

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Propranolol Accord 40mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 40 mg propranoloolvesinikkloriidi.

INN. *Propranololum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 133,60 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged või valkjad, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus 'AL' ja teisel küljel on poolitusjoon.

Tableti läbimõõt on 9,0 mm.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Stenokardia.
- Arteriaalne hüpertensioon.
- Ägeda müokardiinfarkti järgsete tüsistuste pikaajaline profülaktika.
- Obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.
- Essentsiaalne treemor.
- Supraventrikulaarne arütmia.
- Ventrikulaarsed arütmiaid.
- Hüpertüreos ja türeotoksikoos.
- Feokromotsütoom (koos alfablokaatoriga).
- Migreen.
- Seedetrakti ülaosa verejooksu profülaktika portaalhüpertensiooni ja söögitoru varikoosiga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Arteriaalne hüpertensioon

Algselt 40 mg kaks või kolm korda ööpäevas, mida võib vastavalt ravivastusele nädalaste intervallide järel suurendada 80 mg võrra ööpäevas. Tavaline annus jääb vahemikku 160...320 mg ööpäevas.

Vererõhu edasine langus saavutatakse diureetikumide või teise antihüpertensiivsete ravimite lisamisel.

Stenokardia, migreen ja essentsiaalne treemor

Algannus on 40 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas, kahekordistades annuseid nädalaste intervallide järel vastavalt patsiendi ravivastusele. Piisav ravivastus saavutatakse migreenile tavaliselt 80...160 mg ööpäevase annusega ja stenokardiale ning essentsiaalsele treemorile 120...240 mg annusega ööpäevas.

Arütmiaid, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia ja türeotoksikoos

Annusevahemikuga 10...40 mg kolm või neli korda ööpäevas saavutatakse tavaliselt soovitud ravivastus.

Müokardiinfarkti järgselt

Ravi alustatakse 5. kuni 21. päeval peale müokardiinfarkti algannusega 40 mg neli korda ööpäevas kahe või kolme päeva jooksul. Ravisoostumuse parandamiseks võib seejärel ööpäevase koguannuse manustada annusena 80 mg kaks korda ööpäevas.

Hüpertüreoos

Annus kohandatakse vastavalt kliinilisele ravivastusele.

Portaalhüpertensioon

Annust tuleb tiitrida, et saavutada ligikaudu 25%-line südame löögisageduse vähenemine puhkeolekus. Annustamist alustatakse 40 mg-st kaks korda ööpäevas, suurendades seda vastavalt südame löögisageduse ravivastusele kuni 80 mg-ni kaks korda ööpäevas. Vajadusel võib annust järk-järgult suurendada kuni maksimaalse annuseni 160 mg kaks korda ööpäevas.

Feokromotsütoom

(Kasutatakse ainult koos alfablokaatoriga)

Operatsioonieelne periood: soovitatav on manustada 3 päeva jooksul 60 mg ööpäevas.

Mitteopereeritavad maliigsed juhtud: 30 mg ööpäevas.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel võib propranolooli biosaadavus olla suurenenud ning võimalik, et annust tuleb kohandada. Raske maksahaigusega (nt tsirroos) patsientidel on soovitatav kasutada väikest algannust (mis ei ületaks 20 mg kolm korda ööpäevas) koos ravivastuse hoolika jälgimisega (nt toime südame löögisagedusele).

Neerukahjustus

Olulise neerukahjustusega ja hemodialüüsi saavatel patsientidel võib propranolooli sisaldus veres suureneeda. Ravi alustamisel ja algannuse valimisel tuleb olla ettevaatlik.

Sarnaselt teistele beeta-adrenoretseptorite blokaatoritele ei tohi ravi järsult lõpetada. Annus tuleb järk-järgult vähendades ära jätta 7 kuni 14 päeva jooksul. Propranolooli võib asendada ekvivalentses annuses teise beeta-adrenoretseptorite blokaatoriga või järk-järgult vähendades ära jätta. Patsiente, eriti neid, kellel on isheemiline südamehaigus, tuleb manustamise ärajätmise perioodil jälgida. Iga patsiendi puhul tuleb kaaluda beetablokaatoriga lõpetamise riski ja kasu.

Eakad

Ravimi taseme seose kohta patsiendi vanusega on olemas vastukäivad andmed. Propranolooli tuleb kasutada eakate patsientide ravis ettevaatusega. Soovitatav on ravi alustada madalaima annusega. Optimaalne annus tuleb määrata individuaalselt vastavalt kliinilisele ravivastusele.

Lapsed

Arütmiaid

Annuse määramisel lähtutakse patsiendi kardiaalsest staatusest ja ravivajaduse põhjustanud asjaoludest. Annus määratakse individuaalselt järgneva juhise abil. Lapsed ja noorukid: 0,25...0,5 mg/kg 3...4 korda ööpäevas, kohandatult vastavalt kliinilisele ravivastusele.

Migreen

Suukaudne:

Alla 12-aastased lapsed: 20 mg kaks või kolm korda ööpäevas.

Üle 12-aastased lapsed: täiskasvanute annus.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Südamepuudulikkus, mis ei ole raviga piisavalt kompenseeritud.
- Siinussõlme nõrkuse sündroom/sinuaatriaalne (SA) blokaad.
- Anamneesis bronhospasm või bronhiaalastma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Metaboolne atsidoos.
- Teise ja kolmanda astme südameblokaad.
- Kalduvus hüpotensioonile tekkeks nt pikaajalise paastumise või piiratud vastureguleerimise reservi tõttu.
- Kardiogeene šokk.
- Ravimata feokromotsütoom.
- Raske bradükardia.
- Raske hüpotensioon.
- Perifeerse arteriaalse vereringe rasked häired.
- Prinzmetali stenokardia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Propranoolool, sarnaselt teiste beetablokaatoritega:

- kuigi kontrollimatu südamepuudulikkuse korral on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), võib seda kasutada patsientidel, kelle südamepuudulikkuse nähud on kontrolli all. Ettevaatlik peab olema patsientidega, kelle südamereserv on kehv;
- ei tohi kasutada koos kaltsiumikanali blokaatoritega, millel on negatiivsed inotroopsed mõjud (nt verapamiil, diltiaseem), kuna see võib põhjustada nende toimete suurenemist, eriti ventrikulaarse funktsioonihäirega ja/või SA või AV juhtivuse kõrvalekalletega patsientidel. See võib põhjustada rasket hüpotensiooni, bradükardiat ja südamepuudulikkust. Beetablokaatorit ega kaltsiumikanali blokaatorit ei tohi veenisiseselt manustada enne, kui ühe nende manustamisest on möödunud vähemalt 48 tundi;
- kuigi raskete perifeersete arteriaalsete vereringehäirete korral on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), võib süvendada ka vähem raskeid perifeerseid arteriaalseid vereringehäireid;
- oma negatiivse mõju tõttu juhtivusajale, peab olema ettevaatlik, kui seda manustatakse I astme südameblokaadiga patsientidele;
- võib blokeerida/muuta hüpotensiooni nähtusi ja sümptomeid (eriti tahhükardia). Propranoolool põhjustab mõnikord hüpotensiooni, isegi mitte-diabeetilistel patsientidel, nt vastündinutel, imikutel, lastel, eakatel patsientidel, hemodialüüsi saavatel patsientidel või kroonilise maksahaigusega patsientidel ja üleannustamisega patsientidel. Propranoololiga seotud raske hüpotensioon on üksikutel patsientidel harva põhjustanud krambihooge ja/või koomat. Diabeedihäiretel peab olema ettevaatlik propranoololi ja hüpotensioonilise ravi samaaegsel kasutamisel. Propranoolool võib pikendada hüpotensioonilist vastust insuliinile (vt lõik 4.3);
- võib varjata türeotoksikoosi nähtusi;

- ei tohi kasutada ravimata feokromotsütoomiga patsientidel. Kuid feokromotsütoomiga patsientidel võib samaaegselt manustada alfablokaatorit;
- vähendab südame löögisagedust oma farmakoloogilise toime tõttu. Harvadel juhtudel, kui ravitud patsiendil tekivad sümptomid, mis võivad olla seotud aeglase südame löögisagedusega, võib annust vähendada;
- võib põhjustada tugevamat reaktsiooni mitmesuguste allergeenide suhtes, kui manustatakse patsientidele, kellel on anamneesis selliste allergeenide tõttu tekkinud anafülaktiline reaktsioon. Sellised patsiendid ei pruugi reageerida allergiliste reaktsioonide raviks kasutatava adrenaliini tavaannustele.

Tuleb vältida beetablokaatorite kasutamise järsku lõpetamist. Annust tuleb vähendada järk-järgult 7...14 päeva vältel. Patsiente tuleb jälgida annuse vähendamise perioodil, eriti neid, kellel on isheemiline südamehaigus.

Kui patsiendil on plaaniline operatsioon ja otsustatakse lõpetada beetablokaatorravi, tuleb seda teha vähemalt 48 tundi enne protseduuri. Patsientide beetablokaatorravi peatamise riski ja kasu tuleb hinnata individuaalselt iga patsiendi suhtes.

Kuna olulise maksa- või neerukahjustusega patsientidel võib poolväärtusaeg suurenedada, peab ravi alustamisel ja algannuse valimisel olema ettevaatlik.

Dekompenseeritud tsirroosiga patsientidel peab propranolooli kasutama ettevaatlikult (vt lõik 4.2). Portaalhüpertensiooniga patsientidel võib maksafunktsioon halveneda ja võib tekkida hepaatiline entsefalopaatia. On olnud teateid sellest, et propranolooliga ravimine võib suurendada hepaatilise entsefalopaatia tekkeriski (vt lõik 4.2).

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel võivad mitteselektiivsed beetablokaatorid, nagu propranolool, obstruktiivset seisundit süvendada. Seetõttu ei tohi selle seisundi korral propranolooli kasutada (vt lõik 4.3).

Bronhospasmi saab tavaliselt ennistada beeta-2-agonisti bronhodilataatoritega, nt salbutamool. Propranolooli tekitatud beetablokaadist jagu saamiseks võib olla vajalik beeta-bronhodilataatori suurtes annustes manustamine ja annust tuleb tiitrida vastavalt kliinilisele ravivastusele; kaaluda tuleb nii intravenooset kui ka inhaleerimise teel manustamist. Kaaluda võib ka intravenoosse aminofüllüüni ja/või ipratroopiumi (nebuliseeritav) kasutamist. Ka glükagoon (1 kuni 2 mg intravenoosselt) on astmaga patsientidel teadete kohaselt andnud samuti bronodilateeriva toime. Rasketel juhtudel võib osutada vajalikuks hapniku või kunstliku ventileerimise kasutamine.

Propranolooli saanud patsientidel on üksikjuhtudel teatatud *myasthenia gravis*'e sarnasest reaktsioonist või *myasthenia gravis*'e halvenemisest.

Kõrvalekalded laboratoorseses uuringutes:

On teatatud, et propranolool takistab bilirubiini määramist seerumis diaosovärvi meetodil ja katehoolamiinide määramist fluorestsentsmeetoditel.

Laktoos:

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonid, mille kasutamine ei ole soovitatav

Beetablokaatorite ja kaltsiumikanali blokaatorite kooskasutamisel esinevad negatiivsed inotroopsed toimed (nt verapamiil, diltiaseem) võivad põhjustada negatiivse AV juhtesüsteemi ja siinussõlme funktsiooni suurenemist, eriti kahjustatud vatsakeste funktsiooni ja/või SA või AV juhtivuse häiretega patsientidel. See võib põhjustada rasket hüpotensiooni ja bradükardiat. Kombinatsiooni propranolooliga tuleb vältida, eeskätt dekompanseeritud südamefunktsiooniga patsientidel.

Sümpatomimeetiliste ainete, nt adrenaliini samaaegne kasutamine võib pidurdada beetablokaatorite toimet. Adrenaliini sisaldavate preparaatide parenteraalsel manustamisel beetablokaatoreid võtvatele patsientidele peab olema ettevaatlik, sest harvadel juhtudel võib tekkida vasokonstriksioon, hüpertensioon ja bradükardia.

Beeta-agonistliku toimega bronhodilataatorid:

Mitteselektiivsete beetablokaatorite toime on vastupidine beeta-agonistlike bronhodilataatorite bronhe laiendavale toimele. Propranolool on astmaga patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fingolimood:

Bradükardiat põhjustava toime tugevnemine, mis võib lõppeda surmaga. Fingolimood-ravi ei tohi alustada patsientidel, kes saavad beetablokaatoreid. Kombinatsiooni kasutamisel tuleb ravi alustamisel rakendada piisavat järelevalvet, soovitatav on jälgimine vähemalt esimese ööpäeva jooksul.

Barbituraadid:

Barbituraadid langetavad beetablokaatorite taset plasmas ja nõrgendavad nende toimet. Barbituraadid on tugevad maksaensüümide indutseerijad, mis võivad kiirendada propranolooli metabolismi.

Propafenoon:

Propafenoon võib tõsta propranolooli taset plasmas kuni 100% võrra. Selle põhjuseks võib olla, et propranolooli metabolism toimub osaliselt sama ensüümi (CYP2D6) vahendusel, nagu propafenooni metabolism. See kombinatsioon ei ole samuti soovitatav seetõttu, et propafenoonil on negatiivne inotroopne toime.

Varfariin:

Propranolool võib vähendada varfariini kliirensit ja suurendada plasmakontsentratsiooni.

MAO inhibiitorid:

MAO inhibiitorite (välja arvatud MAO-B inhibiitorid) samaaegne kasutamine koos hüpertensioonivastaste ainetega võib nõrgendada antihüpertensiivset toimet ning põhjustada hüpertensiivseid reaktsioone.

Glükosiidid

Digitaalse glükosiidid võivad koos beetablokaatoritega pikendada atrioventrikulaarse juhtivuse aega.

Kombinatsioonid, mille kasutamisel on vajalik ettevaatus; vajalik võib olla annuse kohandamine

Amiodaroon:

Üksikute teadete alusel on amiodaroonravi saanud patsientidel võimalik raske siinusbradükardia teke, kui samaaegselt kasutatakse propranolooli. Amiodaroonil on äärmiselt pikk poolväärtusaeg (ligikaudu 50 päeva), mis tähendab, et koostoime võib tekkida pikka aega pärast ravi lõpetamist.

I klassi antiarütmikumid (disopüramiid, kinidiin):

I klassi antiarütmikumidel on beetablokaatoritega aditiivne negatiivne inotroopne toime, mis vasaku vatsakese funktsiooni kahjustusega patsientidel võivad põhjustada hüpotensiooni ja raskeid hemodünaamilisi kõrvaltoimeid.

Mittesteroidsed põletikuvastased/reumavastased ained (MSPVA-d):

MSPVA rühma mittesteroidsed põletikuvastased ained häirivad beetablokaatorite hüpertensioonivastast toimet. Seda on uuritud peamiselt indometatsiini näitel. Diklofenakiga läbi viidud uuringutes sellist koostoimet ei tuvastatud. COX-2 inhibiitorite kohta puuduvad andmed.

Tsimetidiin:

Tsimetidiin suurendab propranolooli sisaldust plasmas, ilmselt esmase maksapassaaži inhibeerimise tõttu. Suukaudsel annustamisel võib esineda risk nt bradükardia tekkeks.

Alkohol:

Samaaegne alkoholi kasutamine võib suurendada plasma propranoloolisisaldust.

Anesteetikumid:

Beeta-adrenergiliste antagonistide ja anesteetikumide samaaegne kasutamine võib nõrgendada reflektorset tahhükardiat ja suurendada hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4). Üldreeglina tuleb hoiduda beetablokaator-ravi järsust lõpetamisest. Anestesioloog peab olema teadlik, et patsient saab ravi beeta-adrenoretseptorite antagonistidega. Müokardi depressiooni põhjustavaid anesteetikume on parem vältida.

Epinefriin (adrenaliin):

On mitmeid teateid raske hüpertensiooni ja bradükardia tekkest patsientidel, kes said raviks propranolooli ja epinefriini. Neid kliinilisi leide on kinnitanud uuringud tervetel vabatahtlikel. Samuti on näidatud, et need reaktsioonid võivad vallanduda ka epinefriini intravaskulaarsel manustamisel.

Fluvoksamiin:

Fluvoksamiin pärsib oksüdatiivset metabolismi ning suurendab propranolooli sisaldust plasmas. Selle tulemusel võib tekkida raske bradükardia.

Tsentraalse toimega hüpertensioonivastased ained (klonidiin, moksonidiin, metüüldopa):

Tsentraalse toimega hüpertensioonivastaste ainete samaaegne kasutamine võib süvendada südamepuudulikkust, vähendades tsentraalset sümpaatilist toonust (südame löögisagedus väheneb, südame minutimaht langeb, vasodilatatsioon). Ravimi järsk ärajätmine, eriti kui seda teha enne beetablokaatorite ärajätmist, võib suurendada riski nn tagasilöögi hüpertensiooni tekkeks. Kahe ravimi samaaegsel manustamisel tuleb ravi beetablokaatoriga lõpetada mitu päeva enne klonidiinravi lõpetamist. Kui klonidiinravi asendatakse beetablokaatori raviga, tuleb ravi beetablokaatoriga alustada mitu päeva pärast klonidiinravi lõpetamist.

Rifampitsiin:

Tugev maksaensüümide indutseerija rifampitsiin võib kiirendada propranolooli metabolismi.

Alfablokaatorid:

Samaaegne kasutamine koos alfablokaatoritega suurendab riski hüpotensiooni, eriti ortostaatilise hüpotensiooni, ning tahhükardia ja palpitatsioonide tekkeks.

Dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanalite blokaatorid, nt nifedipiin:

Samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiooni riski ning võib tekkida südamekahjustus koos latentse südamepuudulikkusega.

Kloorpromasiin:

Kloorpromasiini samaaegsel kasutamisel propranolooliga võib märkimisväärselt suureneda mõlema ravimi tase plasmas ning sellest tingitult tugevneda nende toimed südame löögisagedusele ja vererõhule, samuti tugevneda kloorpromasiini antipsühhootiline toime ning suureneda propranolooli antihüpertensiivne toime.

Lidokaiin:

Propranolooli manustamine lidokaiini infusiooni ajal võib suurendada lidokaiini sisaldust plasmas ligikaudu 30% võrra. Patsientidel, kes juba saavad propranolooli, on lidokaiini tase reeglina kõrgem kui kontrollrühmas. Selle kombinatsiooni kasutamisest tuleks hoiduda.

Migreeniravimid:

Samaaegsel ravil propranolooliga inhibeeris propranolool risatriptaani esmase maksapassaaži metabolismi, kusjuures viimase AUC suurenes 70...80% võrra. Kombineeritud ravi puhul on risatriptaani soovitatav annus 5 mg. Mõnedel patsientidel on teatatud vasospastilistest reaktsioonidest pärast ergotamiini kasutamist koos propranolooliga.

Teofülliin:

Propranolool vähendab teofülliooni metaboolset kliirensit ligikaudu 30% võrra annuse 120 mg ööpäevas puhul ning ligikaudu 50% annuse 720 mg ööpäevas puhul.

Insuliin ja suukaudsed suhkurtõve ravimid:

Samaaegne kasutamine võib varjata teatud hüpoglükeemia sümptomeid (palpitatsioonid, tahhükardia). Propranolool võib pikendada insuliini hüpoglükeemilist toimet.

Tubakas:

Tubaka suitsetamine võib vähendada beetablokaatoritest saadavat kasu südame löögisagedusele ja vererõhule.

Laboratoorsed uuringud:

Kõrvalekalded: on teatatud, et propranolool takistab bilirubiini määramist seerumis diasovärvri meetodil ning katehoolamiinide määramist fluorestsentsmeetoditel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nagu kõigi ravimite puhul, ei tohi propranolooli raseduse ajal kasutada, kui seda ei peeta eluliselt vajalikuks. Propranolooli teratogeensus ei ole tõestatud. Kuid beetablokaatorid vähendavad platsentaarset perfusiooni, mis võib tuua kaasa loote emakasisese surma, väga varajase ja enneaegse sünnituse. Lisaks võivad esineda kõrvaltoimed (eeskätt hüpoglükeemia ja bradükardia vastsündinutel ning bradükardia lootel). Sünnijärgsel perioodil on vastsündinutel suurem südame- ja kopsutüsistuste tekkimise oht.

Imetamine

Enamik beeta-adrenoretseptorite blokaatoreid, aga eriti lipofiilsed koostisosad, erituvad rinnapiima, kuid eritumise määr on erinev. Seetõttu ei ole nende koostisainete manustamisel soovitatav last rinnaga toita.

Fertiilsus

Ravimi toime kohta inimeste fertiilsusele puudub asjakohane teave.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Propranolool ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Tuleb arvestada, et aeg-ajalt võib esineda peeringlus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Propranolool on tavaliselt hästi talutav. Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on tavaliselt seostatavad propranolooli farmakoloogiliste toimetega.

Alljärgnevalt on propranolooli kõrvaltoimed loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on liigitatud järgmiselt:

Väga sage: ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), esinemissagedus teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere- ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia		Agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired			Angioödeem		
Ainevahetus- ja toitumishäired				Vastsündinutel, imikutel, lastel, eakatel patsientidel, hemodialüüsi saavatel patsientidel, samaaegset diabeediravi saavatel patsientidel, pikaajaliselt paastunud patsientidel ja kroonilise maksahaigusega patsientidel on teatatud hüpotüüreemiast. Lipiidide ainevahetuse häired (triglütseriidide ja kolesterooli sisalduse muutused veres). Raske hüpotüüreemia võib harva põhjustada krampe või koomat	
Psühhiaatrilised häired	Unehäired, hirmu- unenäod		Hallutsinatsioonid, psühhosid, meeleolu muutused		Depressioon
Närvisüsteemi häired			Segasus, mälukaotus, paresteesia, pearinglus	Üksikteated <i>myasthenia gravis</i> 'e tüüpi sündroomi või <i>myasthenia gravis</i> 'e ägenemise kohta	Peavalu, hüpotüüreemiast tingitud krambid
Silma kahjustused			Kuivsilmsus, nägemishäired		Konjunktiviit
Südame häired	Bradükardia, külmad jäsemed		Südamepuudulikkuse süvenemine, südameblokaadi avaldumine, posturaalne hüpotensioon,		Stenokardiahoogude tugevnemine

			millega võib kaasneda minestamine		
Vaskulaarsed häired	Raynaud' sündroom		Vahelduva lonkamise ägenemine		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hingeldus		Bronhiaalastmaga või varasemate astmaatiliste vaevustega patsientidel võib tekkida bronhospasm, mis võib mõnikord lõppeda surmaga		Düspnoe
Seedetrakti häired		Seedetrakti häired, nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus			Kõhukinnisus, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Purpur, alopeetsia, psoriaasilaadsed nahareaktsioonid, psoriaasi ägenemine, nahalööve	Üksikjuhtudel on teatatud hüperhidroosist	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					Artralgia
Neerude ja kuseteede häired					Vähenenud renaalne verevool ja glomerulaarfiltratsiooni langus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					Impotentsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ja/või loidus (tihti mööduv)		Pearinglus		
Uuringud			On täheldatud ANA (antinuklearsed antikehad) tõusu, ehkki selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge		

Ravimi äräjätmisel tuleb arvesse võtta, kliinilise hinnangu põhjal, et see võib patsiendil põhjustada mis tahes ülalmainitud kõrvaltoimete avaldumist. Beetablokaator-ravi lõpetamine peab toimuma järk-

järgult (vt lõik 4.4). Harvadel juhtudel, kui talumatus ilmneb bradükardia ja hüpotensioonina, tuleb ravim ära jätta ning vajadusel alustada üleannustamise ravi (vt lõik 4.9).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Toksilisus:

Individuaalne reaktsioon on väga erinev, täiskasvanutel on surma põhjustanud ligikaudu 2 g annuse manustamine, lastel võib tõsiseid probleeme tekkida rohkem kui 40 mg annuse manustamisel.

Sümptomid:

Kardiaalsed: võivad tekkida bradükardia, hüpotensioon, kopsuturse, minestus ja kardiogeenne šokk. Võib esineda juhtivushäireid, nt esimese või teise astme AV blokaad. Harvadel juhtudel esineb arütmiaid. Kardiovaskulaarsete tüsistuste teke on tõenäolisem, kui samaaegselt on sisse võetud teisi kardioaktiivseid aineid, eeskätt kaltsiumikanali blokaatoreid, digoksiini, tsüklilisi antidepressante või neuroleptikume. Eakatel ja olemasoleva südame isheemiatõvega patsientidel on risk raske kardiovaskulaarse seisundi tekkeks.

KNS: võivad tekkida uimasus, segasus, krampid, hallutsinatsioonid, pupillide laienemine ja rasketel juhtudel kooma. Neuroloogilised nähud, nagu kooma või pupilli reaktsiooni puudumine elustamise ajal on ebausaldusväärsed prognostilised indikaatorid.

Muud nähud: võivad tekkida bronhospasm, oksendamine ja mõnikord KNS poolt vahendatud respiratoorne depressioon. Üleannustamisel on kardioselektiivse toime osatähtsus väiksem ning beetablokaadi süsteemsete toimetena esinevad bronhospasm ja tsüanoos, seda eriti olemasoleva hingamisteede haigusega patsientidel. Harva võib esineda hüpopglükeemiat ja hüpokaltseemiat ning mõnikord võivad ka tekkida generaliseerunud spasmid.

Ravi:

Üleannustamise või eluohtliku südame löögisageduse või vererõhu languse korral tuleb ravi propranolooliga lõpetada. Lisaks intoksikatsiooni esimestele elimineerimise meetoditele tuleb jälgida patsiendi elulisi näitajaid ning korrigeerida neid intensiivravi tingimustes. Südameseiskuse korral võib olla näidustatud tundidepikkune elustamine.

Siia kuuluvad üldsümptomaatilised ja toetavad meetmed, sh hingamisteede avatuse säilitamine ja eluliste näitajate jälgimine kuni patsiendi seisundi stabiliseerumiseni. Kui möödunud on kuni 1 tund täiskasvanul raviannust ületava koguse ja lapsel mis tahes annuse manustamisest, tuleb kaaluda aktiivsõe manustamist (50 g täiskasvanutele, 1 g/kg lastele). Kui esineb vagealse stimulatsiooni oht, manustatakse enne maoloputust atropiini. Teise võimalusena tuleb kaaluda maoloputust täiskasvanutel esimese tunni jooksul pärast potentsiaalselt eluohtliku üleannuse manustamist.

Tugev bradükardia võib alluda suurtele atropiini annustele (täiskasvanud: 3 mg intravenoosselt ja lapsed: 0,04 mg/kg) ja/või südamerütmurile.

Raske hüpotensiooni, südamepuudulikkuse või kardiogeenise šoki puhul tuleb täiskasvanutele manustada i.v. boolussüstena 5...10 mg glükagooni (lastele 50...150 mikrogrammi/kg), tehes seda 10 minuti jooksul, et vähendada oksendamise tõenäosust. Seejärel jätkatakse infusiooniga 1...5 mg tunnis (50 mikrogrammi/kg tunnis), mida tiitritakse kuni kliinilise ravivastuse saabumiseni. Kui glükagooni ei saa kasutada või esinevad tugev bradükardia ja hüpotensioon, mis glükagooni manustamisele ei reageeri, võib beetablokaadi kupeerida isoprenaliinvesinikkloriidi, dopamiini või noradrenaliini aeglase intravenoosse manustamisega. Raske hüpotensiooni puhul võib olla vajalik täiendav inotropne toetus beetaagonistiga, nt dobutamiiniga 2,5...40 mikrogrammi/kg/min (nii täiskasvanutel kui ka lastel). Suure üleannuse võtmisel ei piisa tõenäoliselt nendest annustest

beetablokaatori südame toimetete ennistamiseks. Seetõttu tuleb dobutamiini annust vajadusel suurendada, et saavutada nõutav ravivastus vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile.

Bronhospasmi raviks manustatakse nebulisaatoriga 2,5...5 mg salbutamooli. Rasketel juhtudel võib olla kasu aminofüllüüni intravenoosset manustamisest (5 mg/kg 30 minuti jooksul, millele järgneb infusioon kiirusega 0,5...1 mg/kg tunnis). Kui patsient saab suukaudselt teofüllüüni või aminofüllüüni, ärge manustage algannust 5 mg/kg.

Südame löögisageduse tõstmisel võib olla abi ka südamestimulaatorist, kuid see ei korrigeeri alati müokardi depressiooni tõttu kujunenud hüpotensiooni.

Generaliseerunud krampihoo korral võib kasutada aeglaselt manustatud diasepaami intravenoosset annust (0,1...0,3 mg/kg kehakaalu kohta).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mitteselektiivsed beetablokaatorid, ATC-kood: C07AA05

Propranolool on beeta-1 ja beeta-2 adrenoretseptorite konkureeriv antagonist. Sellel puudub agonistlik toime beeta-adrenoretseptorite suhtes, kuid membraane stabiliseeriv toime ilmneb kontsentratsioonil, mis ületab 1...3 mg/l, kuid suukaudse raviga saavutatakse selliseid kontsentratsioone harva.

Meestel on näidatud konkureerivat beeta-blokaadi beeta-agonistide suhtes nt isoprenaliin südame löögisageduse annuse ja toime kõveral paralleelse nihkega paremale.

Propranoloolil, nagu teistelgi beetablokaatoritel, on negatiivne inotroopne toime ja on seetõttu vastunäidustatud ravile allumatu südamepuudulikkuse korral.

Propranolool on ratseemiline segu ja propranolooli aktiivne vorm on S (-) isomeer. Välja arvatud türoksiini trijoodtüroniini muundamise pärssimine on ebatõenäoline, et R (+) propranolooli muud täiendavad kõrvalomadused, võrreldes ratseemilise seguga, põhjustavad erinevaid terapeutilisi toimeid.

Propranolool on efektiivne ja hästi talutav enamikus etnilistes erigruppides, kuigi ravivastus võib olla väiksem mustanahalistel patsientidel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast veenisest manustamist on propranolooli poolväärtusaeg vereplasmas ligikaudu 2 tundi ja metaboliidi ning lähteravimi suhe veres on madalam, kui pärast suukaudset manustamist. Eelkõige 4-hüdroksüpropranolool puudub pärast intravenoosset manustamist. Pärast suukaudset manustamist imendub propranolool täielikult ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas ilmneb 1...2 tundi pärast annustamist tühja kõhuga. Maksa kaudu eemaldatakse kuni 90% suukaudsest annusest eliminatsiooni poolväärtusajaga 3...6 tundi. Propranolool jaotub organismis ulatuslikult ja kiiresti, kusjuures suurimad tasemed ilmnevad kopsudes, maksas, neerus, peaaigus ja südames. Propranolool seondub suurel määral valkudega (80...95%).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, lokaalse talutavuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Atsetüülitud monoglütseriidid ja diglütseriidid
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-PVdC/alumiinium blistrid pakendi suurustega 25, 28, 30, 50, 56, 60, 100 ja 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

799212

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.10.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019