Inderal 10 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 10 mg Propranolol-Hydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 79 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Inderal 10 mg - Filmtabletten:

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „INDERAL 10“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Inderal 40 mg - Filmtabletten:

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „INDERAL 40“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Bei Dosierungen, die mit Inderal 40 mg - Filmtabletten nicht möglich sind, ist auf Inderal 10 mg - Filmtabletten zurückzugreifen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene (ab 18 Jahren):

- Hypertonie
- Angina pectoris
- Langzeitprophylaxe nach einem Herzinfarkt
- Migräneprophylaxe
- hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- als Zusatztherapie bei Angst oder Angstzuständen (Angst-Tachykardie)
- essentieller Tremor
- als Zusatztherapie bei Hyperthyreose (symptomatische Therapie in Ergänzung oder bis zum Eintreten der Wirksamkeit spezifischer Maßnahmen)
- Phäochromozytom (nur gemeinsam mit einem Alpharezeptorenblocker)
- Sekundärprophylaxe von Ösophagusvarizenblutungen bei portaler Hypertonie, insbesondere bei Leberzirrhose alkoholischer Genese und in kompensiertem Zustand (Grad A und B nach Child-Pugh), wenn eine Sklerosierung nicht möglich ist und unter strenger Überwachung durch Fachabteilungen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Kinder:

- ausschließlich bei tachykarden Herzrhythmusstörungen

Inderal wird angewendet bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind unzerkaut vor den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Dosierung

Die Dosierung ist dem individuellen Bedarf des Patienten schrittweise anzupassen. Eine Dosissteigerung ist in mehrtägigen bis mehrwöchigen Intervallen möglich.

Hypertonie:

Verteilt auf 2 Einzeldosen sollten initial 80 bis 160 mg täglich gegeben werden, nach einer Woche kann je nach Bedarf gesteigert werden. Die übliche Dosierung liegt zwischen 160 und 320 mg täglich und die Tageshöchstdosis darf 640 mg nicht überschreiten (siehe Tabelle 1). Darüber hinaus empfiehlt sich eine Kombination mit z.B. Diuretika oder Vasodilatatoren.

Propranolol ist nicht geeignet zur Notfalltherapie einer hypertensiven Krise!

Angina pectoris, Migräne, Angstsyndrom, essentieller Tremor:

Verteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen initial 40 – 120 mg, Steigerung in wöchentlichen Abständen. Bei Migräne, Angstsyndrom und Tremor sind 80 – 160 mg täglich ausreichend, bei Angina pectoris liegt die optimale Dosis meist bei 120 – 240 mg täglich.

Die Mindestdosierung bei Tremor beträgt 40 mg, meist wird ein Ergebnis jedoch bei einer Dosierung von 80 mg bis 160 mg erzielt.

Die Tageshöchstdosis darf bei Angstsyndrom und Tremor 160 mg, bei Migräne 240 mg und bei Angina pectoris 320 mg nicht überschreiten (siehe Tabelle 1).

Tachykarde Rhythmusstörungen, Angst-Tachykardie, hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie, Hyperthyreose:

Mit 30 – 120 mg täglich verteilt auf 3 bis 4 Einzeldosen ist in den meisten Fällen ein ausreichender Erfolg zu

erzielen. Dosissteigerung in Einzelfällen auf 160 mg .

Nach Herzinfarkt:

Die Behandlung sollte zwischen dem 5. und 21. Tag nach dem Infarkt mit 160 mg täglich - aufgeteilt auf 4 Einzeldosen für 2 bis 3 Tage - begonnen werden. Zur Verbesserung der Compliance kann die Gesamttagesdosis danach aufgeteilt auf 2 Einzeldosen gegeben werden (siehe Tabelle 1).

Phäochromozytom:

Propranolol darf grundsätzlich nur zusammen mit einem Alpharezeptorenblocker gegeben werden.

- Präoperativ: 3 Tage lang 60 mg täglich verteilt auf mehrere Einzeldosen;
- in nicht operablen Fällen: 30 mg täglich aufgeteilt auf 3 Einzeldosen.

Portale Hypertonie mit Ösophagusvarizen:

Initial 80 mg täglich aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Die Dosissteigerung erfolgt in Abhängigkeit von der Verträglichkeit bis zu einer Reduktion der Herzfrequenz gegenüber dem Ausgangswert um ca. 25%, im Allgemeinen bis 160 mg täglich - aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Die Tageshöchstdosis soll 320 mg täglich - aufgeteilt auf 2 Einzeldosen - nicht überschreiten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Tagesdosierung bei Erwachsenen verteilt auf mehrere Einzeldosen

	Minimum täglich	***Maximum täglich***
Hypertonie	80 - 160 mg	640 mg
Angina pectoris	80 mg	320 mg
Arrhythmien	30 mg	160 mg
hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie	30 mg	160 mg
Migräne	80 mg	240 mg
Tremor	80 mg	160 mg
Angst	80 mg	160 mg
Angst-Tachykardie	30 mg	160 mg
Portale Hypertonie/ Ösophagusvarizen	80 mg	320 mg
Hyperthyreose	30 mg	160 mg
Phäochromozytom	60 mg (präoperativ) 30 mg (Erhaltungsdosis)	60 mg 30 mg
Nach Herzinfarkt	160 mg	160 mg

Kinder und Jugendliche

Dosierung bei Kindern:

Die Dosierung sollte unter Beachtung der Verträglichkeit vorsichtig dem individuellen Ansprechen des Kindes angepasst werden. Folgende Angaben dienen als allgemeine Empfehlung:

Arrhythmien:

250 – 500 Mikrogramm (0.25 – 0.5 mg)/kg 3 – 4 mal täglich, angepasst an das individuelle Ansprechen, max. 1 mg/kg 4 mal täglich, Tagesmaximaldosis sollte 160 mg nicht überschreiten.

Migräne:

Über 12 Jahre: Erwachsenendosis.

Dosierung bei älteren Patienten, eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion:

Die Dosierung sollte unter Beachtung der Verträglichkeit vorsichtig dem individuellen Ansprechen des Patienten angepasst werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Betarezeptorenblocker oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block II. und III. Grades und Sick-Sinus-Syndrom bei Patienten ohne Herzschrittmacher
- höhergradiger sinuatrialer Block
- Bradykardie (Ruhepuls vor Behandlungsbeginn unter 50 Schlägen pro Minute)
- nichtkompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- Prinzmetal Angina
- Schock
- Hypotonie (unter 90 mmHg systolisch)
- pulmonale Hypertonie
- Asthma bronchiale oder Bronchospasmus
- chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen
- gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern und anderen adrenerge Impulse verstärkenden Medikamenten
- gleichzeitige Behandlung mit Calciumantagonisten mit negativ inotroper Wirkung wie Verapamil and Diltiazem (eine Therapieumstellung von einer auf die andere Substanz sollte erst einige Tage nach Absetzen erfolgen)
- nach langer Nahrungskarenz
- Urämie

– metabolische Azidose
– schwere periphere Durchblutungsstörungen
– Hypoglykämieneigung, z.B.: Patienten, die längere Zeit gefastet haben oder eine diesbezüglich eingeschränkte gegenregulatorische Reserve haben (siehe auch Abschnitt 4.4)
– unbehandeltes Phäochromozytom

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz muss eine ausreichende Kompensation vor Beginn und während der Therapie gewährleistet sein. Vorsicht ist geboten bei geringer Herzreserve.

Periphere arterielle Durchblutungsstörungen

Periphere arterielle Durchblutungsstörungen (z.B. Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens) können durch Gabe von Betablockern verstärkt werden.

Ausschleichen der Therapie

Die Beendigung der Therapie (vor allem bei ischämischen Herzerkrankungen) soll langsam über mehrere Tage erfolgen (Rebound-Effekt).

Abruptes Absetzen kann zu Angina pectoris bis hin zu plötzlichem Herztod führen.

Die äquivalente Dosierung kann mit einem anderen Betablockers ersetzt werden, oder Inderal wird schrittweise abgesetzt.

Wurden Propranolol und Clonidin zugleich gegeben, sollte zuerst Propranolol langsam abgesetzt und erst einige Tage später Clonidin schrittweise reduziert werden.

AV-Block I. Grades

Bei AV-Block I. Grades ist besonders bei Behandlungsbeginn und Wahl der Anfangsdosis eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hypoglykämie/Diabetes

Inderal kann die Anzeichen und Symptome von Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie) blockieren/ verändern.

Inderal verursacht gelegentlich Hypoglykämien, sogar bei Nichtdiabetikern z.B. bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern, älteren Patienten, Patienten, die hämodialysiert werden müssen, oder bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (durch Beeinflussung der katecholamininduzierten Glykogenolyse).

Bei Überdosierung und Hypoglykämie kommt es häufig zu Anfällen und Koma (Inderal ist hoch lipophil.).

Vorsicht ist geboten bei Diabetes-Patienten unter antidiabetischer Therapie, die gleichzeitig Inderal erhalten. Inderal kann die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verlängern (siehe auch Abschnitt 4.5). Die Blutzuckerwerte sind in kürzeren Abständen zu überwachen.

Hyperthyreose

Bei Patienten mit Hyperthyreose können die klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (Tachykardie und Tremor) maskiert sein.

Bradykardie

Inderal verringert aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung die Herzfrequenz.

Im Falle des Auftretens von Bradykardie-bedingten Symptomen wie Schwindel oder Synkope nach Therapiebeginn sollte die Dosis entsprechend verringert werden.

Anaphylaktische Reaktionen/Allergien/Desensibilisierungstherapie

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Vorsicht und eine strenge Indikationsstellung sind geboten bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte sowie unter Desensibilisierungstherapie. Es ist möglich, dass solche Patienten auf die üblichen Dosen von Adrenalin, welche zur Behandlung von allergischen Reaktionen verwendet werden, nicht ansprechen.

Leber- und Nierenfunktionstörungen

Inderal ist bei Patienten mit nicht kompensierter Zirrhose mit Vorsicht anzuwenden.

Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion und bei älteren Patienten ist besonders bei Behandlungsbeginn und Wahl der Anfangsdosis eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit portaler Hypertonie kann sich die Leberfunktion verschlechtern und es kann sich eine hepatische Enzephalopathie entwickeln. Es gibt Berichte, dass die Behandlung mit Propranolol das Risiko für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie erhöhen kann.

Die Anwendung von Propranolol zur Sekundärprophylaxe von Ösophagusvarizenblutungen darf nur auf bzw. unter Überwachung von Fachabteilungen erfolgen, die mit der Gabe und möglichen Risken bei dieser Patientengruppe (Entzugsblutung, Verschlechterung der Leberfunktion infolge Einschränkung der Leberdurchblutung, erschwerte Reanimation durch die Betarezeptorenblockade) vertraut sind.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose/Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Narkose

Wird bei Patienten, die unter Betablockertherapie stehen, eine Allgemeinnarkose durchgeführt, so ist ein

Narkosemittel mit möglichst geringer negativ inotroper Wirkung zu wählen.

Bronchokonstriktion

Eventuell auftretende Bronchospasmen können durch die üblichen Bronchodilatatoren (wie Salbutamol, Isoprenalin) gelöst werden.

Phäochromozytom

Bei Phäochromozytom darf Propranolol grundsätzlich nur zusammen mit einem Alpharezeptorenblocker gegeben werden.

Psoriasis

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Inderal-Filmtabletten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Leistungssportler

Die Anwendung von Inderal kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kontaktlinsenträger

Vorsicht wegen Verminderung der Tränenproduktion

Kinder und Jugendliche

Kinder

Die Verwendung von Propranolol bei Kindern mit Herzrhythmusstörungen ist möglich, die individuelle Dosierung muss jedoch besonders sorgfältig durch allmähliche Dosiserhöhung festgesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Insulin, orale Antidiabetika

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Inderal und hypoglykämischer Therapie bei Patienten mit Diabetes.

Inderal kann die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verlängern (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie und Tremor, sind maskiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Rizatriptan (Serotonin-Rezeptor-Agonist)

Die gleichzeitige Anwendung von Rizatriptan und Propranolol kann zu einer erhöhten Rizatriptan AUC und C_{max} um etwa 70 – 80% führen. Die erhöhten Rizatriptanspiegel sind vermutlich auf die Hemmung der Monoaminoxidase-A und die daraus folgende Hemmung des First-Pass Metabolismus von Rizatriptan zurückzuführen. Werden diese Arzneimittel in Kombination angewendet, wird eine Rizatriptandosis von 5 mg empfohlen.

Antiarrhythmika

Klasse I-Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid) und Amiodaron (Klasse III-Antiarrhythmikum) können eine verstärkte Wirkung auf die atriale Reizleitungsgeschwindigkeit haben und eine negativ inotrope Wirkung hervorrufen. Durch die Addition der kardiodepressiven Wirkungen kommt es möglicherweise zu Hypotonie, Bradykardie, AV-Block bis hin zur Asystolie.

Lidocain (Klasse Ib-Antiarrhythmikum): siehe Narkotika/Anästhetika.

Herzglykoside

Digitalisglykoside in Verbindung mit Betablockern können die atrioventrikuläre Reizleitungszeit verlängern.

Parasympathomimetika, Nitrate und andere Antihypertensiva (besonders Reserpin, α-Methyldopa und Guanfacin)

Diese führen zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Überleitungsverzögerung und zur Hypotonie. (Patientenüberwachung ist erforderlich!)

Calciumkanalblocker

Die kombinierte Anwendung von Betablockern und Calciumkanalblockern mit negativ inotropen Wirkungen (z.B. Verapamil, Diltiazem) kann zu einer Verschlechterung dieser Wirkungen besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Ventrikelfunktion und/oder Sinuatrialer- oder AV-Leitungsanomalien führen. Das kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie und Herzversagen führen. Weder der Betablocker noch der Calciumkanalblocker dürfen intravenös innerhalb von 48 Stunden nach Absetzen des jeweils anderen verabreicht werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Dihydropyridin-Calciumkanalblockern, z.B. Nifedipin, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen und es kann zu einem Herzversagen bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz kommen.

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung von Sympathomimetika z.B. Adrenalin, kann der Wirkung von Betablockern entgegenwirken. Besondere Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen parenteralen Anwendung von Zubereitungen, die Adrenalin enthalten, da es zu einer Vasokonstriktion, Hypertonie und Bradykardie kommen kann.

Cimetidin (H2-Antagonist), Hydralazin (Vasodilatator)

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin oder Hydralazin erhöht die Plasmaspiegel von Propranolol.

Alkohol

Die gleichzeitige Gabe von Alkohol kann den Plasmaspiegel von Inderal erhöhen.

Clonidin (zentraler Alpha 2-Adrenozeptor-Agonist)

Betablocker können eine Rebound-Hypertonie nach Absetzen von Clonidin verschlechtern.

Werden die beiden Arzneimittel gleichzeitig verabreicht, sollte der Betablocker einige Tage vor dem Abset-

zen von Clonidin abgesetzt werden.
Bei einem Ersetzen von Clonidin durch eine Betablockertherapie sollte die Einführung des Betablockers nach Absetzen von Clonidin um einige Tage verzögert erfolgen.

Mutterkornalkaloide

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Ergotamin, Dihydroergotamin oder verwandten Verbindungen in Kombination mit Inderal, da bei ein paar Patienten über vasospastische Reaktionen berichtet wurde.

Nichtsteroidale Antirrheumatika

Die gleichzeitige Anwendung von Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren (z.B. Ibuprofen und Indometacin) kann die blutdrucksenkende Wirkung von Inderal abschwächen.

Dextropropoxyphen (Opioidanalgetikum)

Dextropropoxyphen erhöht die Bioverfügbarkeit von Propranolol.

ZNS-wirksame Arzneimittel (z.B. Hypnotika, Tranquilizer, tri-/tetrazyklische Antidepressiva (z.B. Fluoxetin, Fluvoxamin), Neuroleptika)

Diese führen zu einer Verstärkung der antihypertensiven Wirkung.
Die gleichzeitige Anwendung von Inderal und Chlorpromazin (Neuroleptikum) kann zu einem Anstieg der Plasmaspiegel beider Arzneimittel führen. Das kann zu einer verstärkten antipsychotischen Wirkung von Chlorpromazin und zu einer verstärkten antihypertensiven Wirkung von Inderal führen.

Narkotika/Anästhetika

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Anästhetika zusammen mit Inderal.
Der Anästhesist ist zu informieren, und die Wahl des Anästhetikums sollte auf ein solches mit so geringer negativ inotroper Wirkung wie möglich fallen.
Die Anwendung von Betablockern mit Anästhetika kann zu einer Verringerung der Reflextachykardie und einer Zunahme des Hypotonierisikos führen.
Anästhetika, die eine Depression des Myokards verursachen (z.B.: Äther, Cyclopropan, Trichlorethylen), sind am besten zu vermeiden.
Die Verabreichung von Inderal während einer Infusion von Lidocain kann die Plasmakonzentration von Lidocain um ca. 30% erhöhen. Die Kombination soll vermieden werden.

MAO-Hemmer

Diese sind wegen möglicher überschießender Hypertonie nicht zusammen mit Inderal zu verabreichen.

Periphere Muskelrelaxantien (z.B.: Suxamethonium, Tubocurarin):

Die neuromuskuläre Blockade wird durch Betarezeptorenhemmung verstärkt.

Barbiturate, Nikotin, Cholestyramin, Antacida

Diese führen zu einer Wirkungsabschwächung von Propranolol.

Malaria-Mittel (Halofantrin, Mefloquin und Chinin)

Diese können Störungen der Erregungsleitung auslösen und sind deshalb nur mit Vorsicht anzuwenden.
In einem Einzelfall kam es zu Herzkreislaufstillstand nach einer Einzeldosis von Mefloquin bei einem Patienten, der unter Propranolol-Therapie stand.

Chinidin (Klasse Ia-Antiarrhythmikum), Propafenon (Klasse Ic-Antiarrhythmikum), Rifampicin (bakterizides Antibiotikum), Theophyllin (Bronchospasmolytikum), Warfarin (Antikoagulans), Thioridazin (Neuroleptikum) und Dihydropyridin-Calciumkanalblocker (wie Nifedipin, Nisoldipin und Isradipin):

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die angeführten Substanzen aufgrund von Wirkungen auf Enzymsysteme in der Leber, die sowohl Propranolol als auch diese Substanzen metabolisieren, mit Propranolol interferieren können. Wenn die Blutkonzentration einer Substanz beeinflusst wird, kann eine entsprechende klinische Dosisanpassung erforderlich sein. (Siehe auch die o.g. Wechselwirkung hinsichtlich der gleichzeitigen Therapie mit Dihydropyridin-Calciumkanalblockern.)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Ausreichende Studien zur Anwendung von Propranolol-Hydrochlorid bei schwangeren Frauen liegen nicht vor.
In der Schwangerschaft soll Propranolol nur nach strenger Indikationsstellung und Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gegeben werden. Es muss dabei auf eine mögliche Wehenauslösung und auf unerwünschte Wirkungen auf den Fötus (intrauterine Wachstumsretardierung, Bradykardie) geachtet werden.
Betablocker verringern die Durchblutung der Plazenta, was zum intrauterinen Tod des Fötus und zu Frühgeburten führen kann.
Wegen Gefahr von Hypoglykämie, Bradykardie und Atemdepression beim Neugeborenen sollte die Therapie 48 bis 72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, müssen die Neugeborenen in den ersten 48 bis 72 Stunden nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit:

Die meisten Betablocker, besonders lipophile Verbindungen, gelangen in unterschiedlichem Ausmaß in die Muttermilch.
Das Stillen wird daher bei Behandlung mit solchen Verbindungen nicht empfohlen.

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

Propranolol kann durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen insbesondere zu Behandlungs-

beginn, bei Präparatewechsel und in Zusammenwirkung mit Alkohol, die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen wurde wie folgt eingeteilt: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000), Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die folgenden möglichen Nebenwirkungen wurden berichtet:

	häufig	***gelegentlich***	***selten***	***sehr selten***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	Leukopenie, Agranulozytose, transiente Eosinophilie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hypoglykämie bei älteren Patienten, Dialysepatienten und Patienten mit gleichzeitiger antidiabetischer Therapie, bei länger dauerndem Fasten und bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung. Verschlechterung von Diabetes, Verminderung des HDL-Cholesterins, Anstieg der Triglyceride
Erkrankungen des Nervensystems	Schlafstörungen, Albträume, insbesonders zu Behandlungsbeginn: Schwindel, Verwirrtheit,	Myastenia gravis-ähnliches Syndrom	Halluzinationen, Psychosen (nach abruptem Absetzen), Stimmungsschwankungen, Parästhesie	Verschlechterung einer Myastenia gravis Nervosität, Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen
Augenerkrankungen			Trockene Augen, Sehstörungen	Konjunctivitis
Herzerkrankungen	Bradykardie, orthostatische Hypotonie, Synkopen, Palpitationen, AV-Überleitungsstörungen, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz			
Gefäßerkrankungen	kalte Extremitäten, Raynaud-Phänomen		Verschlechterung einer Claudicatio intermittens	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			bei Neigung zu bronchospatischen Reaktionen (z.B. Asthma bronchiale) kann es zu Bronchospasmen und Atemnot kommen, Fälle mit tödlichem Ausgang sind beschrieben	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation	Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exantheme),		Nicht thrombozytopenische Purpura, Alopezie, psoriasiforme Hautreak-	Hyperhidrosis

	Haarausfall,		tionen (auch nach Jahren), Verschlechterung einer Psoriasis	
Skelletmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Schmerzhafte proximale Myopathie, Muskelkrämpfe; bei Langzeittherapie: Arthropathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Verschlechterung der Nierenfunktion bei schweren Nierenfunktions- störungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Libido- und Potenzstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit und/ oder Abgeschlagenheit (oft vorübergehend)		Benommenheit	
Untersuchungen				ANA-Anstieg mit unklarer klinischer Relevanz, Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum

Kinder und Jugendliche

	häufig	***gelegentlich***	***selten***	***sehr selten***	***unbekannt***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hypoglykämie bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern, Krampfanfälle bedingt durch Hypoglykämie

Wird durch die oben genannten Reaktionen das Befinden des Patienten beeinträchtigt, sollte entsprechend der klinischen Beurteilung ein Absetzen des Arzneimittels erwogen werden. Der Abbruch der Therapie mit einem Betablocker hat schrittweise zu erfolgen.
Im seltenen Fall einer Unverträglichkeit, die sich durch Bradykardie und Blutdruckabfall äußert, ist das Arzneimittel abzusetzen und wenn nötig, eine Behandlung wie bei Überdosierung durchzuführen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at/.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation:

Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis hin zur Herzinsuffizienz, zum kardiogenem Schock und zum Herzstillstand führen.
Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Therapeutische Maßnahmen:

Primäre Giftelimination (Magenspülung, Verabreichung von Aktivkohle und eines Laxans zur Verhinderung der Absorption) und intensivmedizinische Überwachung der Vitalparameter, Atropin 0,5 – 2 mg als Bolus i.v.,
Glukagon initial 1 – 10 mg i.v., anschließend 2-2,5 mg/h als Dauerinfusion, Sympathomimetika in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Effekt z.B. Orciprenalin (0,25 – 0,5 mg), Dobutamin, Isoprenalin und Adrenalin.
Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden. Ein Bronchospasmus sollte mit Beta-2-Sympathomimetika und/oder Theophyllin behandelt werden. Zur Aufhebung der durch Propranololhydrochlorid herbeigeführten Betablockade können hohe Dosen erforderlich sein, die entsprechend ihrer Wirkung titriert werden sollten.
Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: nicht-selektive Betarezeptorenblocker, Propanolol.
ATC-Code: C07AA05.

Propranolol ist ein lipophiler nicht kardioselektiver Betarezeptorenblocker (bewirkt eine kompetitive Hemmung sowohl von Beta-$_1$- als auch von Beta-$_2$-Rezeptoren ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA, sympathomimetische Eigenwirkung), jedoch mit membranstabilisierender Wirkung, die aber bei üblicher therapeutischer Dosierung keine Bedeutung zu haben scheint.

Wie alle anderen Substanzen dieser Gruppe hat auch Propranolol eine negativ inotrope (Kontraktionskraft mindernde), chronotrope (Frequenz senkende), dromotrope (Leitungsgeschwindigkeit reduzierende) und bathmotrope (Erregbarkeit vermindernde) Wirkung auf das Herz, wodurch die Arbeitsleistung des Herzens reduziert und so der Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels vermindert wird.

Aufgrund der negativ inotropen Wirkung ist Propranolol bei nichtkompensierter Herzinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Inderal ist die razemische Mischung von Propranolol, und die aktive Form ist das S(-) Isomer.

Mit Ausnahme der Hemmung der Konversion von Thyroxin zu Triiodothyronin ist es unwahrscheinlich, dass zusätzliche Nebeneigenschaften, die R(+) Propranolol im Vergleich mit der razemischen Mischung hat, zu unterschiedlichen therapeutischen Wirkungen Anlass geben.

Inderal ist bei den meisten ethnischen Gruppen wirksam und gut verträglich, obwohl das Ansprechen bei Schwarzen geringer sein kann.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Propranolol wird fast vollständig resorbiert und unterliegt einem hohen First-Pass-Effekt in der Leber. Die biologische Verfügbarkeit von oral verabreichtem Propranolol-Hydrochlorid liegt bei 34 – 46%, die absolute systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 30%. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1 – 2 Stunden erreicht.

Verteilung

Aufgrund der hohen Proteinbindung (80 – 95%) ist Propranolol praktisch nicht dialysierbar. Das relative Verteilungsvolumen beträgt 3,6 l/kg.

Propranolol ist sehr gut fettlöslich. Es überwindet die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta und wird mit der Muttermilch ausgeschieden.

Biotransformation und Elimination

Nach nahezu völliger Metabolisierung in der Leber werden Propranolol und seine Metabolite überwiegend (zu über 90% - davon weniger als 1% der applizierten Dosis unverändert -) renal eliminiert.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion 3 bis 6 Stunden. Einer der beim Abbau von Propranololhydrochlorid in der Leber entstehenden Metaboliten (4-Hydroxypropranolol) besitzt ebenfalls betablockierende Wirkung. Konzentration und Halbwertszeit sind jedoch gering.

Bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate - insbesondere bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung - mit einer verlängerten Wirkung von Propranolol-Hydrochlorid gerechnet werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität:

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen traten keine toxischen Nebenwirkungen auf.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf relevante mutagene Wirkungen. In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial.

Reproduktionstoxizität:

Das embryotoxische Potential von Propranolol wurde an zwei Tierarten (Ratte und Maus) untersucht. Bei hohen Dosierungen wurden bei den behandelten Muttertieren extrem kleine Foeten gefunden. Bei beiden Tierarten ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Propranolol-Hydrochlorid.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Lactose
Carmellose-Calcium
Gelatine E441
Magnesiumstearat

Mantel:

Hypromellose E464
Glycerol Ph. Eur. E422
Titandioxid E171

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30 °C lagern. Trocken lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Alu-PVC-PVDC Blisterpackungen Packungsgrößen: 20 und 50 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
AstraZeneca Österreich GmbH
Schwarzenbergplatz 7
A-1037 Wien
e-mail: info.at@astrazeneca.com

8. Zulassungsnummer
13.294

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
13. November 1981 / 18. September 2006

10. Stand der Information
Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.