren elde edilir.

Etki mekanizması:

Propranololun antihipertansif etki mekanizması kanıtlanmamıştır. Antihipertansif etkiye katkıda bulunan faktörler arasında aşağıdakiler sayılabilir: (1) kardiyak çıkışta azalma, (2) böbrekler tarafından renin salınımının inhibisyonu ve (3) beyindeki vazomotor merkezlerden tonik sempatik sinir çıkışında azalma. Başlangıçta total periferik direnç artabilse de, kronik kullanımla birlikte yeniden tedavi öncesi düzeyine döner ya da bu düzeyin altına iner. Propranololun plazma hacmi üzerindeki etkilerin önemsiz ve bir ölçüde değişken olduğu düşünülmektedir.

Anjina pektoriste propranolol, kalp atım hızındaki, sistolik kan basıncındaki ve miyokard kontraksiyonunun hızında ve derecesindeki katekolamin kaynaklı artışları bloke etme yoluyla belli herhangi bir efordaki kalbin oksijen gereksinimini genellikle azaltır.

Propranolol sol ventrikül lif uzunluğu ile diyastol sonu basıncını artırarak ve sistolik ejeksiyon periyodunu uzatarak oksijen gereksinimlerini arttırabilir. Beta-adrenerjik blokajın net fizyolojik etkisi genellikle yararlıdır ve egzersiz sırasında ağrının başlamasının gecikmesi ve iş kapasitesinin artmasıyla kendini gösterir.

Propranolol beta-adrenerjik blokaj için gerekli olan dozlarda kullanıldığında antiaritmik etki göstermektedir ve propranololün antiaritmik mekanizmasının başlıca bu şekilde olduğu düşünülmektedir. Propranolol beta-blokaj için gerekenden daha yüksek dozlarda kullanıldığında, aynı zamanda kalbin aksiyon potansiyelini etkileyen kinidin benzeri ya da anestetik benzeri bir membran aksiyonu da ortaya koyar. Membran aksiyonunun aritmilerin tedavisindeki anlamlılığı kesin değildir.

Propranololün antimigren etkisinin mekanizması kanıtlanmamıştır. Beynin pial damarlarında beta-adrenerjik reseptörler gösterilmiştir.

Propranololün antitremor etkisinin mekanizması kanıtlanmamıştır fakat beta 2 reseptörlerinin rolünün olduğu düşünülmektedir. Merkezi bir etki de söz konusu olabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Emilim: Propranolol oral uygulandığında tamamen emilir. Bununla beraber yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğradığından ancak ortalama %25'i sistemik dolaşıma girer. Aç karnına alındığında plazma konsantrasyonlarındaki en yüksek değere 1-4 saatte ulaşır.

Dağılım: Proteince zengin besinlerle birlikte alındığında propranololün biyoyararlanımı, doruk konsantrasyonuna ulaşma zamanı, plazma proteinlerine bağlanma oranı, yarı-ömrü ve üredeki değişmemiş miktarında değişiklik olmaksızın %50 oranında artar. Propranolol yüksek oranda proteinlere bağlanır. (% 90). Propranololün dağılım hacmi yaklaşık 4L/kg'dır. Propranolol vücutta hızla yayılır, akciğer, karaciğer, böbrekler ve kalpte yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Propranolol kan-beyin bariyerini ve plasentayı aşar, anne sütüne geçer.

Biyotransformasyon: Propranolol büyük ölçüde aromatik hidroksilasyon (%42), yan-zincir oksidasyonu ile takip eden N-dealkilasyon (%41) ve direkt glukronidasyon (%17) ile metabolize edilir.

Eliminasyon: Preparatın eliminasyon yarı ömrü 3-6 saat olup yaklaşık %90 oranında karaciğer tarafından gerçekleştirilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği: Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda propranololün metabolize edilmesinde ve plazma klerensinde düşüş olmaktadır.

Karaciğer yetmezliği: Propranolol büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize olmaktadır bu sebeple sirozlu hastalarda, proteinlere bağlanmamış konsantrasyonunda artış ve yarı-ömründe uzama meydana gelmektedir.

Geriyatrik popülasyon: Propranololün klerensi yaşlı hastalarda oksidasyon kapasitesindeki düşüşe bağlı olarak azalmaktadır.

Cinsiyetler arası farklılıklar: Kadınlarda ise estradiol yada testosteron hormonları ile bağlantı göstermezken erkek hastalarda dolaşımdaki testosteron hormonunun konsantrasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterir.

5.3. Klinik öncesi ; güvenlilik verileri

Propranololun toksik etkilerini ve karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli çalışmalar yapılmıştır. 150 mg/kg/gün'e kadar dozların verildiği fare ve sıçanlarla yapılan 18 aylık çalışmalarda ilacın neden olduğu toksisiteye dair kanıt bulunmamıştır. Hiçbir dozda ilaca bağlı tümör oluşumu gözlenmemiştir.

Hayvanlardaki üreme çalışmalarında fertilité üzerinde, ilaca atfedilebilecek hiçbir bozukluğun oluşmadığı gösterilmiştir.

150 mg/kg/gün (insan için önerilen maksimum günlük dozun yaklaşık 10 katı) dozun verildiği sıçanlarda propranolol embriyotoksik bulunmuştur. Ayrıca, bazı çalışmalarda tüm doz gruplarında neonatal toksisitede bir artış not edilmiştir.

250 mg/kg/gün (insan için önerilen maksimum günlük dozun yaklaşık 20 katı) propranololun verildiği gebe tavşanlarda embriyotoksikite oluşmamıştır.

Hiçbir türde teratojenite rapor edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1. Yardımcı maddelerin listesi :

Mannitol

Aljinik asit

Jelatin

Ponceau 4 - R

Magnezyum stearat

Stearik asit

6.2. Geçimsizlikler

Belirtilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al / PVC blisterde ambalajlanmıştır. Bir blisterde 25 adet olmak üzere kutu içinde 2 blister bulunmaktadır (2 blister x 25 = 50 tablet).

Ayrıca 500 ve 1000 tabletlik hastane ambalajı mevcuttur.

(bir kutuda sırasıyla 25x 20 blister ve 25x40 blister)

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193
Levent 34394
Şişli- İSTANBUL
Tel: 212 339 10 00
Faks: 212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

215/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12.05.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ