

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propranolol HCl Sandoz 10, tabletten 10 mg
Propranolol HCl Sandoz 40, tabletten 40 mg
Propranolol HCl Sandoz 80, tabletten 80 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Propranolol HCl Sandoz 10 bevat 10 mg propranololhydrochloride.
Elke tablet Propranolol HCl Sandoz 40 bevat 40 mg propranololhydrochloride.
Elke tablet Propranolol HCl Sandoz 80 bevat 80 mg propranololhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Propranolol HCl Sandoz 10, tabletten 10 mg
Elke tablet bevat 31 mg lactose (als monohydraat).

Propranolol HCl Sandoz 40, tabletten 40 mg
Elke tablet bevat 55 mg lactose (als monohydraat).

Propranolol HCl Sandoz 80, tabletten 80 mg
Elke tablet bevat 154 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Propranolol HCl Sandoz 10:

Witte ronde biconvexe tabletten met een breukstreep aan een zijde en de inscriptie “propranolol 10” aan de andere zijde.

Propranolol HCl Sandoz 40:

Witte ronde biconvexe tabletten met een breukstreep aan een zijde en de inscriptie “propranolol 40” aan de andere zijde.

Propranolol HCl Sandoz 80:

Witte ronde biconvexe tabletten met een kruisbreukstreep aan een zijde en de inscriptie “propranolol 80” aan de andere zijde

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hypertensie (al dan niet gecombineerd met andere farmaca).
- Angina pectoris.

- Supraventriculaire ritmestoornissen:
 - Sinustachycardie bij hyperthyreoïdie in afwachting van de uitwerking van thyreostatische therapie. Paroxysmale supraventriculaire tachycardie (therapeutisch en profylactisch).
 - Boezemfibrilleren en -fladderen: Alleen bij onvoldoende reactie op maximale doseringen digitalisglycosiden bij hyperthyreoïdie - in afwachting van de uitwerking van thyreostatische therapie - en, indien een contra-indicatie voor de toepassing van digitalisglycosiden bestaat, zoals bij hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.
- Ventriculaire ritmestoornissen:
 - Kamerextrasystolie: Profylactisch en therapeutisch als de extrasystolie het gevolg is van verhoogde sympathische activiteit (inspanning, inductiefase van de narcose, halothaannarcose en toediening van exogene sympathicomimetica).
 - Kamertachycardie en -fibrilleren: Alleen profylactisch, met name indien de kamerritmestoornis het gevolg is van de verhoogde sympathische activiteit.
- Ritmestoornissen ten gevolge van digitalis-intoxicatie indien fenytoïne niet kan worden gebruikt.
- Tremor simplex.
- Migraine: onderhoudsbehandeling indien andere middelen niet kunnen worden toegepast.
- Als adjuvans bij de behandeling van hypertensie ten gevolge van feochromocytoom als toevoeging aan een alpha-blokkeerder.
- Ter vermindering van de outflow-belemmering bij hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Volwassenen

In het algemeen moet de dosering aan de individuele behoefte van de patiënt worden aangepast. De hieronder vermelde doseringen dienen daarom te worden beschouwd als richtlijn.

Angina pectoris:

De aanvangsdosering bedraagt twee- à driemaal daags 40 mg. Afhankelijk van het effect kan de dosering steeds na een week met 80 mg per dag worden verhoogd.

Bij een dagdosering van 320 mg heeft verdere verhoging in het algemeen geen zin. De dagdosering wordt verdeeld over twee of drie giften. De toediening moet niet plotseling worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Hypertensie:

Zie onder Angina Pectoris.

Zo nodig kan propranolol worden gecombineerd met een diureticum.

Aritmie:

Twee- à driemaal per dag 10 à 40 mg.

Tremor simplex:

De aanvangsdosering bedraagt twee- à driemaal daags 40 mg. Deze dosering kan zo nodig worden verhoogd. Meestal kan worden volstaan met 80-160 mg per dag.

Migraine:

De aanvangsdosering bedraagt twee- à driemaal daags 40 mg. Deze dosering kan zo nodig worden verhoogd tot 160 mg per dag in twee à drie giften.

Feochromocytoom:

(gecombineerd met een alfa-receptorblokker)
Pre-operatief 60 mg per dag, gedurende drie dagen.
Inoperabele maligne gevallen 30 mg per dag.

Musculeuze subvalvulaire aortastenose:
10-40 mg twee- à driemaal daags.

Paediatrische patiënten

Aritmie:

De dosering dient individueel te worden vastgesteld; de hierna volgende informatie is slechts een richtlijn:

Drie- tot viermaal per dag 0,25 – 0,5 mg/kg, aangepast op basis van de respons. Maximaal viermaal per dag 1 mg/kg, de totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 160 mg.

Migraine:

Kinderen beneden 12 jaar krijgen de helft van de dosering voor volwassenen.

Ouderen

De gegevens over het verband tussen het gehalte van geneesmiddelen in het bloed en de leeftijd zijn tegenstrijdig. De optimale dosis dient individueel te worden bepaald op geleide van de klinische response.

Wijze van toediening

Propranolol tabletten kunnen fijngekauwd of heel met vloeistof worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Decompensatio cordis, die niet voldoende onder controle is.
- “Sick sinus” syndroom/SA-blok.
- Bronchospasmen of asthma bronchiale in de anamnese, chronische obstructieve longaandoening.
- Metabole acidose.
- Tweede- en derdegraads hartblok.
- Patiënten die het risico lopen op hypoglykemie, bv. door langdurig vasten of een te lage voedselreserve in het lichaam.
- Cardiogene shock.
- Onbehandeld feochromocytoom.
-
- Ernstige bradycardie.
- Ernstige hypotensie.
- Ernstig perifere arterieel vaatlijden.
- Prinzmetal-angina-pectoris.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net zoals bij andere bètablokkers het geval is:

Hoewel gecontra-indiceerd bij hartfalen die niet onder controle is (zie rubriek 4.3), kan propranolol worden gebruikt bij patiënten bij wie de symptomen van hartfalen onder controle zijn. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een lage hartreserve.

- Propranolol mag niet worden gebruikt in combinatie met calciumkanaalblockers met negatief inotrope effecten (bv. verapamil, diltiazem), omdat het deze effecten kan versterken, met name bij patiënten met verminderde ventrikelfunctie en/of gestoorde SA- of AV-geleiding. Dit kan leiden tot ernstige hypotensie, bradycardie en hartfalen. Noch de bètablokker, noch de calciumkanaalblokker mag intraveneus worden toegediend binnen 48 uur na stopzetting van het andere geneesmiddel.
- Hoewel gecontra-indiceerd bij ernstige perifere arteriële circulatiestoornissen (zie rubriek 4.3), kan propranolol eveneens minder ernstige gevallen van perifeer arterieel vaatlijden verergeren.
- Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd moet voorzichtigheid worden betracht bij toediening aan patiënten met eerstegraads hartblok.
- Propranolol kan de tekenen en symptomen van hypoglykemie (met name tachycardie) blokkeren of veranderen. Propranolol veroorzaakt in zeldzame gevallen hypoglykemie, zelfs bij niet-diabetici, bijvoorbeeld neonaten, zuigelingen, kinderen, ouderen, hemodialysepatiënten, patiënten met chronische leverziekte en patiënten die een overdosis hebben gehad. Bij enkele patiënten heeft ernstige hypoglykemie geassocieerd met propranolol zelden geleid tot convulsies en/of coma. Voorzichtigheid is geboden bij diabetische patiënten die gelijktijdig propranolol en een hypoglykemische therapie krijgen. Propranolol kan de hypoglykemische respons op insuline verlengen (zie rubriek 4.3).
- Propranolol kan de tekenen van thyrotoxicose maskeren.
- Propranolol mag niet worden gebruikt bij patiënten met onbehandeld feochromocytoom. Bij patiënten met feochromocytoom mag echter wel gelijktijdig een alfablokker worden toegediend.
- Door de farmacologische werking van propranolol verlaagt de hartfrequentie. In zeldzame gevallen kan een patiënt symptomen krijgen die toe te schrijven zijn aan een trage hartslag. In deze gevallen kan de dosis worden verlaagd.
- Propranolol kan een ernstigere reactie uitlokken op een aantal allergenen als het wordt toegediend aan patiënten die in het verleden anafylactische reacties hebben gehad op verschillende allergenen. Deze patiënten kunnen ongevoelig zijn voor de dosis adrenaline die gewoonlijk wordt gegeven om allergische reacties te behandelen.

Het abrupt stopzetten van de behandeling met bètablokkers moet worden vermeden. De dosering moet gedurende 7-14 dagen geleidelijk worden verlaagd. Tijdens deze ontwenningperiode moeten patiënten worden gemonitord, met name patiënten met ischemische hartaandoeningen.

Indien wordt besloten om bij de voorbereiding op een operatieve ingreep de bèta-blokkade te onderbreken, dient de therapie minstens 48 uur voor de ingreep gestaakt te worden. De risico/batenverhouding van stopzetting van bètablokkade moet individueel worden bepaald.

Aangezien de halfwaardetijd langer kan zijn bij patiënten met een significante lever- of nieraandoening, is voorzichtigheid geboden bij de start van de behandeling en de selectie van de aanvangsdosering.

Propranolol dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met portale hypertensie kan de leverfunctie verslechteren en kan zich hepatische encefalopathie ontwikkelen. Er bestaan meldingen die suggereren dat behandeling met propranolol het risico op het ontwikkelen van hepatische encefalopathie kan verhogen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen kunnen non-selectieve bètablokkers zoals propranolol de aandoening verergeren. Daarom mag propranolol niet worden gebruikt bij deze aandoening (zie rubriek 4.3).

Bronchospasmen kunnen gewoonlijk ongedaan gemaakt worden door bèta-2-bronchodilatoren zoals salbutamol. Hoge doses van deze bèta-bronchodilatator kunnen nodig zijn om de door propranolol geïnduceerde bètablokkade op te heffen en de dosis moet worden getitreerd op geleide van de klinische respons: zowel intraveneuze toediening als toediening door middel van inhalatie moet worden overwogen. Ook kan het gebruik van intraveneus aminofylline en/of het gebruik van ipratropium (door middel van een verstuiver toegediend) worden overwogen. Over glucagon (1 tot 2 mg intraveneus) is ook gemeld dat het bronchodilatoire effecten teweegbrengt bij patiënten met astma. In ernstige gevallen kan zuurstof of kunstmatige beademing nodig zijn.

Er zijn geïsoleerde gevallen van myasthenia gravis-achtig syndroom of verergering van myasthenia gravis gemeld bij patiënten die propranolol kregen.

Verstoring van laboratoriumtests:

Er is gemeld dat propranolol de schatting van het serumbilirubine aan de hand van de diazomethode, alsmede de bepaling van catecholaminen met methodes op basis van fluorescentie verstoort.

Lactose:

Propranolol HCl Sandoz bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium:

Propranolol HCl Sandoz bevat natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen combinaties

Het gelijktijdige gebruik van bètablokkers en calciumkanaalblokkers met negatief inotrope effecten (bijv. verapamil, diltiazem) kan leiden tot versterking van de AV-geleiding en de sinusknoopfunctie, met name bij patiënten met gestoorde ventrikelfunctie en/of storingen in de SA- of AV-geleiding. Dit kan ernstige hypotensie en bradycardie veroorzaken. De combinatie met propranolol moet worden vermeden, met name bij patiënten met decompensatio cordis.

Gelijktijdig gebruik van sympaticomimetica, bijv. adrenaline, kan het effect van bètablokkers tegengaan. Voorzichtigheid is geboden bij de parenterale toediening van adrenalinebevattende preparaten aan patiënten die bètablokkers gebruiken omdat dit kan leiden tot vasoconstrictie, hypertensie en bradycardie.

Bronchodilatoire bèta-agonisten:

Niet-cardioselectieve bètablokkers werken de bronchodilatoire effecten van bronchodilatoire bèta-agonisten tegen; propranolol is gecontraïndiceerd bij patiënten met astma (zie rubriek 4.3).

Fingolimod:

Versterking van bradycardie met mogelijk fatale afloop. Er mag geen behandeling met fingolimod worden gestart bij patiënten die bètablokkers krijgen. Mocht de combinatie toch nodig zijn, dan wordt de gepaste controle voor de initiatie van de behandeling aanbevolen, waarbij de patiënt minstens een nacht moet worden gemonitord.

Barbituraten:

Barbituraten verminderen de plasmaspiegels en de werking van bètablokkers. Barbituraten zijn krachtige induceerders van leverenzymen, waardoor het metabolisme van propranolol kan worden verhoogd.

Propafenon:

Door propafenon kunnen de plasmaspiegels van propranolol tot 100% worden verhoogd. Dit komt waarschijnlijk omdat propranolol en propafenon gedeeltelijk worden gemetaboliseerd door hetzelfde enzym (CYP2D6). Deze combinatie wordt ook afgeraden omdat propafenon negatief inotrope effecten heeft.

Warfarine:

Propranolol kan een reductie in de klaring en een verhoging van de plasmaconcentraties van warfarine veroorzaken.

MAO-remmers:

Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers (behalve MAO-B-remmers) en antihypertensiva kan het antihypertensieve effect verminderen en tot hypertensieve reacties leiden.

Glycosiden:

Gelijktijdige behandeling met digitalis-glycosiden en bètablokkers kan de AV-geleidingstijd verhogen.

Combinaties die met voorzorg gebruikt dienen te worden; dosisaanpassing kan nodig zijn

Amiodaron:

Een paar rapporten suggereren dat patiënten die met amiodaron worden behandeld, ernstige sinusbradycardie kunnen krijgen als ze gelijktijdig worden behandeld met propranolol. Amiodaron heeft een extreem lange halfwaardetijd (ongeveer 50 dagen); interacties kunnen dus lang na het staken van de behandeling nog optreden.

Klasse I antiaritmica (disopyramide, kinidine):

Klasse I antiaritmica en bètablokkers hebben additieve negatief inotrope effecten, die kunnen leiden tot hypotensie en ernstige hemodynamische bijwerkingen bij patiënten met een verminderde linkerventrikelfunctie.

Niet steroïde anti-inflammatoire / antireumamiddelen (NSAID's):

Anti-inflammatoire middelen van het type NSAID werken het antihypertensieve effect van bètablokkers tegen. Dit is voornamelijk met indomethacine onderzocht. In een onderzoek met diclofenac kon een dergelijke interactie niet worden gedetecteerd. Gegevens voor COX-2-remmers ontbreken.

Cimetidine:

Cimetidine verhoogt de plasmaspiegels van propranolol, waarschijnlijk door remming van het first pass-metabolisme. Bij orale dosering kan er een risico zijn op bv. bradycardie.

Alcohol:

Gelijktijdig gebruik met alcohol kan de plasmaspiegels van propranolol verhogen.

Anesthetica:

Gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge antagonist en anesthetica kan reflex-tachycardie verzwakken en het risico op hypotensie vergroten (zie rubriek 4.4). Als algemene regel geldt dat

plotselinge staking van de behandeling met een bètablokker dient te worden vermeden. De anesthesist dient geïnformeerd te worden indien de patiënt met bèta-adrenerge antagonisten wordt behandeld. Anesthetica die myocarddepressie veroorzaken, kunnen het best worden vermeden.

Epinefrine (adrenaline):

Er zijn een aantal rapporten over ernstige hypertensie en bradycardie bij patiënten die werden behandeld met propranolol en epinefrine. Deze klinische observaties zijn bevestigd door studies onder gezonde vrijwilligers. Ook is in overweging gegeven dat de intravasculaire toediening van epinefrine deze reacties kan uitlokken.

Fluvoxamine:

Fluvoxamine remt het oxidatieve metabolisme en verhoogt de plasmaconcentraties van propranolol. Dit kan ernstige bradycardie tot gevolg hebben.

Centraalwerkende antihypertensiva (clonidine, moxonidine, methyldopa):

Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartslag en het hartminuutvolume, vaatverwijding). Bij abrupt staken, vooral indien voorafgaand aan onderbreking van het gebruik van bètablokkers, kan een verhoogd risico op reboundhypertensie ontstaan.

Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend, moet de behandeling met de bètablokker verschillende dagen vóór het stopzetten van clonidine worden gestaakt. Als clonidine wordt vervangen door een bètablokker, moet de clonidinebehandeling worden gestaakt en daarna verschillende dagen worden gewacht met de introductie van de bètablokker.

Rifampicine:

De metabolisering van propranolol kan worden verhoogd door het krachtig leverenzyminducerende rifampicine.

Alfablokkers:

Gelijktijdig gebruik met alfablokkers kan het risico op hypotensie, met name orthostatische hypotensie, en tachycardie en palpitations vergroten.

Calciumkanaalblokkers van het dihydropyridinetype, bv nifedipine:

Gelijktijdig gebruik kan het risico op hypotensie vergroten en in gevallen van latente hartinsufficiëntie kan hartfalen ontstaan.

Chloorpromazine:

Gelijktijdig gebruik van chloorpromazine en propranolol kan een aanzienlijke stijging in de plasmaconcentraties van beide geneesmiddelen tot gevolg hebben en zodoende de effecten op de hartfrequentie en de bloeddruk versterken. Bovendien worden de antipsychotische effecten van chloorpromazine en de antihypertensieve effecten van propranolol versterkt.

Lidocaïne:

Toediening van propranolol tijdens een infuus met lidocaïne kan de plasmaconcentratie van lidocaïne met ongeveer 30% verhogen. Patiënten die reeds propranolol krijgen, hebben hogere lidocaïnespiegels dan controlepersonen. Deze combinatie moet worden vermeden.

Middelen tegen migraine:

Tijdens gelijktijdige behandeling met propranolol remde propranolol het first pass-metabolisme van rizatriptan. Het AUC van rizatriptan steeg met 70-80%. Voor de combinatiebehandeling wordt een dosering van 5 mg rizatriptan aanbevolen. De combinatie van ergotamine en propranolol resulteerde bij sommige patiënten in meldingen van vasospastische reacties.

Theofylline:

Propranolol vermindert de metabole klaring van theofylline met ongeveer 30% bij een dosering van 120 mg/dag en 50% bij dosering van 720 mg/dag.

Insuline en orale anti-diabetica:

Gelijktijdig gebruik kan bepaalde symptomen van hypoglykemie maskeren (palpitaties, tachycardie). Propranolol kan de hypoglykemische respons op insuline verlengen.

Tabak:

Roken kan de gunstige effecten van bètablokkers op de hartfrequentie en de bloeddruk verminderen.

Laboratoriumtesten:

Interferentie met laboratoriumonderzoek: Er zijn meldingen dat propranolol de bepaling van het serumbilirubine met de diazomethode en de bepaling van catecholaminen door fluorescentie kan beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zoals bij elk geneesmiddel het geval is mag propranolol niet worden gegeven tijdens de zwangerschap tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Er is geen bewijs voor teratogeniteit met propranolol. Bètablokkers verminderen echter de placentaire perfusie, wat kan resulteren in intra-uteriene vruchtdood of immature en premature geboorte. Bovendien kunnen er bijwerkingen optreden (met name hypoglykemie en bradycardie bij de neonat en bradycardie bij de foetus). Er is een verhoogd risico op hart- en longcomplicaties bij de neonat in de postnatale periode.

Borstvoeding

De meeste bèta-adrenoreceptorblokkers, met name lipofiele samenstellingen, gaan over in de moedermelk, al verschilt de mate waarin. Daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen na toediening van deze samenstellingen.

Vruchtbaarheid

Hoewel enkele reversibele effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij volwassen ratten die hoge doses propranolol kregen in de literatuur werden gerapporteerd, liet de studie bij juveniele dieren geen effect op de vruchtbaarheid zien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Propranolol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er moet rekening mee worden gehouden dat er af en toe duizeligheid of vermoeidheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Propranolol wordt over het algemeen goed getolereerd. In klinische studies werden de gemelde bijwerkingen meestal toegewezen aan de farmacologische werking van propranolol.

Bijwerkingen van propranolol worden hieronder aangegeven per orgaansysteemklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie
Niet bekend: agranulocytose

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: bij neonaten, zuigelingen, kinderen, ouderen, hemodialysepatiënten, patiënten die gelijktijdig worden behandeld met antidiabetica, patiënten die langdurig vasten en patiënten met chronische leveraandoeningen is hypoglykemie gemeld.
Veranderingen in het vetmetabolisme (veranderingen in de bloedspiegels van triglyceriden en cholesterol).
Ernstige hypoglykemie kan in zeldzame gevallen leiden tot toevallen of coma.

Psychische stoornissen

Vaak: slaapstoornissen, nachtmerries
Zelden: hallucinaties, psychosen, stemmingswisselingen
Niet bekend: depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: verwardheid, geheugenverlies, paresthesie, duizeligheid
Zeer zelden: myasthenia gravis-achtig syndroom of verergering van myasthenia gravis

Oogaandoeningen

Zelden: droge ogen, visusstoornissen
Niet bekend: conjunctivitis

Hartaandoeningen

Vaak: bradycardie, koude extremiteiten
Zelden: verergering van decompensatio cordis, het sneller optreden van hartblok, orthostatische hypotensie dat kan leiden tot syncope
Niet bekend: verergering van aanvallen van angina pectoris

Bloedvataandoeningen

Vaak: syndroom van Raynaud
Zelden: verergering van intermitterende claudicatio

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: kortademigheid
Zelden: bronchospasme kan voorkomen bij patiënten met asthma bronchiale of een voorgeschiedenis van astmatische klachten, soms met fatale afloop
Niet bekend: dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: spijsverteringsstoornissen zoals misselijkheid, braken, diarree
Niet bekend: obstipatie, droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: purpura, alopecia, psoriasiforme huidreacties, verergering van psoriasis, huiduitslag
Zeer zelden: er zijn geïsoleerde gevallen van hyperhidrose gemeld

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: arthralgia

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: verminderde renale doorbloeding en GFR

Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen

Niet bekend: impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid en/of loomheid (meestal voorbijgaand)

Onderzoeken

Zelden: er is een verhoging in ANA (antinucleaire antilichamen) waargenomen. De klinische relevantie hiervan is echter niet duidelijk

Stopzetting van de behandeling moet worden overwogen als het welzijn van de patiënt naar het klinische oordeel van de arts negatief wordt beïnvloed door elk van de hierboven beschreven reacties. Het staken van de behandeling met een bètablokker dient geleidelijk te gebeuren (zie rubriek 4.4). In het zeldzame geval dat intolerantie zich uit in bradycardie en hypotensie, moet de behandeling worden gestaakt en moet er zo nodig een behandeling worden ingesteld voor overdosering (zie rubriek 4.9).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toxiciteit:

De individuele reactie verschilt sterk. Bij volwassenen is de inname van ongeveer 2 g fataal gebleken, en inname van meer dan 40 mg kan bij kinderen ernstige problemen veroorzaken.

Symptomen:

Hart - bradycardie, hypotensie, longoedeem, syncope en cardiogene shock kunnen optreden. Geleidingsstoornissen zoals eerste- of tweedegraads AV-blok kunnen optreden. In zeldzame gevallen kunnen aritmieën optreden. Cardiovasculaire complicaties zijn waarschijnlijker als er ook andere cardioactieve middelen, met name calciumkanaalblockers, digoxine, cyclische antidepressiva of neuroleptica, zijn ingenomen. Ouderen en patiënten met een onderliggende ischemische hartaandoening lopen het risico op ernstige cardiovasculaire effecten.

CZS - Slaperigheid, verwardheid, toevallen, hallucinaties, verwijde pupillen en in ernstige gevallen coma kunnen optreden. Neurologische symptomen tijdens de reanimatie zoals coma of afwezigheid van de pupilreactie zijn onbetrouwbare prognose-indicatoren.

Andere symptomen - bronchospasme, braken en soms door het CZS veroorzaakte ademhalingsdepressie kunnen optreden. Het concept van cardioselectiviteit is veel minder van toepassing in het geval van overdosering. Systemische effecten van bètablokkade zijn onder andere bronchospasme en cyanose, met name bij patiënten met reeds bestaande luchtwegaandoeningen. Hypoglykemie en hypocalciëmie komen zelden voor; ook kan af en toe een gegeneraliseerd spasme optreden.

Behandeling:

In gevallen van overdosering of extreme dalingen van de hartfrequentie of de bloeddruk, moet de behandeling met propranolol worden gestaakt. Naast de primaire maatregelen om de gifstof te elimineren moeten de vitale functies worden bewaakt en dienovereenkomstig worden hersteld op de i.c.-afdeling. In het geval van een hartstilstand kan de reanimatie enkele uren duren.

De behandeling moet algemeen symptomatisch zijn en ondersteunende maatregelen omvatten, inclusief het vrijhouden van de luchtwegen en het monitoren van de vitale functies tot de patiënt stabiel is. Geactiveerde kool (50 g voor volwassenen, 1 g/kg voor kinderen) dient te worden overwogen voor volwassenen binnen 1 uur na ingestie van meer dan de therapeutische hoeveelheid, of voor kinderen na ingestie van welke hoeveelheid dan ook. Vóór een maagspoeling, indien nodig, dient atropine te worden toegediend vanwege het risico op vagale stimulatie. Anders kan bij volwassenen maagspoeling worden overwogen binnen 1 uur na een mogelijk levensbedreigende overdosering.

Overmatige bradycardie kan reageren op grote doses atropine (3 mg intraveneus voor volwassenen en 0,04 mg/kg voor kinderen) en/of een pacemaker.

Voor ernstige hypotensie, hartfalen of cardiogene shock dient 10 minuten lang een i.v. bolus van 5-10 mg glucagon bij volwassenen (50-150 microgram/kg bij kinderen) te worden toegediend om de kans op braken te verminderen, gevolgd door een infusie van 1-5 mg/uur (50 microgram/kg/uur) te worden getitreerd op geleide van de klinische respons. Als er geen glucagon beschikbaar is of in het geval van ernstige bradycardie en hypotensie die niet verbetert na toediening van glucagon, kan het bètablokkerende effect worden tegengegaan door middel van langzame intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, dopamine of noradrenaline.

In geval van ernstige hypotensie kan aanvullende inotrope ondersteuning met een bèta-agonist nodig zijn, bv. dobutamine 2,5-40 microgram/kg/min (volwassenen en kinderen). Het is waarschijnlijk dat deze doses niet adequaat zijn om de cardiale effecten van bètablokkade ongedaan te maken als er een grote overdosis is ingenomen. De dosis dobutamine moet derhalve zo nodig worden verhoogd om de gewenste respons te bereiken, al naar gelang de klinische toestand van de patiënt.

2,5-5 mg verstoven salbutamol dient te worden toegediend voor de behandeling van bronchospasmen. Intraveneus aminofylline kan helpen in ernstige gevallen (5 mg/kg gedurende 30 minuten, gevolgd door een infuus van 0,5-1 mg/kg/uur). Geef de oplaaddosis van 5 mg/kg niet als de patiënt oraal theofylline of aminofylline neemt.

Cardiale pacing kan ook effectief zijn voor het verhogen van de hartslag, maar hypotensie als gevolg van myocarddepressie wordt daardoor niet altijd gecorrigeerd.

In gevallen van gegeneraliseerd spasmen kan een langzame intraveneuze dosis diazepam worden gegeven (0,1-0,3 mg/kg lichaamsgewicht).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-selectieve bèta-blokkers, ATC-code: C07AA05.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Propranolol is een competitieve antagonist bij zowel de bèta-1- als de bèta-2-adrenerge receptoren. Het heeft geen agonistische werkzaamheid bij de bèta-adrenoreceptor, maar het heeft een membraanstabiliserende werkzaamheid bij concentraties hoger dan 1-3 mg/liter, hoewel dergelijke concentraties bij orale behandeling zelden worden bereikt.

Bij de mens is competitieve bètablokkade op bèta-agonisten zoals isoprenaline aangetoond door middel van een parallelle verschuiving naar rechts in de dosis-hartslagresponscurve.

Net als andere bètablokkers heeft propranolol negatief inotrope effecten. Derhalve is het gecontra-indiceerd bij patiënten met niet onder controle gebrachte decompensatio cordis.

Propranolol is een racemisch mengsel. De werkzame vorm is de S (-) isomeer van propranolol. Het is onwaarschijnlijk dat eventuele additionele aanvullende eigenschappen van R (+) propranolol in

vergelijking met het racemische mengsel andere therapeutische effecten geven, met uitzondering van remming van de omzetting van thyroxine in tri-joodthyronine.

Propranolol is in de meeste etnische patiëntengroepen werkzaam en wordt goed verdragen, hoewel de respons bij negroïde patiënten minder kan zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening is de plasmahalfwaardetijd van propranolol ongeveer 2 uur en is de verhouding van metabolieten tot het oorspronkelijke geneesmiddel in het bloed lager dan na orale toediening. In het bijzonder is 4-hydroxypropranolol niet aanwezig na intraveneuze toediening. Propranolol wordt volledig geabsorbeerd na orale toediening en piekplasmaconcentraties treden 1 tot 2 uur na toediening bij nuchtere patiënten op. Propranolol wordt wijd en snel verspreid door het lichaam met de hoogste concentraties in de longen, de lever, de nieren, de hersenen en het hart. Propranolol is sterk gebonden aan eiwitten (80 tot 95%). Tot 90% van een orale dosis wordt door de lever verwijderd met een eliminatiehalfwaardetijd van 3 tot 6 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieren word propranolol, na een acute dosering, als een matig-toxisch geneesmiddel beschouwd met een orale LD50 van ongeveer 600 mg/kg. De belangrijkste effecten die na herhaalde toediening van propranolol bij volwassen en jonge ratten werden gemeld waren een voorbijgaande daling van het lichaamsgewicht en een verminderde toename van het lichaamsgewicht, geassocieerd met een voorbijgaande afname van het gewicht van de organen. Deze effecten waren volledig reversibel wanneer de behandeling werd stopgezet.

In studies in verband met toediening tijdens de voeding waarbij muizen en ratten voor maximaal 18 maanden behandeld werden met propranololhydrochloride in dosesringen tot 150 mg/kg/dag was er geen bewijs van geneesmiddelgerelateerde tumorgenese.

Hoewel sommige gegevens twijfelachtig waren, kan op basis van de globaal beschikbare in vitro- en in vivo-gegevens geconcludeerd worden dat propranolol geen genotoxisch potentieel heeft.

Bij volwassen vrouwtjesratten is propranolol, in de uterus of intravaginaal toegediend, een krachtig anti-innestelingsmiddel in een dosis van ≥ 4 mg per dier, waarbij de effecten reversibel waren. Bij volwassen mannelijke ratten induceerde herhaalde toediening van propranolol in hoge doses ($\geq 7,5$ mg/kg) histopathologische laesies van de testes, epididymis en zaadblaasjes, een daling van de beweeglijkheid van sperma, van de concentratie aan spermacellen, van de plasmaspiegel van testosteron en een significante toename in anomalieën van de spermakoppen en -staarten. Na het stoppen van de behandeling keerden de effecten gewoonlijk volledig om. Gelijkaardige resultaten werden verkregen na intratesticulaire toediening van propranolol en met het gebruik van in vitro-modellen. Niettemin werd in de studie, uitgevoerd op jonge dieren die behandeld werden gedurende de volledige ontwikkelingsperiode die overeenstemt met de babyjaren, de kinderjaren en de adolescentie, geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 4.6).

De mogelijke effecten van propranolol op de ontwikkeling van jonge ratten werden geëvalueerd na dagelijkse orale toediening, vanaf postnatale dag 4 (PND 4) tot PND 21 in dosisniveaus van 0, 10, 20 of 40 mg/kg/dag.

Mortaliteit met een onbekend, maar onwaarschijnlijk verband met de behandeling werd waargenomen bij 40 mg/kg/dag, wat resulteerde in een NOAEL van 20 mg/kg/dag voor juveniele toxiciteit.

Ten aanzien van reproductieve ontwikkeling, groei en neurologische ontwikkeling waren er geen propranololgerelateerde of toxicologisch significante bevindingen bij 40 mg/kg/dag, in overeenstemming met de veiligheidsmarges van 1,2 bij vrouwen en 2,9 bij mannen, gebaseerd op de gemiddelde propranololblootstellingen op PND 21.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Microkristallijne cellulose
Povidon
Talk
Glyceryl distearaat
Magnesiumstearaat

Tablet omhulling:

Hydroxypropylmethylcellulose
Hypromellose
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

60 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Propranolol HCl Sandoz is verpakt per 100 en 500 tabletten in flacons en per 30 en 300 tabletten in een blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 12636, tabletten 10 mg
RVG 12637, tabletten 40 mg
RVG 12638, tabletten 80 mg

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 1988
Datum van laatste verlenging: 4 januari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024.