

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INDERAL 40 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: *principio attivo*: propranololo cloridrato 40 mg.

Eccipienti: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Controllo dell'ipertensione arteriosa.
- Trattamento dell'angina pectoris.
- Profilassi post-infartuale.
- Controllo della maggior parte delle forme di aritmia cardiaca.
- Profilassi dell'emicrania.
- Trattamento del tremore essenziale.
- Controllo dell'ansietà e della tachicardia su base ansiosa.
- Coadiuvante nella terapia della tireotossicosi e delle crisi tireotossiche.
- Trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.
- Trattamento del feocromocitoma (associato a un farmaco bloccante gli alfa recettori).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Poiché l'emivita del farmaco può aumentare nei pazienti affetti da una significativa compromissione della funzionalità epatica o renale, è necessario porre particolare attenzione nella scelta della dose iniziale quando si inizia il trattamento.

Adulti

Ipertensione arteriosa

La dose iniziale di 40 mg due volte al giorno può essere aumentata ad intervalli settimanali in relazione alla risposta clinica. In genere le dosi abituali sono comprese tra 160 e 320 mg/giorno. Per ottenere un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa, può essere associato a diuretici o ad altri farmaci antipertensivi.

Angina pectoris, ansia, emicrania, tremori essenziali

La dose iniziale di 40 mg due o tre volte al giorno può essere aumentata della medesima quantità ad intervalli settimanali in relazione alla risposta del paziente. Una risposta adeguata nell'ansia, nell'emicrania e nei tremori essenziali di solito si ottiene con un range di dosi tra 80 e 160 mg/giorno.

In genere nell'angina non va superata la posologia di 240 mg al giorno.

Aritmie cardiache, tachicardia su base ansiosa, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e tireotossicosi

Una dose di 10-40 mg tre o quattro volte al giorno normalmente raggiunge l'effetto terapeutico desiderato.

Profilassi post-infartuale

Il trattamento va iniziato tra il 5° e il 21° giorno dopo un infarto miocardico. Iniziare con 1 compressa da 40 mg 4 volte al giorno per 2 o 3 giorni. Allo scopo di aumentare la compliance la dose giornaliera può essere somministrata con due dosi giornaliere da 80 mg.

Feocromocitoma

(Da usarsi esclusivamente associato ad un farmaco bloccante gli alfa-adrenorecettori). Prima dell'intervento: si consiglia una dose di 60 mg/giorno per 3 giorni. Nei casi maligni non operabili: 30 mg/giorno.

Anziani

Le evidenze di una correlazione tra livelli plasmatici ed età sono discordanti. Negli anziani tuttavia la dose ottimale deve essere determinata individualmente sulla base dei risultati clinici.

Popolazione pediatrica

Aritmie

La dose deve essere determinata individualmente, e il seguente schema costituisce solo una guida: 0,25-0,5 mg/kg 3-4 volte al giorno, aggiustati in accordo alla risposta. Dose massima 1 mg/kg 4 volte al giorno, la dose totale giornaliera non deve superare i 160 mg al giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Inderal è controindicato nei pazienti con una storia di asma bronchiale o broncospasmo, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Come tutti gli altri beta-bloccanti, Inderal non deve essere somministrato a pazienti con: ipersensibilità individuale accertata al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti; bradicardia; shock cardiogeno; ipotensione; acidosi metabolica; digiuno prolungato; gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica; insufficienza renale; blocco atrioventricolare di 2° e 3° grado;

malattia del nodo del seno; feocromocitoma non trattato (con un alfa bloccante); scompenso cardiaco non controllato da una terapia adeguata; angina di Prinzmetal.

Inderal non deve essere associato a terapia con verapamil e diltiazem.

Inderal non deve essere somministrato in pazienti predisposti ad ipoglicemia, ad esempio dopo un digiuno prolungato o a pazienti con ridotta tolleranza al glucosio.

Generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento (vedere paragrafo 4.6); controindicato in età pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene Inderal sia controindicato nello scompenso cardiaco (vedere paragrafo 4.3), può essere somministrato a pazienti con insufficienza cardiaca purchè controllata da una terapia adeguata e, con la dovuta cautela, a pazienti con una riserva cardiaca scarsa.

Come già indicato nel paragrafo 4.3, Inderal non deve essere somministrato a pazienti affetti da gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica e può aggravare i disordini vascolari periferici di modesta entità.

Particolare cautela nella somministrazione di Inderal va rivolta ai pazienti con blocco atrioventricolare di 1° grado, a causa del suo effetto negativo sul tempo di conduzione.

Inderal può bloccare/modificare i segni e sintomi dell'ipoglicemia (specialmente la tachicardia). Inderal può causare ipoglicemia anche in pazienti non diabetici come neonati, bambini e pazienti anziani, pazienti in emodialisi o pazienti che soffrono di insufficienza epatica cronica o pazienti ai quali sia stata somministrata una dose eccessiva di farmaco. In casi isolati si presenta un'ipoglicemia grave con convulsioni e/o coma provocata da Inderal. Si deve prestare attenzione all'uso concomitante di Inderal e terapie ipoglicemiche in pazienti diabetici. Inderal può prolungare la risposta ipoglicemizzante dell'insulina.

Inderal può mascherare i segni di tireotossicosi.

La riduzione della frequenza cardiaca è un'azione farmacologica indotta dall'Inderal. Dovrà essere considerata una riduzione della dose nei rari casi in cui compaiono sintomi attribuibili all'eccessiva riduzione della frequenza cardiaca.

È importante non interrompere bruscamente il trattamento con Inderal specialmente nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Inderal può essere sostituito con un altro beta-bloccante a dose equivalente oppure la sua sospensione deve essere effettuata gradualmente.

Nei pazienti in terapia con Inderal con una storia di reazioni anafilattiche a diversi allergeni, si può verificare un aggravamento delle reazioni allergiche in occasione di ripetuti stimoli da parte dell'allergene.

Questi pazienti possono non rispondere adeguatamente alle dosi di adrenalina comunemente impiegate nel trattamento delle reazioni allergiche.

Il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da cirrosi in fase di scompenso.

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale deve essere usata cautela nell'iniziare il trattamento e nella scelta della dose iniziale.

Nei pazienti con ipertensione portale, la funzionalità epatica può peggiorare e si può sviluppare encefalopatia epatica. Esistono segnalazioni di aumentato rischio di sviluppo di encefalopatia epatica in corso di trattamento con propranololo.

Questo medicinale contiene lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio – galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Inderal modifica la tachicardia indotta da ipoglicemia.

Particolare cautela nella somministrazione di Inderal va rivolta ai pazienti diabetici specie se in trattamento con ipoglicemizzanti. Inderal può prolungare la risposta ipoglicemica all'insulina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

La somministrazione simultanea di rizatriptano e propranololo può causare un incremento dell'AUC e della C_{max} di rizatriptano approssimativamente del 70-80 %. L'incremento di esposizione al rizatriptano si presume sia causato dall'inibizione del metabolismo di primo passaggio del rizatriptano attraverso l'inibizione delle monoammino ossidasi-A. Se vengono usati entrambi i farmaci, la dose raccomandata di rizatriptano è di 5 mg, per un massimo di 3 dosi nelle 24 ore.

Particolare cautela richiede la somministrazione di Inderal a pazienti in trattamento con farmaci antiaritmici appartenenti alla I classe, come la disopiramide.

I farmaci glicosidi-digitalici associati ai beta-bloccanti possono provocare un aumento del tempo di conduzione atrioventricolare.

L'uso concomitante di beta-bloccanti e calcio-antagonisti con effetto inotropo negativo (es. verapamil, diltiazem) può portare ad un'esagerazione di questi effetti, particolarmente in pazienti con insufficienza ventricolare e/o anomalie di conduzione seno-atriale e atrio-ventricolare; ciò può provocare grave ipotensione, bradicardia e insufficienza cardiaca. Non devono essere somministrati per via endovenosa né i calcio antagonisti, né i beta bloccanti prima che siano trascorse almeno 48 ore dalla sospensione di una delle due terapie, prima di iniziare la terapia con Inderal.

L'uso concomitante di calcio antagonisti diidropiridinici (es. nifedipina) può aumentare il rischio di ipotensione e possono verificarsi casi di scompenso cardiaco in pazienti con insufficienza cardiaca latente.

L'uso contemporaneo di farmaci simpaticomimetici, come l'adrenalina, possono contrapporsi all'effetto dei beta-bloccanti. La somministrazione parenterale di preparati contenenti adrenalina a pazienti trattati con beta-bloccanti deve essere effettuata con cautela poiché, in rari casi si è verificata vasocostrizione, ipertensione e bradicardia.

La somministrazione di Inderal durante infusione di lidocaina può provocare un aumento della lidocaina nella concentrazione plasmatica di quest'ultima di circa il 30%.

Pazienti già in trattamento con Inderal tendono ad avere livelli di lidocaina più elevati rispetto ai gruppi di controllo. Deve essere evitato l'impiego contemporaneo.

L'uso concomitante di cimetidina o idralazina aumenta i livelli plasmatici di propranololo, mentre l'assunzione concomitante di alcool li può aumentare o diminuire.

I beta-bloccanti possono aggravare il brusco rialzo dei valori pressori che può verificarsi dopo la sospensione della clonidina. Se Inderal viene somministrato contemporaneamente a clonidina, il beta-bloccante deve essere sospeso parecchi giorni prima di interrompere la terapia con clonidina. Se la terapia con beta-bloccante deve sostituire quella con clonidina, è necessario che l'inizio del trattamento con beta-bloccante avvenga parecchi giorni dopo l'interruzione della terapia con clonidina.

Particolare cautela deve essere adottata se farmaci a base di ergotamina, diidroergotamina o composti correlati vengono somministrati in associazione con Inderal, poichè in alcuni pazienti si sono verificate reazioni vasospastiche.

L'uso concomitante di farmaci inibitori la sintesi prostaglandinica (es. ibuprofene e indometacina) può ridurre gli effetti ipotensivi di Inderal.

Inderal e clorpromazina, somministrati contemporaneamente, possono indurre un aumento dei livelli plasmatici di entrambi i farmaci. Questo effetto può provocare un'eccessiva risposta antipsicotica alla clorpromazina e un aumento dell'effetto antipertensivo di Inderal.

È necessario porre particolare cautela nell'uso degli agenti anestetici, in pazienti trattati con Inderal. Occorre che l'anestesista sia informato di tale terapia e, in questo caso, deve essere scelto un agente anestetico con una minima attività inotropica negativa.

L'uso dei beta-bloccanti con agenti anestetici può provocare un'attenuazione della tachicardia riflessa e aumentare il rischio di ipotensione. È da evitare l'uso di agenti anestetici che causano depressione miocardica.

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che i seguenti farmaci possono interagire con propranololo a causa degli effetti sui sistemi enzimatici del fegato che metabolizzano il propranololo: chinidina, propafenone, rifampicina, teofillina, warfarin, tioridazina, e calcioantagonisti diidropiridinici come nifedipina, nisoldipina, nicardipina, isradipina e lacidipina; poiché le concentrazioni plasmatiche sia di Inderal, sia degli altri farmaci possono essere modificate, può essere necessario un aggiustamento della dose a seconda del giudizio clinico (vedere anche più sopra il paragrafo circa la terapia concomitante con calcio-antagonisti diidropiridinici).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come con tutti gli altri farmaci il prodotto può essere usato in gravidanza soltanto in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del medico.

Con Inderal non ci sono evidenze di teratogenicità.

Tuttavia, i beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che può causare morte fetale intrauterina e parti immaturi e prematuri. Inoltre, si possono verificare reazioni avverse (specialmente ipoglicemia e bradicardia nel neonato e bradicardia nel feto). Esiste nel neonato un aumentato rischio di complicazioni a livello cardiaco e polmonare nel periodo post-natale.

Allattamento

La maggior parte dei beta-bloccanti, particolarmente quelli lipofili, passano nel latte materno in quantità variabile. Non è quindi raccomandato l'allattamento durante la somministrazione di questi farmaci.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È improbabile che Inderal influisca sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, va tenuto in considerazione che si possono occasionalmente verificare capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Inderal è in genere ben tollerato. Negli studi clinici, gli eventi indesiderati segnalati sono generalmente attribuibili alle azioni farmacologiche del propranololo.

Sono stati riportati i seguenti possibili effetti indesiderati elencati per sistema organo:

Comuni (1-9,9%)	<u>Generali</u> : affaticamento, e/o astenia (spesso transitori). <u>Cardiovascolari</u> : bradicardia, sensazione di freddo alle estremità, fenomeno di Raynaud. <u>Sistema nervoso centrale</u> : disturbi del sonno, incubi.
Non comuni (0,1-0,9%)	<u>Gastrointestinali</u> : disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea.
Rari (0,01-0,09%)	<u>Generali</u> : capogiri. <u>Ematologici</u> : trombocitopenia. <u>Cardiovascolari</u> : deterioramento della funzionalità cardiaca, aggravamento del blocco cardiaco, ipotensione posturale che può essere associata a sincope, aggravamento della claudicatio intermittente. <u>Sistema nervoso centrale</u> : allucinazioni, psicosi, cambiamenti dell'umore, confusione. <u>Pelle</u> : porpora, alopecia, reazioni cutanee di tipo psoriasico, aggravamento della psoriasi, eruzione cutanea. <u>Neurologici</u> : parestesia. <u>Occhi</u> : secchezza agli occhi, disturbi visivi. <u>Respiratori</u> : in pazienti con asma bronchiale o con una storia di problemi asmatici può verificarsi broncospasmo, a volte anche con esito fatale (vedere paragrafo 4.3).
Molto rari (<0,01%)	<u>Segnalazioni</u> : è stato osservato un incremento di anticorpi antinucleo, tuttavia non è chiara la rilevanza clinica. <u>Sistema nervoso</u> : sono stati segnalati isolati casi di una sindrome simile alla miastenia grave o di un'esacerbazione di miastenia grave.
Frequenza non nota (la frequenza non può essere	<u>Sistema endocrino</u> : è stata segnalata ipoglicemia nei neonati, nei bambini, negli anziani, nei pazienti dializzati, nei pazienti in terapia

definita sulla base dei dati disponibili)	antidiabetica concomitante, nei pazienti sottoposti a digiuno prolungato e pazienti con insufficienza epatica cronica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5). Convulsioni correlate con l'ipoglicemia. <u>Sistema nervoso centrale:</u> depressione.
---	---

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati: cefalea, granulocitopenia ed eruzioni eritematose.

Qualora, secondo il giudizio clinico, la qualità di vita del paziente venisse negativamente interessata dalla presenza di un qualsiasi effetto indesiderato sopraelencato, deve essere considerata la sospensione del trattamento.

L'interruzione della terapia con un beta-bloccante deve essere graduale. Nei rari casi di intolleranza, che si manifesta con bradicardia e ipotensione o alla comparsa occasionale di trombocitopenia, porpora, granulocitopenia, eruzioni eritematose e broncospasmo, il farmaco deve essere sospeso e, se necessario, deve essere istituito il trattamento per il sovradosaggio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

È noto che il propranololo causa una grave tossicità quando usato in caso di sovradosaggio. I pazienti dovrebbero essere informati dei segni di sovradosaggio e consigliati di chiedere assistenza medica urgente se è stato assunto un sovradosaggio di propranololo.

Caratteristiche cliniche:

Cardiache

Possono svilupparsi bradicardia, ipotensione e shock cardiogeno. Possono anche verificarsi prolungamento del complesso QRS, tachicardia ventricolare, blocco atrioventricolare (AV) dal primo al terzo grado, fibrillazione ventricolare o asistolia. Lo sviluppo di complicanze cardiovascolari è più probabile se sono stati ingeriti anche altri farmaci cardioattivi, in particolare bloccanti dei canali del calcio, digossina, antidepressivi ciclici o neurolettici.

SNC

Possono verificarsi sonnolenza, convulsioni e coma nei casi più gravi.

Altre caratteristiche

Possono verificarsi broncospasmo, iperpotassiemia e occasionalmente depressione respiratoria mediata dal SNC.

Gestione

Le misure di supporto generali devono comprendere: stretta sorveglianza medica, ricovero nel reparto di terapia intensiva, lavanda gastrica, impiego di carbone attivo e di un lassativo per prevenire l'assorbimento del farmaco ancora presente nel tratto gastrointestinale, impiego di plasma o sostituti del plasma per trattare l'ipotensione e lo shock.

Una spiccata bradicardia può essere corretta con 1-2 mg di atropina somministrata per via endovenosa e/o con un pace-maker cardiaco. Se necessario, a questa può far seguito una dose di 10 mg di glucagone in bolo per via endovenosa, che può essere ripetuta o seguita da 1-10 mg/h di glucagone per infusione endovenosa in funzione della risposta. Nel caso non vi fosse risposta al glucagone o questo non fosse disponibile, si ricorra a uno stimolante beta-adrenocettore quale la dobutamina, alla dose di 2,5 - 10 mcg/kg/min per infusione endovenosa.

La dobutamina, per i suoi effetti inotropi positivi, potrebbe anche essere usata per trattare l'ipotensione e l'insufficienza cardiaca acuta. È probabile che queste dosi siano inadeguate per contrastare gli effetti cardiaci indotti dal beta-blocco in caso di ampio sovradosaggio. La dose di dobutamina deve quindi essere aumentata, se necessario, per ottenere la risposta desiderata sulla base delle condizioni cliniche del paziente.

Il broncospasmo può normalmente essere trattato con broncodilatatori beta-2 agonisti, quali il salbutamolo. Possono essere necessarie grandi dosi di broncodilatatori beta-2 agonisti per contrastare il beta-blocco prodotto da propranololo e la dose dovrebbe essere titolata a seconda della risposta clinica; dovrebbe essere considerata sia la somministrazione endovenosa che inalatoria. Dovrebbe essere considerato l'uso di aminofillina endovenosa e/o di ipratropio (somministrato con nebulizzatore). L'uso di glucagone (1 o 2 mg per via endovenosa) produce un effetto broncodilatatore nei pazienti asmatici. Nei casi più gravi può essere necessario somministrare ossigeno o ricorrere alla ventilazione artificiale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: beta-bloccanti, non selettivi, non associati, codice ATC: C07AA05

Il propranololo è un antagonista competitivo sia del beta-1 che del beta-2 adrenocettori. Non presenta attività agonista a livello dei beta-adrenocettori, ma manifesta attività stabilizzante di membrana a concentrazioni superiori a 1-3 mg/litro; tali livelli tuttavia vengono raramente raggiunti durante il trattamento per via orale.

Nell'uomo il blocco competitivo dei recettori beta-adrenergici è dimostrato dallo spostamento parallelo a destra nella curva dose-frequenza cardiaca in risposta ai beta-agonisti come l'isoprenalina.

Il propranololo, come gli altri beta-bloccanti, possiede effetti inotropi negativi ed è quindi controindicato nello scompenso cardiaco non controllato.

Il propranololo è una miscela racemica e la sua forma attiva è S (-) isomero di propranololo. Ad eccezione dell'inibizione della conversione della tiroxina in triiodotironina, è improbabile che qualsiasi proprietà addizionale ausiliaria posseduta da R (+) propranololo, rispetto alla miscela racemica, dia origine a effetti terapeutici differenti.

Il propranololo è efficace e ben tollerato dalla maggior parte delle etnie, anche se una risposta inferiore può verificarsi nei pazienti di razza nera.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa l'emivita plasmatica del propranololo è di circa 2 ore; nel sangue il rapporto tra metaboliti e il composto originale è inferiore a quello ottenuto dopo somministrazione orale.

In particolare dopo somministrazione endovenosa non si rileva traccia di 4-idrossipropranololo.

Il propranololo è completamente assorbito per somministrazione orale con picco plasmatico dopo 1-2 ore nei pazienti a digiuno. Fino al 90% della dose somministrata per os viene metabolizzato dal fegato con un'emivita di eliminazione di 3-6 ore.

Il propranololo si distribuisce ampiamente e rapidamente negli organi e tessuti, con livelli più elevati nei polmoni, fegato, reni, cervello, cuore; presenta un elevato legame alle proteine plasmatiche (80-95%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Con il propranololo è stata ottenuta un'ampia esperienza clinica.

Le varie informazioni riguardanti la sua somministrazione sono riportate nei paragrafi specifici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, gelatina, acido stearico, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC saldato su un supporto di alluminio crudo opaco.

Inderal 40 mg compresse - 30 compresse.

Inderal 40 mg compresse - 50 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non è richiesta alcuna precauzione speciale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Ferraris, Via Ludovico il Moro 6/C - Basiglio (MI) 20080

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Inderal 40 mg compresse - 30 compresse A.I.C.: 020854028

Inderal 40 mg compresse - 50 compresse A.I.C.: 020854030

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 1967

Data del rinnovo più recente: Giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco