

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Propra-ratiopharm 40 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg propranoloolvesinikkloriidi.

INN. *Propranololum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ümmargune, ühelt poolt poolitusjoonega, kollane polümeerikattega tablett.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon. Stenokardia. Südame rütmihäirete profülaktika ja ravi. Ägeda müokardiinfarkti järgsete tüsistuste profülaktika. Täiendava ravimina hüpertroofilise kardiomüopaatia ja feokromotsütoomi korral. Migreeni profülaktika. Essentsiaalne treemor.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

*Arteriaalse hüpertensiooni* korral manustatakse ravi alguses tavaliselt 80 mg ööpäevas. Vajadusel võib iga nädal annuseid suurendada. Säilitusannus on 160...320 mg ööpäevas, jaotatuna 2...4 üksikannuseks.

*Koronaartõve ja stenokardia ning tahhükardia* korral ravi alguses 40 mg 3 korda ööpäevas. Annus peab olema individualiseeritud.

*Migreeni profülaktikaks* täiskasvanule algul 40 mg 2...3 korda ööpäevas, annust tavaliselt suurendatakse kuni 80 mg-ni 2...3 korda ööpäevas. Lapsele 1,5...2 mg/kg, jagatuna 3...4 annuseks ööpäevas.

*Feokromotsütoomi* raviks tuleb enne või samaaegselt  $\beta$ -adrenoblokaatoritega manustada  $\alpha$ -adrenoblokaatoreid.

*Essentsiaalse treemori* raviks algul 40 mg 2...3 korda ööpäevas, mida võib sõltuvalt ravitulemusest nädalaste intervallidega samas koguses suurendada. Säilitusannus 80...160 mg ööpäevas.

Tabletid tuleb sisse võtta vähesese vedelikuga. Ravi ajal tuleb jälgida patsiendi pulssi, mille sagedus ei tohi langeda alla 50 löögi minutis. Annuste muutmine või ravi katkestamine võib toimuda ainult arsti kontrolli all. Propranoloolravi tuleb lõpetada annuseid järk-järgult vähendades.

#### *Märkus:*

Raske neerufunktsiooni häire puhul on propranolooli eritumine vähenenud, mistõttu tuleb teatud juhtudel annust vähendada.

#### *Manustamisviis ja ravi kestus:*

Kaetud tabletid tuleb tervelt alla neelata koos piisava koguse vedelikuga.

Ravi kestus ei ole ajaliselt piiratud.

Pikaajaline ravi propranolooliga tuleb katkestada või lõpetada annuseid järk-järgult vähendades. Ravi järsk lõpetamine võib põhjustada müokardi isheemiat koos stenokardia ägenemisega, müokardiinfarkti või hüpertoonia süvenemist.

#### **4.3 Vastunäidustused**

Ravimit ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus propranolooli, teiste beetablokaatorite või ravimi mõne aine suhtes,
- väljendunud südamepuudulikkus,
- šokk,
- 2. või 3. astme AV blokaad,
- siinussõlme nõrkuse sündroom,
- sinuatriaalne blokaad,
- bradükardia (enne ravi alustamist rahuoleku pulss alla 50 löögi minutis),
- hüpotoonia,
- atsidoos,
- bronhiaalne hüperreaktiivsus (näiteks bronhiaalastma),
- perifeersetes vereringehäirete hilisstaadiumid,
- samaaegne ravi MAO inhibiitoritega (v.a MAO-B inhibiitorid).

Propranoloolravi saavatele patsientidele on verapamiili- või diltiaseemitüüpi kaltsiumiantagonistide või teiste antiarütmikumide (näiteks disopüramiid) intravenoosne manustamine vastunäidustatud (v.a intensiivravis).

#### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Eriti hoolikas arstlik jälgimine on vajalik järgmistel juhtudel:

- 1. astme AV-blokaad.
- Diabeetikud, kelle veresuhkru tase on väga kõikumine (oht raskekujulise hüpoglükeemia tekkeks).
- Pikaajaline dieet ja suur kehaline koormus (oht raskekujulise hüpoglükeemia tekkeks).
- Feokromotsütoomiga (neerupealiste kasvaja) patsiendid; propranolooli võib manustada ainult pärast alfa-adrenoblokaatorite manustamist.
- Maksafunktsiooni häiretega patsiendid (vt lõik 4.2).
- Neerufunktsiooni häiretega patsiendid (vt lõik 4.8 ja 4.2).

Kui patsiendil endal või tema perekonnas esineb psoriaasi, tuleb enne beeta-adrenoblokaatorite kasutamist hoolikalt kaaluda kasu ja riski suhet.

Beeta-adrenoblokaatorid võivad suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ja põhjustada raskeid anafülaktilisi reaktsioone. Seetõttu tuleb teadaolevalt varem esinenud raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral või hüposensibiliseerivat ravi (ettevaatust, rasked anafülaktilised reaktsioonid) saavatel patsientidel kasutada ravimit ainult äärmisel vajadusel.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tuleb arvestada võimalike koostoimetega propranolooli ja järgmiste ravimite vahel:

Propranolooli ja insuliini või suukaudsete diabeediravimite samaaegsel kasutamisel võivad mõlema ravimi toimed tugevneda või pikeneda. Hüpopglükeemia sümptomid (eelkõige tahhükardia ja treemor) esinevad varjatud kujul või nõrgemana. Seetõttu on vajalik reeglipärane veresuhkru taseme kontroll.

Samaaegsel propranolooli, tritsükliliste antidepressantide, barbituraatide ja fenotiasiinide ning samuti nitroglütseriini (glütseroolnitraat), diureetikumide, vasodilataatorite ja teiste vererõhuravimite kasutamisel võib vererõhu langus suurened.

Samaaegsel propranolooli- ja nifedipiinitüüpi kaltsiumikanalite blokaatorite kasutamisel võib vererõhku langetav toime tugevneda ja mõnikord võib tekkida südamepuudulikkus.

Propranolooli ja antiarütmikumide kardiodepressiivsed toimed võivad liituda.

Propranolooli samaaegsel kasutamisel koos verapamiili- või diltiaseemitüüpi kaltsiumiantagonistide või teiste antiarütmikumidega (näiteks disopüramiid) tuleb patsienti hoolikalt jälgida, kuna esineb oht hüpotsiooni ning bradükardia või muude südamerütmihäirete tekkeks.

Märkus:

Verapamiili- ja diltiaseemitüüpi kaltsiumiantagonistide või teiste antiarütmikumide (näiteks disopüramiid) intravenoosne manustamine on propranoloolravi saavatele patsientidele vastunäidustatud (v.a intensiivravis).

Monoamiinioksüdaasi inhibiitoreid (MAO inhibiitoreid) ei tohi kasutada koos propranolooliga, kuna on oht hüpertensiooni tekkeks.

Samaaegsel propranolooli ja südameglükosiidide, alfa-metüül-dopa, guanfatsiini või klonidiini manustamisel võib südamelöögisagedus oluliselt langeda või tekkida südame juhtehäired.

Propranolooli kasutamise ajal klonidiinravi järsk lõpetamine võib põhjustada vereõhu liigset tõusu. Seetõttu võib ravi klonidiiniga lõpetada alles siis, kui propranolooli manustamise lõpetamisest on möödunud mõni päev. Seejärel võib klonidiini järk-järgult ära jätta (vt vastava klonidiinipreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet).

Propranolooli manustamisel koos noradrenaliini või adrenaliiniga võib vererõhk märkimisväärselt tõusta.

Indometatsiin võib vähendada propranolooli vererõhku alandavat toimet.

Propranolooli manustamisel koos narkootiliste ainetega võib vererõhu langus olla suurem. Ravimite negatiivsed inotroopsed toimed võivad liituda.

Perifeersete lihasrelaksantide (nt suksametonium, tubokurariin) põhjustatud neuromuskulaarne blokaad võib beetablokaatorite mõjul tugevneda.

Kui propranolooli manustamist ei saa lõpetada enne üldnarkoosis teostatavaid operatsioone või enne perifeersete lihasrelaksantide kasutamist, tuleb anestezioloogi teavitada propranolooli kasutamisest.

Tsimetidiin tugevdab propranolooli toimet.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

Propranolooli tohib raseduse ajal kasutada ainult hoolikal kasu ja riskide suhte kaalumisel.

Propranolool läbib platsentaarbarjääri ja nabaveenis saavutatakse enam-vähem sama kontsentratsioon kui ema veres. Propranolooli kasutamise kogemused raseduse ajal on ebapiisavad. Paljudel juhtudel on kirjeldatud emakasisest kasvupeetust, enneaegset sünnitustegevust ning vastsündinutel hüpoglükeemiat, bradükardiat ja hingamisdepressiooni. Sünnitustähtaja läheduses propranolooli saanud emade vastsündinuid tuleb seetõttu esimesel 48...72 tunnil hoolikalt jälgida.

Propranolool imendub rinnapiima. Kuigi rinnapiima imendunud toimeaine kogus ei ole tõenäoliselt lapsele ohtlik, tuleb rinnapiimatoidul olevaid lapsi jälgida (vt ka lõik 4.9).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Olenevalt individuaalsest reaktsioonist ravimile võib reaktsioonikiirus muutuda sellises ulatuses, mis mõjutab võimet aktiivselt liikluses osaleda, masinaid käsitseda või kindla toeta töötada. Seda eelkõige ravi alguses, annuste suurendamisel, ravimpreparaatide vahetamisel ja samaaegsel alkoholi tarvitamisel.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Harva võivad tekkida trombotsütopeenia või purpur.

Aeg-ajalt võivad tekkida allergilised nahareaktsioonid (punetus, sügelemine, eksanteem).

Harvadel juhtudel võib kliiniliselt avalduda latentne diabeet või süveneda esinev diabeet. Pikaajalise dieedi või raske kehalise koormuse korral võib samaaegne ravi propranooliga põhjustada hüpotlükeemiat. Hüpotlükeemia nähud võivad olla varjatud (eelkõige tahhükardia ja treemor).

Hüpertüreosiga patsientidel võib sümptomaatiliseks raviks kasutatav propranool maskeerida türeotoksikoosi kliinilisi nähtusid (tahhükardia ja treemor).

Propranooli kasutamise ajal võib esineda rasvade ainevahetuse häireid. Muidu normaalse üldkolesterooli juures on kirjeldatud HDL-kolesteooli vähenemist ja triglütseriidide tõusu.

Üksikjuhtudel võib esineda transaminaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse tõusu seerumis.

Eelkõige ravi alguses võib aeg-ajalt esineda kesknärvisüsteemi häireid nagu väsimus, pearinglus, uimasus, segasus, närvilisus, higistamine, peavalu, unehäired, depressiivne meeleolu, hirmuunenäod või hallutsinatsioonid.

Harva on kirjeldatud suukuivust, konjunktiviiti või pisaravedeliku produktsiooni vähenemist (tähteldatud kontaktläätsede kandmisel), üksikjuhtudel on kirjeldatud nägemishäireid või keratokonjunktiviiti.

Ravi propranooliga võib aeg-ajalt põhjustada olulist vererõhu langust, bradükardiat, minestust, südamepekslemist, atrioventrikulaarseid ülejuhtehäireid või südamepuudulikkuse süvenemist. Üksikjuhtudel võivad stenokardiaga patsientidel ägeneda haigushood.

Aeg-ajalt võivad tekkida paresteesiad ja külmatunne jäsemetes, harva ka lihastenõrkus ja -krambid. Aeg-ajalt on perifeersete vereringehäiretega (sh Raynaud' sündroom) patsientidel tähteldatud haigusnähtude ägenemist.

Seoses õhuvoolu takistuse võimaliku suurenemisega hingamisteedes võib bronhospasmile kalduvatel patsientidel tekkida õhupuudus (eelkõige obstruktiivsete kopsuhaiguste puhul).

Aeg-ajalt võib esineda mööduvaid seedetraktihäireid (iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus).

Pikaajalise ravi ajal propranooliga võib üksikjuhtudel tekkida artropaatia (mono- või polüartriit).

Raske neerufunktsiooni häire korral on üksikjuhtudel propranoolravi ajal esinenud neerufunktsiooni halvenemist. Propranooli võib kasutada ainult juhul, kui jälgitakse neerufunktsiooni.

Ka on üksikjuhtudel tähteldatud libiido- ja potentsihäireid.

#### Erimärkused

Kuna teiste beetablokaatorite kasutamisel on esinenud rasket maksakahjustust, tuleb regulaarselt kontrollida maksafunktsiooni näitajaid.

Beetablokaatorid võivad üksikjuhtudel vallandada psoriaasi, samuti võivad psoriaasi sümptomid ägeneda või tekkida psoriasiformne eksanteem.

Beetablokaatorid võivad suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ja põhjustada raskeid anafülaktilisi reaktsioone. Seetõttu tuleb teadaolevalt varem esinenud raskete ülitundlikkusreaktsioonide korral või hüposensibiliseerivat ravi (ettevaatust, rasked anafülaktilised reaktsioonid) saavatel patsientidel kasutada ravimit ainult äärmisel vajadusel.

#### **4.9 Üleannustamine**

##### **a) Mürgistusnähud**

Kliiniline pilt sõltub mürgistuse raskusastmest, avaldudes peamiselt südameveresoonekonna ja kesknärvisüsteemi sümptomitena. Üleannustamine võib põhjustada rasket hüpotooniat, bradükardiat kuni südameseiskuseni, südamepuudulikkust ja kardiogeenset šokki.

Lisaks võivad tekkida hingamishäired, bronhospasm, oksendamine, teadvushäired ja vahetevahel ka generaliseerunud krampihood.

##### **b) Ravi üleannustamise korral**

Üleannustamise või eluohtliku südamelöögisageduse ja/või vererõhu languse korral tuleb ravi propranooliga katkestada.

Lisaks mürgistuse esmasele üldisele ravile tuleb intensiivravi tingimustes jälgida elulisi näitajaid ja neid vajadusel korrigeerida. Kasutada võib järgnevat ravi:

- atropiin: 0.5...2,0 mg intravenoosse boolussüstena
- glükagoon: algannusena 1...10 mg intravenoosselt ja sellele järgnevalt 2...2,5 mg/t püsiinfusioonina

Sümpatomimeetikume tuleb manustada kehakaalust ja ravimi toimest lähtuvalt: dopamiin, dobutamiin, isoprenaliin, orsiprenaliin ja adrenaliin.

Ravile allumatu bradükardia puhul tuleb asetada ajutine südamestimulaator.

Bronhospasmi korral võib manustada aerosoolina  $\beta_2$ -sümpatomimeetikume (ebapiisava toime korral ka intravenoosselt) või intravenoosselt aminofülliniini.

Generaliseerunud krampihooegade puhul tuleks aeglaselt manustada diasepaami.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: beetablokaatorid, ATC-kood: C07AA05

Propranoolvesinikkloriid on lipofiilne mittekardioselektiivne beeta-retseptorite blokaator, millel on membraane stabiliseeriv toime ilma samaaegse sisemise sümpatomimeetilise aktiivsusega (ISA). Propranoolvesinikkloriid inhibeerib nii  $\beta_1$ - kui ka  $\beta_2$ -retseptoreid.

Toimeaine vähendab sümpatotoonusest sõltuvalt südame löögisagedust ja kontraktiilsust, AV ülejuhte kiirust ja plasma reniini aktiivsust. Propranoolvesinikkloriid võib seoses  $\beta_2$ -retseptorite pärssimisega suurendada silelihaste toonust.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Propranoolvesinikkloriidi suukaudse manustamise järgselt imendub seedetraktist üle 90%.

Propranoloolvesinikkloriid läbib maksas ulatusliku esmasainevahetuse. Absoluutne süsteemne biosaadavus on ligikaudu 30%. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1...2 tunniga. Jaotusruumala on 3,6 l/kg.

Ka üks propranoloolvesinikkloriidi maksas tekkinud metaboliit (4-hüdroksüpropranolool) omab beetablokeerivat toimet. Kontsentratsioon plasmas ja poolväärtusaeg on siiski väikesed.

Propranoloolvesinikkloriid ja selle metaboliidid erituvad üle 90% ulatuses neerude kaudu, <1% manustatud annusest eritub muutumatul kujul.

Propranoloolvesinikkloriidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on normaalse neerufunktsiooni puhul 3...4 tundi.

Oluliselt langenud maksafunktsiooni korral tuleb ainevahetuse aeglustumise tõttu arvestada propranoloolvesinikkloriidi toime pikenemisega, seda eelkõige samaaegse neerufunktsiooni häire korral.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### *Äge toksilisus*

Vt lõik 4.9.

#### *Krooniline toksilisus*

Kroonilise toksilisuse uuringutes hiirtega ei ole toksilisi kõrvaltoimeid ilmnenud.

#### *Mutageensus ja kartsinogeensus*

*In vitro* ja *in vivo* uuringutest ei ole saadud viiteid olulistele mutageensetele mõjudele. Hiirtel ja rottidel läbiviidud pikaajalistes uuringutes ei ole ravimil täheldatud kantserogeenset toimet.

#### *Reproduktsoonitoksilisus*

Propranolooli embrüotoksilisust uuriti kahel loomaliigil (hiired ja rotid). Suurte annuste juures täheldati ravimit manustatud emasloomadel äärmiselt väikseid looteid. Kummagi loomaliigi puhul ei ole saadud viiteid propranolooli teratogeense toime kohta.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Maisitärklis, mikrokristalne tselluloos, kopovidoon, talk, kõrgdispersne ränidioksiid, magneesium(-stearaat, -palmitaat, -oleaat), polü[butüülmetakrülaad-ko-(2-dimetüülaminometüül)metakrülaad-ko-metüülmetakrülaad] (1:2:1), makrogool, must kinoliingeel (E104), titaandioksiid (E171).

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Pakend 50 õhukese polümeerikattega tabletiga.  
Pakend 100 õhukese polümeerikattega tabletiga.

#### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Saksamaa

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

049894

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

18.01.1994/22.08.2008

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2008