

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INDERAL 10 mg, filmomhulde tablet

INDERAL 40 mg, filmomhulde tablet

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### **INDERAL 10 mg, filmomhulde tablet**

Elke tablet bevat 10 mg propranolol hydrochloride.

### **INDERAL 40 mg, filmomhulde tablet**

Elke tablet bevat 40 mg propranolol hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

INDERAL 10 mg

Elke tablet bevat 79,0 mg lactose.

INDERAL 40 mg

Elke tablet bevat 147,4 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van hypertensie.
- Onderhoudsbehandeling van angina pectoris, INDERAL is niet geschikt voor de onmiddellijke behandeling van een acute crisis.
- Behandeling van vooral supraventriculaire vormen van hartaritmieën.
- Behandeling van hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.
- Profylactische behandeling op lange termijn na een acuut myocard infarct.
- Behandeling van tremor simplex wanneer de klassieke therapieën zonder resultaat blijven.
- Behandeling van palpitaties bij angst.
- Hulpmiddel bij behandeling van thyreotoxicosis en thyreotoxische crisissen.
- Hulpmiddel bij de tijdelijke behandeling van feochromocytoom.
- Profylaxis van migraine bij patiënten met vier of meer aanvallen per maand.
- Primaire en secundaire preventie van bloedingen in het bovenste gedeelte van het gastro-intestinaal stelsel bij patiënten met portale hypertensie en matige tot ernstige varices ter hoogte van de oesophagus.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### **Opmerkingen:**

- INDERAL-tabletten dienen bij voorkeur voor de maaltijden ingenomen te worden.
- Voldoende  $\beta$ -blokkering kan echter niet op de rustpols geëvalueerd worden, doch enkel op de inspanningspols.
- Een behandeling met  $\beta$ -blokkers mag niet plotseling worden gestaakt bij patiënten met ischemische hartziekten om te vermijden dat ernstige angor, infarct of ventrikelfibrillatie optreden.
- In geval van ernstige nierinsufficiëntie kan het eventueel noodzakelijk zijn de dosis te verminderen.

- Er bestaan tegenstrijdige berichten over de relatie tussen bloedplasmawaarden en de leeftijd. Voor bejaarden moet de optimale dosis bepaald worden in functie van de klinische respons.

## **VOLWASSENEN**

### **Hypertensie**

De startdosis bedraagt 40 mg, 2 tot 3 keer per dag, verhoogd met dezelfde hoeveelheid met tussenperioden van één week, afhankelijk van de reactie van de patiënt. De effectieve dosis ligt meestal tussen 120 en 320 mg per dag. Een verdere verlaging van de bloeddruk wordt bekomen wanneer diuretica en/of andere antihypertensiva worden gegeven samen met propranolol (INDERAL).

### **Angina pectoris**

20 mg, 4 keer daags, geleidelijk op te voeren tot 40 mg, 4 keer daags.

Verdere verhogingen tot een totale dosis van 240 mg per dag, of meer, kunnen nodig zijn om een optimale reactie te verkrijgen. Meestal zijn 2 toedieningen per dag noodzakelijk.

### **Hartaritmieën, angsttachycardie, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie en thyreotoxicosis**

De meeste patiënten reageren op een dosering tussen 10 en 40 mg, 3 tot 4 keer per dag.

### **Secundaire profylaxis na myocardinfarct**

De gebruikelijke dosis bedraagt 160 mg. De behandeling wordt gestart tussen de 5de en de 21ste dag na het infarct. De aanvangsdosis is 3 tot 4 maal daags 40 mg gedurende 2 tot 3 dagen. Daarna mag een totale dagdosis van 160 mg toegediend worden.

Afhankelijk van de klinische werkzaamheid en tolerantie kan de dagdosis opgedreven worden tot 180 tot 240 mg, te verdelen over verscheidene giften. Het therapeutisch nut is maximaal gedurende het eerste jaar van behandeling.

### **Tremor simplex**

De startdosis bedraagt 40 mg, 2 tot 3 keer per dag, verhoogd met dezelfde hoeveelheid met tussenperioden van 1 week, afhankelijk van de reactie van de patiënt. De effectieve dosis bedraagt meestal 80-160 mg per dag.

### **Feochromocytoom**

Propranolol (INDERAL) steeds toedienen in combinatie met een  $\alpha$ -receptor-antagonist.

In pre-operatieve gevallen wordt 60 mg daags gedurende 3 dagen aanbevolen. In maligne inoperabele gevallen: 30 mg daags.

### **Migraine**

De startdosis bedraagt 40 mg, 2 tot 3 keer per dag.

De patiënt reageert meestal op 80-160 mg per dag.

Gewoonlijk treedt een verbetering op binnen 4 tot 8 weken.

Indien er binnen de 12 weken geen reactie wordt waargenomen, moet de behandeling gradueel stopgezet worden.

### **Bloedingen in het bovenste gedeelte van het gastro-intestinaal stelsel**

De dosis dient getitreerd te worden tot een afname met 25 % van de hartfrequentie bij rust bereikt wordt. De behandeling mag gestart worden met een dosering van 20 mg 2 maal per dag, welke dan verder verhoogd wordt tot 40 mg 2 maal per dag en tot 80 mg 2 maal per dag afhankelijk van de respons.

Indien nodig mag de dosis verder opgedreven worden tot 160 mg 2 maal per dag.

## **PEDIATRISCHE PATIENTEN**

### **Migraine**

Onder de 12 jaar: de startdosis bedraagt 20 mg, 2 tot 3 keer per dag. De patiënt reageert meestal op 40-80 mg per dag.

Boven de 12 jaar: de zelfde dosis als volwassenen, hetzij 40 mg, 2 tot 3 keer per dag als startdosis. De patiënt reageert meestal op 80-160 mg per dag.

### **Hartritmestoornissen**

De dosering dient per persoon te worden afgestemd. De volgende aanbeveling dient slechts als richtlijn: Kinderen en adolescenten: 0,25 - 0,5 mg/kg, 3 tot 4 maal daags, afhankelijk van hoe men reageert op de geneesmiddel. Maximaal 1 mg/kg viermaal daags. De dagelijkse dosis mag de 160 mg niet overschrijden.

Wegens gebrek aan actuele gegevens bij kinderen, kunnen voor de overige indicaties geen exacte doses vooropgesteld worden.

### Nier- en leverinsufficiëntie

Daar de halfwaardetijd verlengd kan worden bij patiënten, door een significante nier of leveraandoening, moet voorzichtigheid geboden worden bij het starten van de behandeling en de selectie van de initiële dosis.

## **4.3 Contra-indicaties**

Zoals alle niet-selectieve  $\beta$ -blokkers mag propranolol (INDERAL) niet gebruikt worden:

- overgevoeligheid voor propranolol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bij hartblok van de tweede of derde graad
- bij voorgeschiedenis van bronchiaal astma of bronchospasmen. Bronchospasmen kunnen gewoonlijk ongedaan gemaakt worden door bronchodilatoren van het  $\beta_2$ -mimetica type, zoals salbutamol. Hoge doses van deze bronchodilatator kunnen nodig zijn om de door propranolol geïnduceerde  $\beta$ -blokkade uit te schakelen. De dosis dient getitreerd te worden volgens de klinische respons; zowel intraveneuze toediening als toediening via inhalatie moeten in beschouwing genomen worden, evenals het intraveneus gebruik van aminofylline en/of het gebruik van ipatropium (via aërosol). Er werd eveneens gerapporteerd dat glucagon (1 tot 2 mg intraveneus toegediend) een bronchodilaterend effect veroorzaakte bij astmapatiënten. In ernstige gevallen kan kunstmatige beademing of ventilatie met zuurstof noodzakelijk zijn.
- na langdurig vasten
- bij metabole acidosis (e.g. bij diabetes)
- sinusale bradycardie (hartfrequentie lager dan 45 slagen per minuut) – “sick sinus” syndrome
- propranolol mag omwille van het negatief inotropo effect niet gebruikt worden bij patiënten met een onbehandelde hartinsufficiëntie, doch kan wel worden aangewend van zodra de insufficiëntie onder controle werd gebracht
- cardiogene shock
- ernstig perifeer vaatlijden
- hypotensie
- feochromocytoom, dat niet behandeld wordt met een alfa-blokker
- Prinzmetal angor

INDERAL mag niet gebruikt worden bij patiënten die vatbaar zijn voor hypoglycaemie, namelijk patiënten na langdurig vasten of bij patiënten met beperkte regelende reserves.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Volgende voorzorgen gelden zowel voor INDERAL, als voor andere  $\beta$ -blokkers.

### **Hartinsufficiëntie**

Hoewel tegenaangewezen bij patiënten met ongecontroleerde hartinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties), mag propranolol (INDERAL) gebruikt worden bij patiënten bij wie de hartinsufficiëntie onder controle gebracht werd.

Men moet opletten bij patiënten met een beperkte hartreserve.

Mocht congestieve hartinsufficiëntie optreden gedurende de behandeling met propranolol (INDERAL), dan kan die tijdelijk gestopt worden, tot de insufficiëntie onder controle is.

### **Perifeer vaatlijden**

Hoewel tegenaangewezen bij ernstig perifeer vaatlijden (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties), kan eveneens verergering optreden in geval van minder ernstige gevallen van perifeer vaatlijden. Patiënten met Raynaud-syndroom en andere vormen van perifeer vaatlijden vereisen aldus bijzondere aandacht tijdens een behandeling met  $\beta$ -blokkers.

### **Atrioventriculair blok**

Omwille van het negatief effect op de geleidingstijd, moet men uiterst voorzichtig zijn bij patiënten met een eerstegraads atrioventriculair blok.

### **Diabetes**

$\beta$ -blokkers kunnen de symptomen van hypoglycaemie maskeren (vnl. tachycardie). Propranolol veroorzaakt occasioneel hypoglycaemie, zelfs bij niet-diabetici, bv. neonati, zuigelingen, kinderen, oudere patiënten, hemodialyse-patiënten of patiënten met chronische leverziekte en in geval van overdosering. In zeldzame, geïsoleerde gevallen leidde ernstige hypoglycaemie geassocieerd met propranolol tot convulsies en/of coma. Oplettenheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van propranolol met een hypoglycemische therapie bij diabetes patiënten.

Propranolol kan de hypoglycemische respons op insuline verlengen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

### **Thyreotoxicosis**

De symptomen van thyreotoxicosis kunnen gemaskeerd worden.

Hartdecompensatie te wijten aan thyreotoxicosis kan reageren op propranolol (INDERAL) alleen, maar wanneer tegelijkertijd andere ongunstige factoren inwerken, moet men de contractiliteit van het myocard onderhouden en de decompensatiesymptomen controleren met digitalis en diuretica.

### **Hartslag**

Een van de farmacologische effecten is een reductie van het hartritme : wanneer de hartslag daalt beneden 55 slagen per minuut, mag de dosis normaliter niet meer verhoogd worden.

Een daling tot 45 slagen per minuut of minder is een aanwijzing om de dosis te verlagen.

Bij gebruik van conventionele INDERAL tabletten waarvan de inname over gans de dag gespreid wordt, kan de dosis gemakkelijk verminderd worden, zonodig met gelijktijdige introductie van een vervangende therapie.

### **Allergie**

Toegediend aan patiënten met een historiek van anafylactische reacties op verschillende allergenen, kunnen  $\beta$ -blokkers een ernstigere reactie uitlokken op deze allergenen.

Het is mogelijk dat deze patiënten niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline om dergelijke allergische reacties te behandelen.

### **Anesthesie**

De anesthesist dient op de hoogte te zijn van een behandeling met  $\beta$ -blokkers. Het is aan te raden de behandeling niet te onderbreken voor een chirurgische ingreep. De patiënt kan worden beschermd tegen vagale dominantie door intraveneuze toediening van 1-2 mg atropine (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

### **Lever- en nierinsufficiëntie**

Bij patiënten met significante lever- of nierinsufficiëntie moet men voorzichtig zijn met het starten van de behandeling en met het selecteren van de startdosis en de daaropvolgende doses, aangezien de halfwaardetijd bij hen kan verhoogd zijn.

### **Plotseling staken van de behandeling**

Een behandeling met  $\beta$ -blokkers mag niet plotseling gestaakt worden bij patiënten met ischemische hartziekten om te vermijden dat ernstige angor, infarct of ventrikelfibrillatie optreedt.

Ofwel mag een equivalente dosering van een andere  $\beta$ -blokker ter vervanging gegeven worden, ofwel moet het stopzetten van de behandeling gradueel gebeuren.

### **Portale hypertensie**

In geval van toediening van INDERAL bij patiënten met Child-Pugh Score C moet de patiënt van dichtbij gevolgd worden. Verslechtering van de leverfunctie en hepatische encefalopathie kunnen optreden. Er bestaan rapporten die suggereren dat gebruik van propranolol het risico op het ontwikkelen van hepatische encefalopathie kan verhogen.

INDERAL moet met zorg gebruikt worden bij patiënten met gedecompenseerde cirrose.

### Opmerking

De studies over secundaire preventie na infarct werden uitgevoerd bij geselecteerde patiëntengroepen. Toediening van  $\beta$ -lytica sluit andere preventieve maatregelen niet uit.

### Lactose

INDERAL bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Propranolol (INDERAL) werkt synergetisch met diuretica en/of andere antihypertensiva, zodat een verdere daling van de bloeddruk kan bekomen worden. Voor de behandeling van angina pectoris kan de combinatie met andere anti-anginosa eveneens tot een bijkomend effect leiden.
- Gelijktijdige toediening van rizatriptan en propranolol kan een verhoging van de AUC en van de C<sub>max</sub> van rizatriptan veroorzaken van ongeveer 70-80%. Verhoogde blootstelling aan rizatriptan lijkt te worden veroorzaakt door inhibitie van het "firstpass" metabolisme van rizatriptan door inhibitie van het monoamine oxidase A. Wanneer beide medicijnen samen moeten worden gebruikt, wordt voor rizatriptan een dosis van 5 mg aanbevolen.
- Propranolol (INDERAL) kan gecombineerd worden met een  $\alpha$ -blokker ter behandeling van feochromocytoom.
- Indien propranolol toegediend wordt samen met orale antidiabetische middelen of insuline kan aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn.
- INDERAL kan de tachycardie maskeren die te wijten is aan een hypoglycaemie.
- INDERAL kan de hypoglycemische respons op insuline verlengen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).
- De klasse I antiaritmica (o.a. disopyramide) en amiodarone kunnen een versterkend effect hebben op de atriale geleidingstijd en een negatief inotropo effect veroorzaken.
- In combinatie met digitalisglycosiden kan de atrioventriculaire geleidingstijd toenemen.
- Gelijktijdig gebruik van  $\beta$ -blokkers en calciumantagonisten met een negatief inotropo effect, zoals verapamil en diltiazem, moet vermeden worden, omwille van een mogelijke synergie, voornamelijk bij patiënten met een gestoorde ventriculaire functie en/of sino-atriale of atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen. Dit kan resulteren in ernstige hypotensie, bradycardie en hartfalen. Noch de  $\beta$ -blokker, noch de calciumantagonist zou intraveneus toegediend mogen worden binnen de 48 uren na stopzetten van toediening van de andere.
- Hoewel meestal goed verdragen, kan de gelijktijdige behandeling met dihydropyridine calciumantagonisten, zoals nifedipine, een verhoogd risico voor hypotensie teweegbrengen. Hartfalen kan optreden bij patiënten met latente hartinsufficiëntie.
- Door gelijktijdig gebruik van sympathomimetica zoals adrenaline kan het effect van  $\beta$ -blokkers tegengewerkt worden. In zeldzame gevallen kunnen vasoconstrictie, hypertensie en bradycardie voorkomen wanneer adrenaline parenteraal wordt toegediend aan patiënten die  $\beta$ -blokkers nemen.
- De plasmaconcentratie van lidocaïne kan met ongeveer 30 % toenemen tijdens de toediening van INDERAL. Patiënten die reeds lipofiele  $\beta$ -blokkers nemen hebben neiging tot hogere lidocaïnewaarden dan controlepersonen. De combinatie van propranolol (INDERAL) met lidocaïne-infuus wordt best vermeden.
- De plasmaconcentraties van propranolol zullen toenemen bij gelijktijdig gebruik met cimetidine of hydralazine. Gelijktijdig gebruik van alcohol kan de plasmaconcentraties van propranolol verhogen.

- $\beta$ -blokkers kunnen de rebound hypertensie die kan volgen op het stoppen met een clonidinebehandeling, verergeren. Indien  $\beta$ -blokkers simultaan met clonidine worden toegediend, zou clonidine gedurende enkele dagen verder gegeven moeten worden als men de behandeling met de  $\beta$ -blokker onderbreekt. Indien de clonidinebehandeling wordt vervangen door een  $\beta$ -blokkertherapie, zou na het stopzetten van de clonidinetoediening enkele dagen moeten gewacht worden vooraleer men met de  $\beta$ -blokkerbehandeling mag starten.
- Oplettenheid moet geboden worden indien ergotamine, dihydroergotamine of verwante bestanddelen gegeven worden in combinatie met propranolol (INDERAL). Bij enkele patiënten werden vasospastische reacties waargenomen.
- De bloeddrukverlagende eigenschappen van  $\beta$ -blokkers en andere antihypertensiva kunnen afnemen bij gelijktijdig gebruik van sommige niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca, die de prostaglandine synthetase inhiberen (bv. ibuprofen, indomethacine).
- Combinatie van propranolol (INDERAL) en chlorpromazine kan resulteren in een toename van de plasmaconcentratie van beide geneesmiddelen, wat kan leiden tot een versterking van het antipsychotisch effect van chlorpromazine en tot een toename van de effecten van propranolol.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer anesthetica worden gebruikt tijdens een behandeling met propranolol (INDERAL).  
De anesthesist dient op de hoogte gebracht te worden van een behandeling met  $\beta$ -blokkers. Er moet een anestheticum gekozen worden met een zo laag mogelijke negatief inotrope activiteit. Gelijktijdig gebruik van  $\beta$ -blokkers en anesthetica kan aanleiding geven tot een vermindering van reflaxtachycardie en tot een toename van het risico op hypotensie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).  
Anesthetische middelen die een myocardiale depressie veroorzaken, dienen vermeden te worden.
- Farmacokinetische studies hebben aangetoond dat volgende geneesmiddelen zouden kunnen interageren met propranolol, ten gevolge van effecten op enzymesystemen in de lever, die zowel propranolol als deze andere geneesmiddelen metaboliseren: kinidine, propafenon, rifampicine, theofylline, warfarine, thioridazine en dihydropyridine calciumantagonisten, zoals amlodipine, nifedipine, nisoldipine, nicardipine, isradipine en lacidipine.  
Aangezien dit de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen of van propranolol kan beïnvloeden, kunnen dosisaanpassingen klinisch gezien aangewezen zijn (zie ook de reeds hierboven vermelde interactie over gelijktijdige behandeling met dihydropyridine calciumantagonisten).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Zoals alle geneesmiddelen mag INDERAL niet gegeven worden tijdens de zwangerschap, tenzij het gebruik ervan essentieel is.

Er werden geen teratogene effecten aangetoond met INDERAL.  $\beta$ -lytica reduceren echter de placentaire doorbloeding, wat kan resulteren in intra-uteriene dood, vroegtijdige geboorte en onvolgroeide baby's. Bovendien kunnen neonatale en foetale bradycardie en neonatale hypoglycaemie voorkomen. Er is een verhoogd risico op cardiale en pulmonaire verwikkelingen bij de neonatus in de post-natale periode.

##### Borstvoeding

De meeste  $\beta$ -blokkers, voornamelijk de lipofiele, gaan in variabele hoeveelheden over in moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van propranolol op pasgeborenen/zuigelingen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met INDERAL moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Men mag verwachten dat propranolol (INDERAL) niet interfereert met de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Nochtans moet men rekening houden met eventueel optreden van duizeligheid of vermoeidheid.

#### 4.8 Bijwerkingen

De in klinische studies gerapporteerde bijwerkingen werden meestal toegewezen aan de farmacologische eigenschappen van propranolol.

De frequenties aan bijwerkingen worden als volgt geranschikt :vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), zeer zelden ( $<1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie, koude extremiteiten
	Zelden	Verslechtering van hartfalen, uitlokken van atrioventriculair blok, posturale hypotensie, soms geassocieerd met syncope
Bloedvataandoeningen	Vaak	Fenomeen van Raynaud
	Zelden	Exacerbatie van claudicatio intermittens
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Slaapstoornissen, nachtmerries
	Zelden	Verwarring, duizeligheid, psychosen, hallucinaties, stemmingswisselingen, paresthesieën
	Zeer zelden	Geïsoleerde gevallen van myasthenia gravis like syndrome of exacerbatie van myasthenia gravis, werden gerapporteerd
	Niet bekend	Hoofdpijn, depressie
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Gastrointestinale stoornissen zoals nausea, braken en diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Alopecia, psoriasiforme huidreacties, verergeren van psoriasis, erythemateuze huiduitslag, purpura
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid en/of traagheid (dikwijls van voorbijgaande aard)
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Hypoglycaemie bij neonati, zuigelingen, kinderen, oudere patiënten, hemodialyse-patiënten, patiënten die gelijktijdig een antidiabetische behandeling krijgen, patiënten die langdurig vasten en patiënten met chronische leverziekte, convulsies als gevolg van hypoglycaemie
Bloed – en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Trombocytopenie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasmen kunnen optreden bij astmapatiënten of bij patiënten met een voorgeschiedenis van astmatische klachten (soms met fatale afloop)
Skeletspierstelsel – en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Een toename in A.N.F. (Antinucleaire factor) werd waargenomen, hoewel de klinische betekenis nog niet duidelijk is
Oogaandoeningen	Zelden	Droge ogen, gezichtsstoornissen

Zoals voor alle  $\beta$ -lytica blijft met dit product opletten geboden voor een practolol-like syndroom, hoewel geen gevallen van oculo-muco-cutane toxiciteit werden vastgesteld.

In de literatuur wordt gemeld dat  $\beta$ -blokkers een wijziging in de bloedlipiden kunnen teweegbrengen. De klinische relevantie van deze biochemische veranderingen werd niet aangetoond.

Stopzetten van de behandeling met INDERAL moet in beschouwing genomen worden, indien klinisch geoordeeld wordt dat het welzijn van de patiënt negatief beïnvloed wordt door een van bovenstaande bijwerkingen. Stopzetten van een behandeling met een  $\beta$ -blokker moet gradueel gebeuren.

In de zeldzame gevallen dat intolerantie optreedt, gekenmerkt door bradycardie en hypotensie, moet de toediening gestaakt worden en, indien nodig, de behandeling van een overdosering ingesteld worden.



### 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 het nationale meldsysteem:

#### België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### 4.9 Overdosering

Het is bekend dat propranolol ernstige toxiciteit veroorzaakt bij gebruik van een overdosis. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen van overdosering en het advies krijgen om dringende medische hulp in te roepen als een overdosis propranolol is ingenomen.

#### Klinische kenmerken:

##### Hart

Bradycardie, hypotensie en cardiogene shock kunnen zich ontwikkelen. Verlenging van het QRS-complex, ventriculaire tachycardie, eerste tot derde graad AV-blok, ventriculaire fibrillatie of asystolie kunnen ook voorkomen. Ontwikkeling van cardiovasculaire complicaties is waarschijnlijker bij inname van andere cardioactieve geneesmiddelen, met name calciumkanaalblockers, digoxine, cyclische antidepressiva of neuroleptica.

##### CNS

Slaperigheid, toevallen en, in ernstige gevallen, coma kunnen optreden.

#### Andere kenmerken

Bronchospasme, hyperkaliëmie en soms CNS-gemedieerde respiratoire depressie kunnen optreden.

#### Behandeling

Algemene behandeling dient het volgende te omvatten: nauwkeurig toezicht, behandeling op een intensieve verplegingsafdeling, maagspoeling, gebruik van actieve kool en een laxativum om absorptie tegen te gaan van het nog in de gastro-intestinale tractus aanwezige geneesmiddel, gebruik van plasma of plasmasubstituenten om hypotensie en shock te behandelen.

Overmatige bradycardie kan tegengegaan worden met atropine 1-2 mg intraveneus en/of met een pacemaker. Indien nodig kan dit gevolgd worden door een bolusdosis van glucagon 10 mg, intraveneus. Een intraveneus infuus van glucagon mag, indien noodzakelijk, daarna toegediend worden in een dosis van 1-10 mg/uur afhankelijk van de respons.

Als er echter geen respons komt of indien er geen glucagon binnen het bereik is, mag een  $\beta$ -receptor-agonist zoals isoprenaline (25 microgram) onder de vorm van een trage intraveneuze injectie of dobutamine (2,5 tot 10 microgram/kg/minuut) als intraveneuze perfusie toegediend worden.

Dobutamine kan omwille van zijn positief inotropoep effect gebruikt worden om hypotensie en acute hartinsufficiëntie te behandelen.

Het is mogelijk dat - in het geval van een grote overdosis - deze doses onvoldoende zijn om de cardiale effecten van de  $\beta$ -blokkade ongedaan te maken. De dosis van dobutamine zou daarom zoals nodig moeten verhoogd worden om - afhankelijk van de klinische conditie van de patiënt - de verwachte respons te bekomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:  $\beta$ -blokker; ATC code: C07A A05.

Propranolol is een competitieve antagonist van beta-1 en beta-2 adrenoreceptoren. Het heeft geen agonistische werking op de beta-adrenoreceptoren, maar een stabiliserende werking ter hoogte van de membrane, bij concentraties die 1-3 mg/l overschrijden, welke zelden bereikt worden gedurende een orale behandeling. Een competitieve beta-adrenoreceptor blokkade werd vastgesteld bij de mens, door een verschuiving naar rechts van de dose-hartslag response curve met beta- agonisten zoals isoprenaline.

Propranolol, zoals andere beta-blokkers, heeft een negatieve inotrope werking en is voor deze reden gecontra-indiceerd bij niet gecontroleerde hartaandoeningen.

INDERAL is een racemisch mengsel en de actieve vorm van propranolol is het S(-)isomeer.

Met uitzondering van de inhibitie van de omzetting van thyroxine in trijodothyronine is het onwaarschijnlijk dat R(+) propranolol enige bijkomende eigenschappen zou bezitten, die in vergelijking met het racemisch mengsel aanleiding zouden geven tot verschillende therapeutische effecten.

Propranolol is werkzaam en goed verdragen bij de meeste etnische populaties, hoewel de respons bij zwarte patiënten minder uitgesproken kan zijn.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt propranolol (INDERAL) nagenoeg volledig geabsorbeerd uit de gastro-intestinale tractus, maar een grote hoeveelheid (+/- 90 %) wordt vrij snel verwijderd via de lever. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 3-6 uur.

De biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 30 %.

Piekplasmaconcentraties worden bereikt na 1 tot 2 uur bij inname nuchter.

Propranolol wordt uitgebreid en snel gedistribueerd over het lichaam; de hoogste concentraties worden waargenomen in de longen, de lever, de nieren, de hersenen en het hart.

In het plasma wordt propranolol voor 80-95 % gebonden aan proteïnen.

Propranolol wordt geëxcreteerd via de urine als metaboliet (meer dan 90 %) en als vrij en geconjugeerd propranolol.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Propranolol is een bestanddeel waarvoor een uitgebreide klinische ervaring bestaat.

Er zijn geen aanvullende niet-klinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver dan deze die reeds in de SKP staan.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

INDERAL 10 mg, filmomhulde tablet

Lactose - gelatine - calciumcarmellose - magnesiumstearaat - hypromellose - karmijn - glycerol - titaniumdioxide (E 171).

INDERAL 40 mg, filmomhulde tablet

Lactose - gelatine - calciumcarmellose - magnesiumstearaat - hypromellose - karmijn - glycerol - titaniumdioxide (E 171).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

INDERAL 10 mg, filmomhulde tablet en INDERAL 40 mg, filmomhulde tablet: 3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

INDERAL 10 mg, filmomhulde tablet en INDERAL 40 mg, filmomhulde tablet: bewaren bij kamertemperatuur (15°C- 25°C). Bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

INDERAL 10 mg, filmomhulde tablet: PVC/PVDC blisterverpakkingen van 50 en 250 tabletten (hospitaalverpakking).

INDERAL 40 mg, filmomhulde tablet: PVC/PVDC blisterverpakkingen van 50, 100 en 250 tabletten (hospitaalverpakking).

Het is mogelijk dat niet alle presentaties gecommmercialiseerd zijn.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Denemarken

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

INDERAL 10 mg, filmomhulde tablet: BE078897

INDERAL 40 mg, filmomhulde tablet: BE078881

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:  
INDERAL 10 mg, filmomhulde tablet: 01-mrt-69  
INDERAL 40 mg, filmomhulde tablet: 27-jan-66

Datum van laatste hernieuwing: 11-06-2007

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 03/2022