

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Propranolol PUREN 10 mg Filmtabletten
Propranolol PUREN 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Propranolol PUREN 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Propranololhydrochlorid.

Propranolol PUREN 40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 40 mg Propranololhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10 mg Filmtablette enthält 18,75 mg Lactose-Monohydrat.

Jede 40 mg Filmtablette enthält 75,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Propranolol PUREN 10 mg Filmtabletten

Weiß bis weißgraue, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „I“ auf der einen und „10“ auf der anderen Seite. Größe: 5,0 mm.

Propranolol PUREN 40 mg Filmtabletten

Weiß bis weißgraue, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „I 40“ auf der einen und einer Kreuzbruchkerbe auf der anderen Seite. Die Größe ist 8,0 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Angina pectoris
- Hypertonie
- Langzeitprophylaxe von Myokardinfarkt nach Genesung von einem akuten Myokardinfarkt
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Essentieller Tremor
- Supraventrikuläre Herzrhythmusstörung
- Ventrikuläre kardiale Arrhythmien
- Hyperthyreose und Thyreotoxikose
- Phäochromozytom (mit einem Alphablocker)
- Migräne

- Prophylaxe von Blutungen im oberen Gastrointestinalbereich bei Patienten mit portaler Hypertonie und Ösophagusvarizen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Hypertonie

Zu Beginn 40 mg zwei- oder dreimal täglich, was in Abhängigkeit vom Ansprechen in wöchentlichen Intervallen um 80 mg pro Tag erhöht werden kann. Der normale Dosisbereich beträgt 160 bis 320 mg pro Tag. Bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika oder anderen Antihypertensiva sinkt der Blutdruck noch weiter.

Angina, Migräne und essentieller Tremor

Die Anfangsdosis beträgt 40 mg zwei- bis dreimal täglich, die in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten in wöchentlichen Intervallen um die gleiche Dosis erhöht werden kann. Ein adäquates Ansprechen bei Migräne ist normalerweise im Bereich von 80 bis 160 mg/Tag und bei Angina und essentiellen Tremor im Bereich von 120 bis 240 mg/Tag zu beobachten.

Arrhythmien, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und Thyreotoxikose

Das gewünschte Ansprechen wird üblicherweise im Dosierungsbereich von 10 bis 40 mg drei- oder viermal täglich erreicht.

Nach Myokardinfarkt

Die Behandlung sollte zwischen Tag 5 und 21 nach dem Myokardinfarkt beginnen, mit einer Initialdosis von 40 mg viermal täglich über zwei oder drei Tage. Zur Verbesserung der Therapietreue kann die tägliche Gesamtdosis im Anschluss in Form von 80 mg zweimal täglich gegeben werden.

Hyperthyreose

Die Dosis wird entsprechend dem klinischen Ansprechen angepasst. Die meisten Patienten sprechen im Dosierungsbereich von 10 mg bis 40 mg drei- bis viermal täglich an.

Portale Hypertonie

Die Dosis ist so zu titrieren, dass eine Verringerung der Herzfrequenz in Ruhe um ungefähr 25 % erreicht wird. Die Dosisgabe beginnt mit 40 mg zweimal täglich und ist in Abhängigkeit von der Veränderung der Herzfrequenz auf 80 mg zweimal täglich zu erhöhen. Bei Bedarf kann die Dosis schrittweise bis auf maximal 160 mg zweimal täglich erhöht werden.

Phäochromozytom

(Nur bei Anwendung zusammen mit einem Alphablocker).

Präoperativ: Empfohlen werden 60 mg täglich über 3 Tage. Inoperable maligne Fälle: 30 mg täglich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Bioverfügbarkeit von Propranolol kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörung erhöht sein und daher Dosisanpassungen erforderlich machen. Bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung (z. B. Zirrhose) wird eine niedrige Anfangsdosis empfohlen (nicht mehr als 20 mg dreimal täglich), bei engmaschiger Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung (wie etwa die Auswirkung auf die Herzfrequenz).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit signifikanter Nierenfunktionsstörung und solchen, die sich einer Hämodialyse unterziehen müssen, können die Konzentrationen von Propranolol ansteigen. Vorsicht ist geboten bei Einleitung der Behandlung und Auswahl der Anfangsdosis.

Wie bei anderen Betablockern darf die Behandlung nicht unvermittelt abgebrochen werden. Die Dosis ist über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen schrittweise auszuschleichen. Entweder ist eine äquivalente Dosis eines anderen Betablockers zu verabreichen oder Propranolol muss schrittweise abgesetzt werden. Die Patienten sollten während dieses Zeitraums überwacht werden, insbesondere Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung des Absetzens eines Betablockers muss für jeden Patienten einzeln durchgeführt werden.

Ältere Patienten

Es liegen widersprüchliche Belege hinsichtlich des Verhältnisses zwischen Blutspiegel und Alter vor. Propranolol ist bei der Behandlung älterer Personen mit Vorsicht anzuwenden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit der niedrigsten Dosis zu beginnen. Die beste Dosis ist individuell anhand des klinischen Ansprechens festzulegen.

Kinder und Jugendliche

Arrhythmien

Die Dosierung ist entsprechend dem kardialen Status des Patienten und den Umständen, die eine Behandlung erforderlich machen, festzulegen. Die Dosis ist individuell festzulegen, wozu der nachfolgende Leitfaden verwendet werden kann: Kinder und Jugendliche: 0,25 - 0,5 mg/kg 3- bis 4-mal täglich, angepasst an das klinische Ansprechen.

Migräne

Oral: Unter 12 Jahren: 20 mg zwei- oder dreimal täglich. Älter als 12 Jahre: Dosis für Erwachsene.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Nicht adäquat behandelte kardiale Dekompensation
- Sick-Sinus-Syndrom/SA-Block
- Bronchospasmus oder Bronchialasthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung in der Krankengeschichte
- Metabolische Azidose
- AV-Block zweiten und dritten Grades
- Patienten, die anfällig sind für Hypoglykämie, z. B. infolge von ausgedehntem Fasten oder begrenzter Reserve zur Gegenregulierung
- Kardiogener Schock
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- Schwere Bradykardie
- Schwere Hypotonie
- Schwere periphere arterielle Durchblutungsstörungen
- Prinzmetal-Angina

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie für andere Betablocker gilt für Propranolol:

- trotz der Kontraindikation bei unkontrollierter Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3) ist eine Anwendung bei Patienten möglich, deren Herzinsuffizienz-Symptomatik unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit geringer kardialer Reserve ist Vorsicht geboten.

- darf nicht gemeinsam mit Calciumantagonisten mit negativ-inotropen Wirkungen (z. B. Verapamil, Diltiazem) angewendet werden, da es zu einer Übersteigerung dieser Wirkungen führen kann, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter ventrikulärer Funktion und/oder SA- oder AV-Anomalien der Erregungsleitung. Dadurch kann es zu schwerer Hypotonie, Bradykardie und Herzinsuffizienz kommen. Weder Betablocker noch Calciumantagonisten sollten innerhalb von 48 Stunden nach dem Absetzen der jeweils anderen Substanz intravenös verabreicht werden.
- trotz der Kontraindikation bei schweren peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (siehe Abschnitt 4.3) kann Propranolol unter Umständen auch weniger schwere periphere arterielle Durchblutungsstörungen verschlimmern.
- aufgrund seiner negativen Auswirkung auf die Leitungszeit ist bei der Verabreichung an Patienten mit AV-Block ersten Grades Vorsicht geboten.
- kann Anzeichen und Symptome von Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie) blockieren/modifizieren. Gelegentlich verursacht Propranolol Hypoglykämie, selbst bei nicht-diabetischen Patienten wie z. B. Neugeborenen, Säuglingen, Kindern, älteren Patienten, Hämodialyse-Patienten oder Patienten mit chronischer Leberkrankheit sowie Patienten nach einer Überdosierung. Bei einzelnen Patienten kam es bei einer mit Propranolol in Zusammenhang stehenden schweren Hypoglykämie in seltenen Fällen zu Krampfanfällen und/oder Koma. Bei Diabetes-Patienten ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Propranolol und hypoglykämischen Therapien Vorsicht geboten. Propranolol kann das Ansprechen auf die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verlängern (siehe Abschnitt 4.3).
- kann die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.
- sollte nicht bei einem vorliegenden unbehandelten Phäochromozytom angewendet werden. Bei Patienten mit einem Phäochromozytom kann jedoch gleichzeitig ein Alphablocker gegeben werden.
- verringert infolge seiner pharmakologischen Wirkung die Herzfrequenz. Im seltenen Fall, dass ein behandelter Patient Symptome entwickelt, die auf eine niedrige Herzfrequenz zurückzuführen sein könnten, kann die Dosis verringert werden.
- kann eine schwerere Reaktion auf verschiedene Allergene verursachen, wenn es an Patienten mit anamnestisch bekannten anaphylaktischen Reaktionen auf diese Allergene verabreicht wird. Solche Patienten reagieren möglicherweise nicht auf die zur Behandlung von allergischen Reaktionen üblicherweise verabreichten Adrenalin-Dosen.

Ein abruptes Absetzen von Betablockern ist zu vermeiden. Die Dosis ist über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen schrittweise auszuschleichen. Die Patienten sollten während des Ausschleichens überwacht werden, insbesondere Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Ist bei einem Patienten ein operativer Eingriff geplant, und wurde entschieden, die Betablocker-Therapie zu unterbrechen, sollte dies mindestens 48 Stunden vor dem Eingriff erfolgen. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung des Absetzens eines Betablockers muss für jeden Patienten einzeln durchgeführt werden.

Da die Halbwertszeit bei Patienten mit signifikanter Leber- oder Nierenfunktionsstörung erhöht sein kann, ist bei Einleitung der Behandlung und Auswahl der Anfangsdosis Vorsicht geboten. Propranolol muss bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit portaler Hypertonie kann sich die Leberfunktion verschlechtern und eine hepatische Enzephalopathie entwickeln. Es liegen Berichte vor, die darauf hindeuten, dass die Behandlung mit Propranolol das Risiko für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung können nichtselektive Betablocker wie Propranolol den obstruktiven Zustand verschlimmern. Daher darf Propranolol bei dieser Erkrankung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bronchospasmus kann durch Anwendung von beta 2-agonistischen Bronchodilatoren wie Salbutamol in der Regel behoben werden. Eventuell sind hohe Dosen des Beta-Bronchodilatators erforderlich, um die durch Propranolol hervorgerufene Betablockade zu überwinden, und die Dosis ist entsprechend dem klinischen Ansprechen zu titrieren. Sowohl eine intravenöse als auch inhalative Anwendung sind zu erwägen. Die Anwendung von intravenös zu verabreichendem Aminophyllin und/oder die Anwendung von Ipratropium (über einen Vernebler verabreicht) sind ebenfalls zu erwägen. Es wurde berichtet, dass Glucagon (1 bis 2 mg intravenös verabreicht) ebenfalls eine bronchodilatatorische Wirkung bei Asthma-Patienten hat. Sauerstoff oder eine künstliche Beatmung kann in schweren Fällen erforderlich sein.

Vereinzelte Berichte über ein Myasthenia gravis-ähnliches Syndrom oder eine Verschlechterung von Myasthenia gravis wurde bei Patienten berichtet, die Propranolol erhielten.

Interferenz mit Labortests

Es liegen Berichte vor, denen zufolge Propranolol die Bestimmung von Bilirubin im Serum anhand der Diazo-Methode beeinträchtigt sowie die Bestimmung von Katecholaminen anhand von Fluoreszenz-basierenden Methoden.

Lactose

Propranolol PUREN enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Propranolol PUREN nicht anwenden.

Natrium

Propranolol PUREN enthält Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht empfohlene Kombination

Die kombinierte Anwendung von Betablockern und Calciumantagonisten mit negativ-inotropen Wirkungen (z. B. Verapamil, Diltiazem) kann zu einer Übersteigerung der negativen AV-Erregungsleitung und Sinusknotenfunktion führen, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter ventrikulärer Funktion und/oder SA- oder AV-Anomalien der Erregungsleitung. Dadurch kann es zu schwerer Hypotonie und Bradykardie kommen. Die Kombination mit Propranolol ist zu vermeiden, insbesondere bei Patienten mit kardialer Dekompensation.

Die gemeinsame Anwendung mit Sympathomimetika, wie z. B. Adrenalin, kann der Wirkung von Betablockern entgegenwirken. Vorsicht ist geboten bei der parenteralen Verabreichung von adrenalinhaltigen Zubereitungen bei Patienten, die Betablocker einnehmen, da es in seltenen Fällen zu Vasokonstriktion, Hypertonie und Bradykardie kommen kann.

Beta-agonistische Bronchodilatoren

Da nicht-kardioselektive Betablocker den bronchodilatatorischen Wirkungen von beta-agonistischen Bronchodilatoren entgegenwirken, ist Propranolol bei Patienten mit Asthma kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fingolimod

Verstärkung der bradykardialen Wirkungen mit möglicherweise tödlichem Ausgang. Bei Patienten, die Betablocker erhalten, darf keine Behandlung mit Fingolimod begonnen werden. Bei einer gemeinsamen Anwendung wird eine angemessene Überwachung bei Behandlungsbeginn empfohlen, zumindest aber über Nacht.

Barbiturate

Barbiturate verringern die Plasmaspiegel und die Wirkungen von Betablockern. Als potente Induktoren von Leberenzymen können Barbiturate die Verstoffwechslung von Propranolol verstärken.

Propafenon

Propafenon kann die Plasmaspiegel von Propranolol bis zu 100 % erhöhen. Der Grund dafür ist vermutlich, dass Propranolol teilweise durch das gleiche Enzym verstoffwechselt wird wie Propafenon (CYP2D6). Diese Kombination ist auch deshalb nicht ratsam, da Propafenon negativ-inotrope Wirkungen hat.

Warfarin

Propranolol kann zu einer Verringerung der Clearance und einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Warfarin führen.

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern (Ausnahme: MAO B-Hemmer) mit Antihypertensiva kann die blutdrucksenkende Wirkung mindern und zu hypertensiven Reaktionen führen.

Glykoside

Digitalisglykoside können zusammen mit Betablockern die atrioventrikuläre Leitungszeit verlängern.

Kombination, die mit Vorsicht anzuwenden ist und bei der eine Dosisanpassung erforderlich sein kann

Amiodaron

Einige wenige Fallberichte deuten darauf hin, dass es bei mit Amiodaron behandelten Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Propranolol zu einer schweren Sinusbradykardie kommen kann. Da Amiodaron eine besonders lange Halbwertszeit (ungefähr 50 Tage) aufweist, können Wechselwirkungen auch lange nach Absetzen der Therapie auftreten.

Antiarrhythmika der Klasse I (Disopyramid, Chinidin)

Antiarrhythmika der Klasse I und Betablocker weisen additive negativ-inotrope Wirkungen auf, was bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu Hypotonie und schweren hämodynamischen Nebenwirkungen führen kann.

Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR)

Entzündungshemmende Arzneimittel vom NSAR-Typ heben die blutdrucksenkende Wirkung von Betablockern auf. Dies wurde hauptsächlich mit Indometacin untersucht. In einer Studie mit Diclofenac war keine derartige Wechselwirkung nachweisbar. Daten zu COX 2-Hemmern liegen nicht vor.

Cimetidin

Cimetidin erhöht die Plasmaspiegel von Propranolol, was wahrscheinlich auf die Hemmung des First-Pass-Metabolismus zurückzuführen ist. Bei oralen Dosen besteht z. B. das Risiko für Bradykardie.

Alkohol

Bei gleichzeitiger Anwendung von Alkohol können die Plasmaspiegel von Propranolol erhöht werden.

Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung von Beta-Adrenozeptorantagonisten und Anästhetika kann Reflextachykardien unterdrücken und das Risiko einer Hypotonie verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Generell muss ein abruptes Absetzen der Betablockerbehandlung vermieden werden. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient Beta-Adrenozeptorantagonisten erhält. Anästhetika, die eine Myokarddepression verursachen, sind zu vermeiden.

Epinephrin (Adrenalin)

Eine Anzahl von Berichten liegt vor, in denen über schwere Hypertonie und Bradykardie berichtet wird bei Patienten, die mit Propranolol und Epinephrin behandelt wurden. Diese klinischen Beobachtungen wurden in Studien an gesunden Freiwilligen bestätigt. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass die intravasale Gabe von Epinephrin diese Reaktionen hervorrufen kann.

Fluvoxamin

Fluvoxamin hemmt die oxidative Verstoffwechslung von Propranolol und erhöht dessen Plasmakonzentration. Dadurch kann es zu schwerer Bradykardie kommen.

Zentral wirksame Antihypertensiva (Clonidin, Moxonidin, Methyldopa)

Durch die gleichzeitige Anwendung zentral wirksamer Antihypertensiva kann die Herzinsuffizienz aufgrund einer Verringerung des zentralen Sympathikotonus (Reduktion von Herzfrequenz und kardialen Auswurf, Vasodilatation) verschlimmert werden. Durch ein abruptes Absetzen kann, insbesondere wenn dies vor dem Absetzen des Betablockers geschieht, das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“ verstärkt werden.

Werden die beiden Arzneimittel gemeinsam verabreicht, sollte der Betablocker mehrere Tage vor dem Absetzen von Clonidin nicht mehr verabreicht werden. Wenn Clonidin durch eine Betablocker-Therapie ersetzt wird, sollte zwischen dem Absetzen von Clonidin und der Verabreichung der Betablocker einige Tage abgewartet werden.

Rifampicin

Die Verstoffwechslung von Propranolol kann durch den potenten Leberenzym-Induktor Rifampicin erhöht werden.

Alphablocker:

Die gleichzeitige Anwendung mit Alphablokern erhöht das Risiko einer Hypotonie, insbesondere dem Orthostasesyndrom, sowie Tachykardie und Palpitationen.

Dihydropyridin-Calciumkanalblocker: z. B. Nifedipin

Die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen, und bei vorliegender latenter Herzinsuffizienz kann es zum Herzversagen kommen.

Chlorpromazin

Die gemeinsame Anwendung von Chlorpromazin mit Propranolol kann zu einem ausgeprägten Anstieg der Plasmaspiegel beider Arzneimittel führen und so deren Auswirkungen auf die Herzfrequenz und den Blutdruck verstärken als auch die antipsychotische Wirkung von Chlorpromazin und die antihypertensive Wirkung von Propranolol.

Lidocain

Die Anwendung von Propranolol während der Infusion von Lidocain kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Lidocain um ungefähr 30 % führen. Patienten, die bereits Propranolol erhalten, neigen zu höheren Lidocain-Spiegeln als Patienten, die kein Propranolol erhalten. Die Kombination ist zu vermeiden.

Arzneimittel gegen Migräne

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit Propranolol hemmt dieses den First-Pass-Metabolismus von Rizatriptan, dessen AUC um 70–80 % ansteigt. Bei einer Kombinationstherapie wird eine Dosis von 5 mg Rizatriptan empfohlen. Ergotamin mit Propranolol führte zu Berichten über vasospastische Reaktionen bei manchen Patienten.

Theophyllin

Propranolol verringert die metabolische Clearance von Theophyllin um etwa 30 % bei Dosen von 120 mg/Tag und um 50 % bei Dosen von 720 mg/Tag.

Insulin und orale Antidiabetika

Die gleichzeitige Anwendung kann bestimmte Symptome einer Hypoglykämie maskieren (Palpitationen, Tachykardie). Propranolol kann das Ansprechen auf die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verlängern.

Tabak

Das Rauchen von Tabak kann die positiven Wirkungen von Betablockern auf die Herzfrequenz und den Blutdruck verringern.

Laboruntersuchungen

Beeinträchtigung von Laboruntersuchungen: Es liegen Berichte vor, denen zufolge Propranolol die Bestimmung von Bilirubin im Serum anhand der Diazo-Methode beeinträchtigt, sowie die Bestimmung von Katecholaminen anhand von Fluoreszenz-basierenden Methoden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wie alle Arzneimittel darf Propranolol nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies unerlässlich ist. Es liegen keine Hinweise für eine Teratogenität von Propranolol vor. Betablocker verringern allerdings die Perfusion der Plazenta, was zum Tod des Fetus im Uterus und zu unreifen Neugeborenen und Frühgeburten führen kann. Zusätzlich können Nebenwirkungen auftreten (insbesondere Hypoglykämie und Bradykardie bei Neugeborenen sowie Bradykardie beim ungeborenen Kind). Bei Neugeborenen besteht während der postnatalen Phase ein erhöhtes Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen.

Stillzeit

Die meisten Betablocker, insbesondere lipophile Verbindungen, gehen in die Muttermilch über, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. Daher wird das Stillen nach Anwendung dieser Verbindungen nicht empfohlen.

Fertilität

Auch wenn in der Literatur einige reversible Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität bei erwachsenen Ratten, die hohe Dosen Propranolol erhielten, berichtet werden, zeigte die Studie an juvenilen Tieren keine Auswirkung auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Propranolol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindelgefühl oder Ermüdung auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Propranolol wird meistens gut vertragen. In klinischen Studien waren die berichteten Nebenwirkungen normalerweise auf die pharmakologischen Wirkungen von Propranolol zurückzuführen.

Die mit Propranolol in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen werden nachfolgend entsprechend Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie		Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem		
Stoffwechsel- und Ernährungstörungen				Hypoglykämie wurde bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern, älteren Patienten, Hämodialyse-Patienten, Patienten unter gleichzeitiger Antidiabetika-Therapie, lang fastenden Patienten und Patienten mit chronischer Leberkrankheit berichtet. Änderungen des Fettstoffwechsels (Änderungen der Konzentrationen von Triglyzeriden und Cholesterin im Blut). Eine schwere Hypoglykämie kann in seltenen Fällen zu Krampfanfällen oder Koma führen.	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen, Alpträume		Halluzinationen, Psychosen, Änderung der Laune		Depression
Erkrankungen des Nervensystems			Verwirrtheit, Gedächtnisverlust, Parästhesie, Schwindelgefühl	Vereinzelte Berichte über ein Myasthenia gravis-ähnliches Syndrom oder eine Verschlechterung von Myasthenia gravis liegen vor	Kopfschmerz, Krampfanfälle aufgrund von Hypoglykämie

Systemorgan klasse	Häufig	Gelegent lich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Augenerkra nkungen			Trockene Augen, Sehstörungen		Konjunktivitis
Herzerkrank ungen	Bradykardie, kalte Extremitäten		Verschlimmer ung einer Herzinsuffizie nz, Auslösen eines Herzblocks, lageabhängige Hypotonie, die mit Synkope einhergehen kann		Verschlimmeru ng von Angina pectoris- Anfällen
Gefäßerkran kungen	Raynaud- Syndrom		Exazerbation der Claudicatio intermittens		
Erkrankung en der Atemwege, des Brustraums und Mediastinu ms	Atemlosigkeit		Bei Patienten mit Bronchialasth ma oder anamnestisch bekannten asthmatischen Beschwerden können Bronchospasm en auftreten, manchmal mit tödlichem Ausgang		Dyspnoe
Erkrankung en des Gastrointesti naltrakts		Gastroint estinale Störung wie Übelkeit, Erbreche n, Diarrhoe			Obstipation, Mundtrockenhe it
Erkrankung en der Haut und des Unterhautzel lgewebes			Purpura, Alopezie, psoriasisförm ige Hautreaktione n, Exazerbation einer Psoriasis, Hautausschläg e	Einzelfälle von Hyperhidrosis wurden berichtet	
Skelettmusk ulatur-, Bindegewebs - und Knochenerk rankungen					Arthralgie

Systemorgan klasse	Häufig	Gelegent lich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankung en der Nieren und Harnwege					Verringerung der Durchblutung der Nieren und der GFR
Erkrankung en der Geschlechtso rgane und der Brustdrüse					Impotenz
Allgemeine Erkrankung en und Beschwerde n am Verabreichu ngsort	Ermüdung und/oder Mattigkeit (häufig vorübergehen d)		Schwindelgefü hl		
Untersuchun gen			Ein Anstieg der antinukleären Antikörper (ANA) wurde beobachtet, allerdings ist die klinische Relevanz dieser Beobachtung unklar		

Das Absetzen des Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden, falls nach klinischer Beurteilung das Wohlbefinden des Patienten durch eine der oben genannten Reaktionen nachteilig beeinflusst wird. Die Beendigung der Therapie mit einem Betablocker hat schrittweise zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Für den seltenen Fall einer Unverträglichkeit in Form von Bradykardie und Hypotonie ist das Arzneimittel abzusetzen und bei Bedarf eine Behandlung wie nach einer Überdosierung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.9).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität

Patienten weisen ein großes unterschiedliches Ansprechverhalten auf. Bei Erwachsenen wurden Todesfälle nach der Einnahme von 2 g berichtet, und die Einnahme von mehr als 40 mg kann bei Kindern zu schwerwiegenden Problemen führen.

Symptome

Kardial - Es können Bradykardie, Hypotonie, Lungenödem, Synkope und kardiogener Schock auftreten. Überleitungsstörungen wie ein AV-Block ersten oder zweiten Grades können auftreten. In seltenen Fällen können Arrhythmien auftreten. Die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen ist wahrscheinlicher, wenn zusätzlich andere kardioaktive Arzneimittel, insbesondere Calciumantagonisten, Digoxin, zyklische Antidepressiva oder Neuroleptika eingenommen wurden. Bei älteren Personen und solchen mit einer ischämischen Herzkrankheit als Grunderkrankung besteht das Risiko für die Entstehung einer schweren kardiovaskulären Beeinträchtigung.

ZNS - Es können Benommenheit, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Halluzinationen, erweiterte Pupillen und in schweren Fällen Koma auftreten. Neurologische Anzeichen wie Koma oder Ausbleiben der Pupillenreaktion sind unzuverlässige prognostische Indikatoren während der Reanimation.

Andere Merkmale - Es können Bronchospasmus, Erbrechen und gelegentlich ZNS-vermittelte Atemdepression auftreten. Das Konzept der Kardioselektivität trifft bei einer Überdosierung weniger zu, und systemische Auswirkungen einer Betablockade beinhalten Bronchospasmus und Zyanose. Dies betrifft besonders Personen mit vorbestehender Atemwegserkrankung. Hypoglykämie und Hypokalzämie treten selten auf, und gelegentlich kann es zu generalisiertem Spasmus kommen.

Behandlung

In Fällen von Überdosierung oder einem extremen Abfall der Herzfrequenz oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit Propranolol abgebrochen werden. Zusätzlich zu Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht und entsprechend korrigiert werden. Im Falle eines Herzstillstands ist eine Reanimation über mehrere Stunden angezeigt.

Dazu gehören allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen, einschließlich der Freihaltung der Atemwege und Überwachung der Vitalzeichen, bis sich der Zustand stabilisiert hat. Die Anwendung von Aktivkohle (50 g bei Erwachsenen, 1 g/kg bei Kindern) kann erwogen werden, wenn ein Erwachsener innerhalb 1 Stunde nach Einnahme einer Dosis, die über der therapeutischen liegt, oder ein Kind, und zwar unabhängig von der Menge, vorstellig werden. Ist eine Magenspülung erforderlich, ist vorher Atropin zu geben, da das Risiko einer vagalen Stimulation besteht. Bei Erwachsenen kann alternativ eine Magenspülung innerhalb von 1 Stunde nach Einnahme einer potenziell lebensbedrohlichen Überdosis in Erwägung gezogen werden.

Eine exzessive Bradykardie kann mit hochdosiertem Atropin (3 mg intravenös bei Erwachsenen und 0,04 mg/kg bei Kindern) und/oder einem Herzschrittmacher behandelt werden.

Bei schwerer Hypotonie, Herzinsuffizienz oder kardiogenem Schock bei Erwachsenen sollten 5 mg 10 mg Glucagon (50 - 150 Mikrogramm/kg bei Kindern) als i.v. Bolusinjektion über 10 Minuten hinweg gegeben werden, um mögliches Erbrechen zu vermeiden, gefolgt von einer Infusion von 1 - 5 mg/Stunde (50 Mikrogramm/kg/Stunde), deren Dosis entsprechend dem klinischen Ansprechen zu titrieren ist. Steht kein Glucagon zur Verfügung oder liegen eine schwere Bradykardie und Hypotonie vor, bei denen Glucagon zu keiner Verbesserung führt, kann der betablockierenden Wirkung entgegengewirkt werden durch eine langsame intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid, Dopamin oder Noradrenalin. Bei schwerer Hypotonie kann eine zusätzliche inotrope Unterstützung mit einem Beta-Agonisten wie Dobutamin (2,5 - 40 Mikrogramm/kg/min) erforderlich sein (Erwachsene und Kinder). Wahrscheinlich sind diese Dosen nicht ausreichend, um die kardialen Auswirkungen einer Betablockade nach einer großen Überdosis umzukehren. Daher sollte die Dobutamin-Dosis bei Bedarf erhöht werden, um, entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten, die gewünschte Reaktion zu erzielen.

Bei Bronchospasmen sind 2,5 mg - 5 mg Salbutamol zu verabreichen. Intravenöses Aminophyllin kann in schweren Fällen von Nutzen sein (5 mg/kg über 30 min, gefolgt von einer Infusion von 0,5 - 1 mg/kg/Stunde). Nimmt der Patient Theophyllin oder Aminophyllin oral ein, darf die initiale Sättigungsdosis nicht 5 mg/kg betragen.

Zur Erhöhung der Herzfrequenz kann ein Herzschrittmacher von Nutzen sein, wobei jedoch nicht immer eine infolge einer Myokard-Depression auftretende Hypotonie korrigiert wird.

Bei generalisierten Spasmen kann eine intravenöse Diazepam-Dosis (0,1 - 0,3 mg/kg Körpergewicht) langsam verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenozeptorantagonisten, nichtselektiv (Betablocker), ATC-Code: C07AA05

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Propranolol ist ein kompetitiver Antagonist, der sowohl an Beta-1- als auch Beta-2-Adrenozeptoren bindet. Es übt keine agonistische Aktivität am Beta-Adrenozeptor aus, verfügt bei Konzentrationen oberhalb 1 bis 3 mg/Liter jedoch über membranstabilisierende Eigenschaften, auch wenn derartige Konzentrationen während einer oralen Therapie selten erreicht werden.

Die kompetitive Betablockade beim Menschen wurde anhand einer Parallelverschiebung nach rechts in der Dosis-Wirkungs-Kurve der Herzfrequenz bei Beta-Agonisten wie Isoprenalin gezeigt. Propranolol hat wie andere Betablocker negativ-inotrope Wirkungen, weshalb seine Anwendung bei unkontrollierter Herzinsuffizienz kontraindiziert ist.

Propranolol ist ein racemisches Gemisch, bei dem die aktive Form das S (-)-Isomer ist. Mit Ausnahme der Hemmung der Umwandlung von Thyroxin in Triiodthyronin ist es unwahrscheinlich, dass zusätzliche begleitende Eigenschaften von R (+)-Propranolol zu verschiedenen therapeutischen Wirkungen im Vergleich mit dem racemischen Gemisch führen.

Propranolol wirkt bei allen Ethnien und wird auch gut vertragen, wenngleich das Ansprechen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe geringer ausfallen kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Anwendung beträgt die Halbwertszeit von Propranolol im Plasma ungefähr 2 Stunden, und das Verhältnis von Metaboliten zur Ausgangssubstanz im Blut ist niedriger als nach oraler Gabe. Vor allem 4-Hydroxypropranolol ist nach intravenöser Anwendung nicht nachweisbar. Nach oraler Anwendung wird Propranolol vollständig resorbiert, und bei fastenden Patienten treten maximale Plasmakonzentrationen 1 bis 2 Stunden nach Dosisgabe auf. Propranolol wird überall im Körper schnell verteilt, wobei die höchsten Spiegel in Lunge, Leber, Niere, Gehirn und Herz vorzufinden sind. Die Proteinbindung von Propranolol ist hoch (80 bis 95 %).

In der Leber werden bis zu 90 % einer oralen Dosis eliminiert, wobei die Eliminationshalbwertszeit 3 bis 6 Stunden beträgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Tieren wird Propranolol nach einer akuten Dosis als mittelstark toxisches Arzneimittel angesehen, die orale LD₅₀ beträgt etwa 600 mg/kg. Als Hauptwirkungen nach wiederholter Gabe von Propranolol wurden bei adulten und juvenilen Ratten über eine vorübergehende Verringerung des Körpergewichts sowie eine Gewichtszunahme in Zusammenhang mit einer vorübergehenden Verringerung des Organengewichts berichtet. Nach Absetzen der Behandlung waren diese Wirkungen vollständig reversibel.

In Studien, in denen Mäuse und Ratten Propranololhydrochlorid bis zu 18 Monate lang in Dosen von bis zu 150 mg/kg/Tag über die Nahrung erhielten, gab es keine Hinweise auf eine arzneimittelbedingte Tumorgenese.

Trotz einiger zweideutiger Daten lassen *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten den Schluss zu, dass Propranolol kein genotoxisches Potenzial besitzt.

In adulten weiblichen Ratten ist in den Uterus oder durch intravaginale Gabe verabreichtes Propranolol bei einer Dosis von ≥ 4 mg pro Tier eine sehr wirkungsvolle, einnistungshemmende Substanz, wobei die Wirkung reversibel ist. Bei adulten männlichen Ratten induzierte die wiederholte Verabreichung von Propranolol in hohen Dosen ($\geq 7,5$ mg/kg) histopathologische Läsionen der Hoden, der Nebenhoden und der Samenstränge, eine Abnahme der Beweglichkeit der Spermien, der Spermienzellkonzentration, des Plasmatestosteronspiegels und einen erheblichen Anstieg von Anomalien bei den Spermienköpfen und -schwänzen. Im Allgemeinen waren die Wirkungen nach der Einstellung der Behandlung komplett reversibel. Ähnliche Ergebnisse wurden nach einer intratestikulären Verabreichung von Propranolol und unter Hinzuziehung von *In-vitro*-Modellen erhalten. Die Studie, in der juvenile Tiere während der gesamten Entwicklungsphase behandelt wurden, die der Säuglingszeit, dem Kindesalter und der Jugend entspricht, gab jedoch keinen Anhaltspunkt für eine Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 4.6).

Die potenziellen Wirkungen von Propranolol auf die Entwicklung juveniler Ratten wurden nach täglicher oraler Gabe ab Tag 4 bis Tag 21 nach der Geburt in Dosisstufen von 0, 10, 20 oder 40 mg/kg/Tag beurteilt.

Mortalität mit unbekannter, wenn auch unwahrscheinlicher, Beziehung zur Behandlung wurde mit 40 mg/kg/Tag festgestellt. Dies führte zu einer NOAEL von 20 mg/kg/Tag für juvenile Toxizität. Hinsichtlich reproduktiver Entwicklung, Wachstum und neurologischer Entwicklung wurden keine auf Propranolol zurückzuführenden Wirkungen oder toxikologisch signifikanten Beobachtungen bei 40 mg/kg/Tag gemacht. Dies entspricht einem Sicherheitsabstand von 1,2 in weiblichen und 2,9 in männlichen Ratten, basierend auf durchschnittlichen Expositionswerten für Propranolol an Tag 21 nach der Geburt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Povidon (K-30)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Propranolol PUREN Filmtabletten sind erhältlich in

Blisterpackung: Weißes, lichtundurchlässiges PVC - Aluminium

Packungsgrößen:

Blisterpackungen: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Propranolol PUREN 10 mg Filmtabletten	2202473.00.00
Propranolol PUREN 40 mg Filmtabletten	2202474.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 25. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

03.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig