SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propranolol HCl Accord 10 mg, filmomhulde tabletten
Propranolol HCl Accord 40 mg, filmomhulde tabletten
Propranolol HCl Accord 80 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Propranolol HCl Accord 10 mg filmomhulde tabletten.
Elke tablet bevat 10 mg propranololhydrochloride.
Bevat ook 33,40 mg lactosemonohydraat.

Propranolol HCl Accord 40 mg filmomhulde tabletten.
Elke tablet bevat 40 mg propranololhydrochloride.
Bevat ook 133,60 mg lactosemonohydraat.

Propranolol HCl Accord 80 mg filmomhulde tabletten.
Elke tablet bevat 80 mg propranololhydrochloride.
Bevat ook 267,20 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

10 mg: Witte tot vaalwitte ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk ‘AI’ op de ene kant, en een breukstreep op de andere kant.
N.B.: De tablet heeft een diameter van 5,5 mm

40 mg: Witte tot vaalwitte ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk ‘AL’ op de ene kant, en een breukstreep op de andere kant.
N.B.: De tablet heeft een diameter van 9,0 mm

80 mg: Witte tot vaalwitte ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk ‘AM’ op de ene kant, en een breukstreep op de andere kant.
N.B.: De tablet heeft een diameter van 11,5 mm

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Angina pectoris.
- Hypertensie.
- Profylactische behandeling op lange termijn na een acuut myocardinfarct.
- Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.
- Essentiële tremor.
- Supraventriculaire hartaritmieën.
- Ventriculaire hartaritmieën.
- Hyperthyreoïdie en thyrotoxicose
- Feochromocytoom (met een alfablokker).
- Migraine.
- Profylaxe van bloedingen in het bovenste gedeelte van het gastro-intestinale stelsel bij patiënten met portale hypertensie en varices ter hoogte van de oesofagus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen:

Hypertensie

De aanvangsdosering bedraagt twee- à driemaal per dag 40 mg. De dosering kan worden verhoogd met 80 mg per dag in wekelijkse intervallen, op geleide van de respons. De gebruikelijke dosering is 160 – 320 mg per dag. Een verdere verlaging van de bloeddruk wordt bereikt wanneer tegelijkertijd diuretica en/of perifere vasodilatoren worden gegeven.

Angina, migraine en essentiële tremor
De aanvangsdosering bedraagt twee- à driemaal per dag 40 mg, die in wekelijkse intervallen met dezelfde hoeveelheid wordt verhoogd, op geleide van de respons. Bij migraine wordt doorgaans een adequate respons bereikt bij een doseringsbereik van 80-160 mg/dag en bij angina en essentiële tremor bij een doseringsbereik van 120-240 mg/dag.

Aritmieën, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie en thyrotoxicose
Bij een doseringsbereik van 10-40 mg drie tot viermaal per dag wordt doorgaans de vereiste respons bereikt.

Na een myocardinfarct
De behandeling dient te worden gestart binnen 5 tot 21 dagen na een myocardinfarct, met een aanvangsdosering van viermaal per dag 40 mg gedurende twee tot drie dagen. Om de therapietrouw te verbeteren, mag de totale dagdosering daarna worden gegeven als 80 mg tweemaal per dag.

Hyperthyreoïdie
De dosering wordt aangepast op geleide van de klinische respons.

Portale hypertensie
De dosering dient te worden getitreerd zodat er een reductie van 25% van de hartfrequentie bij rust wordt bereikt. De aanvangsdosering bedraagt tweemaal per dag 40 mg en wordt verhoogd tot 80 mg tweemaal per dag, afhankelijk van de respons van de hartfrequentie. Zo nodig kan de dosering in stappen worden verhoogd tot maximaal 160 mg tweemaal per dag.

Feochromocytoom
(Alleen in combinatie met een alfareceptorblokker).

Pre-operatief: de aanbevolen dosering is 60 mg/dag gedurende 3 dagen. Niet-operabele maligne gevallen: 30 mg/dag.

Verminderde leverfunctie:
De biologische beschikbaarheid van propranolol kan hoger zijn bij patiënten met verminderde leverfunctie; daarom kan het nodig zijn om de dosis aan te passen. Bij patiënten met een ernstige leveraandoening (bv. cirrose) wordt een lage aanvangsdosering aanbevolen (niet meer dan 20 mg driemaal per dag), waarbij de respons op de behandeling nauwgezet in de gaten dient te worden gehouden (zoals het effect op de hartfrequentie).

Verminderde nierfunctie:
De bloedconcentraties van propranolol kunnen hoger zijn bij patiënten met significant verminderde nierfunctie en hemodialyse. Voorzichtigheid is geboden bij het starten van de behandeling en de selectie van de aanvangsdosering.

Net als met andere bèta-adrenoreceptorblokkers het geval is, mag de behandeling niet plotseling worden gestaakt. De dosering moet over een periode van 7 tot 14 dagen geleidelijk worden afgebouwd. Ofwel een equivalente dosis van een andere bèta-adrenoreceptorblokker kan gegeven worden ter vervanging, ofwel het stopzetten van de behandeling met propranolol dient geleidelijk te gebeuren. Patiënten moeten tijdens het stopzetten van de behandeling worden gemonitord, dit geldt vooral voor patiënten met ischemische hartaandoeningen. Voor elke patiënt moeten de voor- en nadelen van het stoppen van de behandeling individueel worden bepaald.

Ouderen:
De gegevens over het verband tussen het gehalte van geneesmiddelen in het bloed en de leeftijd zijn tegenstrijdig. Bij ouderen dient propranolol met voorzichtigheid te worden gebruikt. Aanbevolen wordt om de behandeling met de laagste dosering te beginnen. De optimale dosering dient individueel te worden bepaald op geleide van de klinische response.

Pediatrische patiënten

Migraine
Oraal: jonger dan 12 jaar: 20 mg twee- tot driemaal daags. Kinderen van 12 jaar en ouder: de dosering voor volwassenen.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Decompensatio cordis die niet voldoende onder controle is.
- “Sick sinus”-syndroom / SA-blok.
- Bronchospasmen of asthma bronchiale in de anamnese, chronische obstructieve longaandoeningen.*
- Metabole acidose.
- Tweede- en derdegraads hartblok.
- Patiënten die het risico lopen op hypoglykemie, b.v. door langdurig vasten of een te lage voedselreserve in het lichaam.

- Cardiogene shock.
- Onbehandeld feochromocytoom.
- Ernstige bradycardie.
- Ernstige hypotensie.
- Ernstig perifeer arterieel vaatlijden.
- Prinzmetal-angina-pectoris.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net zoals bij andere bètablokkers het geval is:

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

- Propranolol mag niet worden gebruikt in combinatie met calciumkanaalblokkers met negatief inotrope effecten (bv. verapamil, diltiazem), omdat het deze effecten kan versterken, met name bij patiënten met verminderde ventrikelfunctie en/of gestoorde SA- of AV-geleiding. Dit kan leiden tot ernstige hypotensie, bradycardie en hartfalen. Noch de bètablokker, noch de calciumkanaalblokker mag intraveneus worden toegediend binnen 48 uur na stopzetting van het andere geneesmiddel.

- Hoewel gecontra-indiceerd bij ernstig perifeer arterieel vaatlijden (zie rubriek 4.3), kan propranolol eveneens minder ernstige gevallen van perifeer arterieel vaatlijden verergeren.

- Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd moet voorzichtigheid worden betracht bij toediening aan patiënten met eerstegraads hartblok.

- Propranolol kan de tekenen en symptomen van hypoglykemie (met name tachycardie) onderdrukken of veranderen. Propranolol veroorzaakt in zeldzame gevallen hypoglykemie, zelfs bij niet-diabetici, bijvoorbeeld neonaten, zuigelingen, kinderen, ouderen, hemodialysepatiënten, patiënten met chronische leverziekte en patiënten die een overdosis hebben gehad. Bij enkele patiënten heeft ernstige hypoglykemie geassocieerd met propranolol zelden geleid tot convulsies en/of coma.
- Voorzichtigheid is geboden bij diabetische patiënten die gelijktijdig propranolol en een hypoglykemische therapie krijgen. Propranolol kan de hypoglykemische respons op insuline verlengen (zie rubriek 4.3).

- Propranolol kan de tekenen van thyrotoxicose maskeren.

- Propranolol mag niet worden gebruikt bij patiënten met onbehandeld feochromocytoom. Bij patiënten met feochromocytoom mag echter wel gelijktijdig een alfablokker worden toegediend.

- Door de farmacologische werking van propranolol verlaagt de hartfrequentie. In zeldzame gevallen kan een patiënt symptomen krijgen die toe te schrijven zijn aan een trage hartslag. In deze gevallen kan de dosis worden verlaagd.

- Propranolol kan een ernstigere reactie uitlokken op een aantal allergenen als het wordt toegediend aan patiënten die in het verleden anafylactische reacties hebben gehad op

verschillende allergenen. Deze patiënten kunnen ongevoelig zijn voor de dosis adrenaline die gewoonlijk wordt gegeven om allergische reacties te behandelen.

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

Indien wordt besloten om bij de voorbereiding op een operatieve ingreep de bèta-blokkade te onderbreken, dient de therapie minstens 48 uur voor de ingreep gestaakt te worden. De risico/batenverhouding van stopzetting van bètablokkade moet individueel worden bepaald. ls een algemene verdoving wordt uitgevoerd bij patiënten die een behandeling met bètablokkers krijgen, moet worden gekozen voor een verdovingsmiddel met zo weinig mogelijk negatief inotroop effect.

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

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

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

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

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

Het gebruik van propranolol als secundaire profylaxe tegen slokdarmvariceale bloedingen mag alleen worden uitgevoerd op of onder toezicht van gespecialiseerde afdelingen die bekend zijn met de toediening en de mogelijke risico's bij deze patiëntengroep (onttrekkingsbloeding, verslechtering van de leverfunctie door beperking van de bloedtoevoer naar de lever), moeilijke reanimatie vanwege de bètareceptorblokkade).

Bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van psoriasis mag propranolol alleen worden voorgeschreven na een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Het gebruik van propranolol bij kinderen met hartritmestoornissen is mogelijk, maar de individuele dosering moet bijzonder zorgvuldig worden bepaald door de dosis geleidelijk te verhogen.

Propranolol vermindert de traanproductie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die contactlenzen dragen.

Beïnvloeding van laboratoriumtests:
Er is gemeld dat propranolol invloed heeft op de schatting van het serumbilirubine aan de hand van de diazomethode, alsmede op de bepaling van catecholaminen met methodes op basis van fluorescentie.

Lactose:
Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen zoals galactose-intolerantie, personen met totale-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen deze medicatie niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen combinaties:

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

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

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

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

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

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

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

MAO-remmers:

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

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

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

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

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

Niet steroïde anti-inflammatoire / antireumamiddelen (NSAID's):
Anti-inflammatoire middelen van het type NSAID werken het antihypertensieve effect van bètablokkers tegen. Dit is voornamelijk met indomethacine onderzocht. In een onderzoek met diclofenac kon een dergelijke interactie niet worden gedetecteerd. Gegevens voor COX-2-remmers ontbreken.

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

Alcohol:
Gelijktijdig gebruik met alcohol kan de plasmaspiegels van propranolol verhogen.

Anesthetica:
Gelijktijdig gebruik van bèta-adrenerge antagonisten en anesthetica kan reflex-tachycardie verzwakken en het risico op hypotensie vergroten (zie rubriek 4.4). Als algemene regel geldt dat plotselinge staking van de behandeling met een bètablokker dient te worden vermeden. De anesthesist dient geïnformeerd te worden indien de patiënt met bèta-adrenerge antagonisten wordt behandeld. Anesthetica die myocarddepressie veroorzaken, kunnen het best worden vermeden.

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

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

Centraalwerkende antihypertensiva (clonidine, moxonidine, methyldopa):
Gelijktijdig gebruik van centraal werkende antihypertensiva kan hartfalen verergeren door verlaging van de centrale sympathische tonus (verlaging van de hartfrequentie en het hartminuutvolume,

vaatverwijding). Bij abrupt staken, vooral indien voorafgaand aan onderbreking van het gebruik van bètablokkers, kan een verhoogd risico op reboundhypertensie ontstaan.
Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend, moet de behandeling met de bètablokker verschillende dagen vóór het stopzetten van clonidine worden gestaakt. Als clonidine wordt vervangen door een bètablokker, moet de clonidinebehandeling worden gestaakt en daarna verschillende dagen worden gewacht met de introductie van de bètablokker.

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

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

Calciumkanaalblokkers van het dihydropyridinetype, bv nifedipine:
Gelijktijdig gebruik kan het risico op hypotensie vergroten en in gevallen van latente hartinsufficiëntie kan hartfalen ontstaan.

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

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

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

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

Insuline en orale anti-diabetica:
Gelijktijdig gebruik kan bepaalde symptomen van hypoglykemie maskeren (palpitaties, tachycardie). Propranolol kan de hypoglykemische respons op insuline verlengen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:
Zoals bij elk geneesmiddel het geval is mag propranolol niet worden gegeven tijdens de zwangerschap

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

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

Vruchtbaarheid: Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Systeem/ orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aan-doeningen			trombocytopenie	Leukopenie, agranulocytose, voorbijgaande eosinofilie	
Immuun-systeemaan-doeningen			angio-oedeem		

Voedings- en stof-wisselings-stoornissen				Hypoglykemie is gemeld bij ouderen, dialysepatiënten, patiënten die gelijktijdig worden behandeld met antidiabetica, patiënten die langdurig vasten, patiënten met chronische leveraandoeningen, verergering van diabetes, verlaging in HDL cholesterol, verhoging in triglycerides.	
Psychische stoornissen					depressie
Zenuw-stelselaan-doeningen	slaapstoornissen, nachtmerries; vooral aan het begin van de behandeling: verwardheid	myasthenia gravis-achtig syndroom	hallucinaties, psychosen (na abrupte stopzetting), stemmingswisselingen, paresthesie.	verergering van myasthenia gravis, nervositeit, hoofdpijn, depressieve stemmingen	
Oogaan-doeningen			droge ogen, visusstoornissen	conjunctivitis	
Hartaan-doeningen	bradycardie, orthostatische hypotensie, syncoe, palpitaties, AV-geleidingsstoornissen,				

	verergering van hartfalen				
Bloedvat-aandoeningen	koude extremiteiten, syndroom van Raynaud		verergering van claudicatio intermittens		
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Kortademig-heid		Bronchospasme en dyspneu kan voorkomen bij patiënten met asthma bronchiale of een voorgeschiedenis van astmatische klachten, soms met fatale afloop		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		spijsverterings stoornissen zoals misselijkheid, braken, diarree of obstipatie	droge mond		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	allergische huidreacties (erytheem, pruritus, exantheem), haaruitval		non-trombocytopene purpura, alopecia, psoriasiforme huidreacties (zelfs jaren later), verergering van psoriasis	Er zijn uitzonderlijke gevallen van hyperhidrose gemeld	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				pijnlijke proximale myopathie, spierkrampen; bij langdurige therapie: artropathie	
Nier- en urineweg-aandoeningen				achteruitgang van de nierfunctie bij ernstige nierinsufficiënti e	

Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen				libido- en erectiestoornissen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vermoeidheid en/of traagheid (meestal voorbijgaand)		duizeligheid		
Onderzoeken			Er is een verhoging in ANA (antinucleaire antilichamen) waargenomen. De klinische relevantie hiervan is echter niet duidelijk	Verhoogd gehalte van transaminasen (GOT, GPT) in het serum	

Pediatrische patiënten

Systeem/ orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Voedings- en stof-wisselings-stoornissen				hypoglykemie bij neonaten, zuigelingen en kinderen	toevallen als gevolg van hypoglykemie

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

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

4.9 Overdosering

Toxiciteit:

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

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

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

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

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

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

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

Voor ernstige hypotensie, hartfalen of cardiogene shock dient 10 minuten lang een i.v. bolus van 5-10 mg glucagon bij volwassenen (50-150 microgram/kg bij kinderen) te worden toegediend om de kans op braken te verminderen, gevolgd door een infusie van 1-5 mg/uur (50 microgram/kg/uur voor kinderen) te worden getitreerd op geleide van de klinische respons. Als er geen glucagon beschikbaar is of in het geval van ernstige bradycardie en hypotensie die niet verbetert na toediening van glucagon, kan het bètablokkerende effect worden tegengegaan door middel van langzame intraveneuze toediening van isoprenalinehydrochloride, dopamine of noradrenaline.
In geval van ernstige hypotensie kan aanvullende inotrope ondersteuning met een bèta-agonist nodig zijn, bv. dobutamine 2,5-40 microgram/kg/min (volwassenen en kinderen). Het is waarschijnlijk dat deze doses niet adequaat zijn om de cardiale effecten van bètablokkade ongedaan te maken als er een grote overdosis is ingenomen. De dosis dobutamine moet derhalve zo nodig worden verhoogd om de gewenste respons te bereiken, al naar gelang de klinische toestand van de patiënt.

2,5-5 mg verstoven salbutamol dient te worden toegediend voor de behandeling van bronchospasmen. Intraveneus aminofylline kan helpen in ernstige gevallen (5 mg/kg gedurende 30 minuten, gevolgd door een infuus van 0,5-1 mg/kg/uur). Geef de oplaaddosis van 5 mg/kg niet als de patiënt oraal theofylline of aminofylline neemt.
Cardiale pacing met steeds hogere hartfrequentie kan ook effectief zijn, maar hypotensie als gevolg van myocarddepressie wordt daardoor niet altijd gecorrigeerd.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-selectieve bètablokkers. ATC-code: C07AA05

Propranolol blokkeert zowel de bèta-1- als de bèta-2-adrenerge receptoren. Het heeft geen agonistisch effect op de bèta-adrenoreceptor, maar het heeft een membraanstabiliserend effect bij concentraties hoger dan 1-3 mg/liter, hoewel dergelijke concentraties bij orale behandeling zelden worden bereikt.

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

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

Propranolol is een racemisch mengsel. De werkzame vorm is de S (-) isomeer van propranolol. Het is onwaarschijnlijk dat eventuele additionele aanvullende eigenschappen van R (+) propranolol in vergelijking met het racemische mengsel andere therapeutische effecten geven, met uitzondering van remming van de omzetting van thyroxine in trijoodthyronine.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van propranolol is de plasmahalfwaardetijd ongeveer 2 uur en is de verhouding van metabolieten tot het oorspronkelijke geneesmiddel in het bloed lager dan na orale toediening. Na intraveneuze toediening is met name 4-hydroxypropranolol niet aanwezig. Propranolol wordt volledig geabsorbeerd na orale toediening en de plasmapiekconcentraties worden bereikt na 1 à 2 uur na toediening bij nuchtere patiënten. Tot circa 90 % van de orale dosis wordt in de lever geëlimineerd, met een eliminatiehalfwaardetijd van 3 tot 6 uur. Propranolol wordt uitgebreid en snel gedistribueerd door het lichaam, met de hoogste concentraties in longen, lever, nieren, hersenen en hart. Propranolol heeft een hoge binding aan serumeiwitten (80-95%).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal gevaar voor mensen, op basis van conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit van herhaalde doses, lokale tolerantie, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor de voortplanting.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

maïszetmeel
lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose (E460)
magnesiumstearaat
Samenstelling van de filmomhulling:
hypromellose (E464)
microkristallijne cellulose (E460)
geacetyleerde monoglyceriden en diglyceriden
titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVdC/Alu blisterverpakking in verpakkingen à 25, 28, 30, 50, 56, 60, 100 en 250 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

10 mg: RVG 55387

40 mg: RVG 55388
80 mg: RVG 55880

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
10 mg: 9 juli 1981
40 mg: 9 april 1981
80 mg: 12 juli 1983
10, 40 en 80 mg: Datum van laatste verlenging: 26 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 4.8: 12 april 2025