

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Propranolol Kern Pharma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Propranolol Kern Pharma 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Propranolol Kern Pharma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 10 mg de hidrocloreuro de propranolol.

Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 75,01 mg de lactosa, unos 0,04 mg de amarillo anaranjado S (E-110) y unos 0,01 mg de rojo allura AC (E-129).

Propranolol Kern Pharma 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido contiene 40 mg de hidrocloreuro de propranolol.

Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 140,03 mg de lactosa, unos 0,07 mg de amarillo anaranjado S (E-110) y unos 0,02 mg de rojo allura AC (E-129).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Propranolol Kern Pharma 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, redondos y ranurados por una cara.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Propranolol Kern Pharma 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, redondos y ranurados por una cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión arterial esencial y renal.
- Tratamiento de la angina de pecho.
- Profilaxis a largo plazo después de la recuperación del infarto agudo de miocardio.
- Tratamiento de las taquiarritmias.
- Profilaxis de la migraña.
- Tratamiento del temblor esencial.
- Tratamiento de la sintomatología periférica de la ansiedad (taquicardia, temblor).
- Profilaxis de la hemorragia gastrointestinal superior en pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas.
- Tratamiento coadyuvante de la tirotoxicosis.
- Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Tratamiento del feocromocitoma (conjuntamente con un bloqueante alfa-adrenérgico).

4.2. Posología y forma de administración

Debido a que la vida media puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa, se debe tener precaución al comenzar el tratamiento y seleccionar la dosis inicial ajustando la posología al grado de insuficiencia.

Posología

Adultos

Hipertensión:

La dosis inicial es de 80 mg de propranolol dos veces al día que puede ser incrementada en intervalos semanales de acuerdo con la respuesta. El intervalo de dosis habitual es de 160-320 mg al día y la dosis máxima diaria no debe sobrepasar los 640 mg al día (ver la Tabla 1). Con la administración concomitante de un diurético u otro tratamiento antihipertensivo, se obtiene una reducción mayor de la presión arterial.

Es improbable que una dosis de 80 mg (un comprimido de propranolol 40 mg dos veces al día) sea por sí misma suficiente para tratar la hipertensión, pero puede emplearse como una dosis inicial en pacientes determinados (por ejemplo, pacientes de edad avanzada) o para proporcionar un método conveniente de modificación gradual de la dosis.

Angina de pecho, sintomatología periférica de la ansiedad, profilaxis de la migraña y temblor esencial:

La dosis inicial de 40 mg dos o tres veces al día podrá incrementarse en la misma cantidad a intervalos semanales de acuerdo con la respuesta del paciente. Normalmente se obtiene una respuesta adecuada a la sintomatología periférica de la ansiedad, migraña y temblor esencial con un intervalo de dosis de 80-160 mg/día. No se debe exceder la dosis máxima diaria de 240 mg para profilaxis de la migraña y 480 mg para la angina (ver la Tabla 1).

Tratamiento de las taquiarritmias, taquicardia por ansiedad, miocardiopatía hipertrófica obstructiva y tirotoxicosis:

La respuesta requerida se obtiene normalmente con un intervalo de dosis de 10-40 mg tres o cuatro veces al día. No se debe exceder la dosis máxima diaria de 240 mg para las taquiarritmias, ni de 160 mg para el tratamiento de la taquicardia por ansiedad, miocardiopatía hipertrófica obstructiva y tirotoxicosis (ver la Tabla 1).

Profilaxis a largo plazo después de la recuperación del infarto agudo de miocardio:

El tratamiento deberá iniciarse entre los días 5 al 21 después del infarto de miocardio, con una dosis inicial de 40 mg cuatro veces al día durante 2 ó 3 días. Con el fin de aumentar el cumplimiento del tratamiento por parte del enfermo, la dosis total diaria puede administrarse posteriormente como 80 mg dos veces al día (ver la Tabla 1).

Profilaxis de la hemorragia gastrointestinal superior en pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas:

Se debe ajustar la dosis hasta lograr aproximadamente una reducción del 25% de la frecuencia cardíaca en reposo. La dosis debe iniciarse con 40 mg dos veces al día, incrementando la dosis hasta 80 mg dos veces al día dependiendo de la respuesta de la frecuencia cardíaca. Si fuese necesario, la dosis se puede aumentar de forma incremental hasta un máximo de 160 mg dos veces al día (ver la Tabla 1).

Feocromocitoma:

(Propranolol se empleará sólo conjuntamente con un bloqueo alfa-adrenérgico efectivo)
Pre-operatorio: se recomiendan 60 mg diarios durante tres días. Casos malignos no operables: 30 mg diarios (ver la Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de las dosis de propranolol – Adultos (dividido en dosis diarias)

	Min/día	Max/día
--	----------------	----------------

Hipertensión	160 mg	640 mg
Angina de pecho	80 mg	480 mg
Tratamiento de las taquiarritmias	30 mg	240 mg
Profilaxis de la migraña	80 mg	240 mg
Temblor esencial	40 mg	160 mg
Sintomatología periférica de la ansiedad	80 mg	160 mg
Taquicardia por ansiedad	30 mg	160 mg
Hipertensión portal/ varices esofágicas	80 mg	320 mg
Tirotoxicosis	30 mg	160 mg
Miocardiopatía hipertrófica	30 mg	160 mg
Feocromocitoma	60 mg (pre-op) 30 mg (mantenimiento)	60 mg 30 mg
Profilaxis después del infarto agudo de miocardio	160 mg	160 mg

Pacientes de edad avanzada

La evidencia relativa a la relación entre el nivel plasmático y la edad es poco clara. Con respecto a los pacientes de edad avanzada, la dosis óptima debe determinarse individualmente de acuerdo con la respuesta clínica.

Población pediátrica

Arritmias

La dosis debe determinarse individualmente, siendo la información que se indica a continuación meramente orientativa.

Niños y adolescentes: 0,25-0,5 mg/kg tres o cuatro veces al día, ajustados en función de la respuesta. Máximo 1 mg/kg cuatro veces al día, no excediéndose una dosis máxima total de 160 mg al día.

Forma de administración

Los comprimidos de propranolol deben tragarse enteros con líquido y no deben masticarse.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al propranolol, a otros betabloqueantes o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Asma o antecedentes de broncoespasmo
- Bradicardia grave
- shock cardiogénico
- Hipotensión
- Acidosis metabólica
- Trastornos arteriales periféricos graves (fenómeno de Raynaud)
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado
- Síndrome del nódulo sinusal enfermo/bloqueo del nódulo sinoauricular
- Feocromocitoma no tratado
- Descompensación cardíaca que no esté tratada adecuadamente.
- Angina de Prinzmetal.
- Pacientes propensos a hipoglicemia, p. ej. debido a ayuno prolongado o a reservas limitadas contra reguladoras.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con otros betabloqueantes, propranolol:

- a pesar de estar contraindicado en la insuficiencia cardíaca no controlada (ver sección 4.3), puede emplearse en pacientes con insuficiencia cardíaca una vez controlados los signos de ésta. Se debe prestar especial atención en el caso de pacientes cuya reserva cardíaca es escasa.
- debe evitarse la administración concomitante con antagonistas del calcio con efectos inótrópicos negativos (p. ej. verapamilo y diltiazem) ya que puede causar un aumento de estos efectos, particularmente en pacientes con disfunción ventricular y/o alteraciones en la conducción sinoauricular o auriculoventricular. Esto puede originar hipotensión grave, bradicardia e insuficiencia cardíaca. No se deben administrar betabloqueantes ni antagonistas del calcio por vía intravenosa en las 48 horas posteriores a la interrupción de uno de ellos.
- a pesar de estar contraindicado en trastornos graves de la circulación arterial periférica (ver sección 4.3), también puede agravar formas menos graves de dichos trastornos.
- debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, se debe tener cuidado si se administra a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.
- puede bloquear/modificar los signos y síntomas de la hipoglucemia (especialmente la taquicardia). Ocasionalmente propranolol provoca hipoglucemia, incluso en pacientes no diabéticos (por ejemplo, neonatos, lactantes, niños, pacientes de edad avanzada, pacientes sometidos a hemodiálisis o pacientes con enfermedad hepática crónica, debido a que afecta a la glucogenólisis inducida por catecolaminas, y pacientes con sobredosis). En pacientes aislados y con muy escasa frecuencia, se ha producido con propranolol hipoglucemia grave con convulsiones y/o coma. Se debe extremar la precaución con el uso concomitante de propranolol y la terapia hipoglucémica en pacientes diabéticos. Propranolol puede prolongar la respuesta hipoglucémica a la insulina (ver sección 4.3).
- puede enmascarar los signos de tirotoxicosis.
- no se debe utilizar en caso de feocromocitoma no tratado. Sin embargo, en pacientes con feocromocitoma se puede administrar un bloqueante alfa de forma concomitante.
- puede provocar una reacción más grave frente a una variedad de alérgenos cuando se administra a pacientes con un historial de reacción anafiláctica a tales alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina empleadas en el tratamiento de las reacciones alérgicas.
- reducirá la frecuencia cardíaca debido a su acción farmacológica. En casos poco frecuentes en los que un paciente tratado desarrolla síntomas que puedan ser atribuibles a la baja frecuencia cardíaca, la dosis puede ser reducida.

Se debe evitar la retirada brusca del tratamiento con betabloqueantes. La dosis deberá reducirse de forma gradual a lo largo de un periodo de entre 7 y 14 días. Los pacientes deberán ser controlados durante la retirada, sobre todo aquellos con cardiopatía isquémica.

Cuando se programa a un paciente para una intervención quirúrgica y se decide interrumpir el tratamiento con betabloqueantes, se deberá retirar al menos 48 horas antes de la intervención. El beneficio/riesgo de la retirada del beta-bloqueante deberá determinarse para cada paciente.

Puesto que la semivida puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa, se debe proceder con precaución al iniciar el tratamiento y seleccionar la dosis inicial.

Propranolol debe utilizarse con precaución en pacientes con cirrosis descompensada (ver sección 4.2). La función hepática puede deteriorarse en pacientes con hipertensión portal, que pueden desarrollar encefalopatía hepática. Varias notificaciones sugieren que el tratamiento con propranolol podría aumentar el riesgo de sufrir encefalopatía hepática (ver sección 4.2).

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los bloqueantes beta no selectivos como el propranolol pueden agravar la enfermedad obstructiva. Por consiguiente, el propranolol no debe utilizarse en esta situación (ver sección 4.3).

El broncoespasmo normalmente revierte con broncodilatadores beta-2 agonistas, tales como salbutamol. Se pueden requerir dosis mayores del broncodilatador beta-2 agonista para superar el beta-bloqueo producido por propranolol y se deberá ajustar la dosis según la respuesta clínica; se deberá considerar tanto la administración intravenosa como la inhalatoria. Puede considerarse también el uso de aminofilina

intravenosa y/o el empleo de ipratropio (administrado mediante nebulizador). Se ha comunicado también que glucagón (de 1 a 2 mg administrados por vía intravenosa) produce un efecto broncodilatador en pacientes asmáticos. En casos graves, se puede requerir oxígeno o ventilación asistida.

Se han notificado casos aislados de síndrome similar a la miastenia gravis o de exacerbación de la miastenia gravis en pacientes que ya habían recibido propranolol.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

Se ha comunicado que propranolol puede interferir en la estimación de bilirrubina sérica por el método diazo y con la determinación de catecolaminas utilizando métodos por fluorescencia.

Deberá informarse a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado positivo en los controles de dopaje.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E-110) y rojo allura AC (E-129).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinación no recomendada:

El uso combinado de bloqueadores beta y bloqueantes de los canales de calcio con efectos inotrópicos negativos (p. ej. verapamilo, diltiazem) puede llevar a una exageración de la conducción AV negativa y la función del nodo sinusal, particularmente en pacientes con función ventricular alterada y/o alteraciones de la conducción SA o AV. Esto puede ocasionar hipotensión grave y bradicardia. La combinación con propranolol debe evitarse, especialmente en pacientes con descompensación cardíaca.

Bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridina: p. ej. nifedipina: El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y puede presentarse insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente.

El uso concomitante de agentes simpaticomiméticos, p. ej., adrenalina, puede contrarrestar el efecto de los betabloqueantes. Se debe tener precaución en la administración parenteral de preparaciones que contienen adrenalina a pacientes que toman betabloqueantes ya que, en casos raros, puede producirse vasoconstricción, hipertensión y bradicardia.

La administración de propranolol durante la infusión de lidocaína puede aumentar la concentración plasmática de lidocaína en aproximadamente un 30%. Los pacientes que ya reciben propranolol tienden a tener niveles más altos de lidocaína que los controles. La combinación debe ser evitada.

Los betabloqueantes pueden exacerbar la hipertensión de rebote que puede seguir a la retirada de la clonidina. En el caso que se administren ambos fármacos de forma concomitante, el betabloqueante deberá retirarse varios días antes de suspenderse la administración de clonidina. Si se sustituyera clonidina por la terapia con un betabloqueante, la introducción de los betabloqueantes deberá retrasarse varios días después de suspender la administración de clonidina.

Broncodilatadores agonistas beta:

Los bloqueantes beta no cardioselectivos antagonizan los efectos broncodilatadores de los broncodilatadores agonistas beta. El propranolol está contraindicado en los pacientes asmáticos (ver sección 4.3).

Fingolimod:

Potenciación de los efectos bradicárdicos con desenlaces posiblemente mortales. No se debe iniciar el tratamiento con fingolimod en pacientes que reciban bloqueantes beta. En el caso de combinación, se recomienda la supervisión adecuada para iniciar el tratamiento, al menos la supervisión nocturna.

Barbitúricos:

Los niveles plasmáticos y los efectos de los bloqueantes beta se reducen con los barbitúricos. Los barbitúricos son potentes inductores de las enzimas hepáticas que pueden aumentar el metabolismo del propranolol.

Propafenona:

Los niveles plasmáticos de propranolol pueden aumentar un 100% con la propafenona. Probablemente se debe a que el propranolol es parcialmente metabolizado por la misma enzima que la propafenona (CYP2D6). Esta combinación tampoco es aconsejable porque la propafenona tiene efectos inotrópicos negativos.

Warfarina:

Propranolol puede causar una reducción del aclaramiento y aumentar la concentración plasmática de warfarina.

Inhibidores de MAO:

El uso concomitante de inhibidores de MAO (excepto los inhibidores de MAO-B) con antihipertensivos puede reducir el efecto antihipertensor y provocar reacciones hipertensivas.

Glucósidos:

Los glucósidos digitálicos en asociación con betabloqueantes pueden aumentar el tiempo de la conducción auriculo-ventricular.

Combinación que conviene utilizar con precaución y puede requerir un ajuste de la dosis

Amiodarona:

Algunos informes de casos sugieren que los pacientes tratados con amiodarona pueden tener bradicardia sinusal grave si reciben tratamiento concomitante con propranolol. La amiodarona tiene una semivida extremadamente larga (unos 50 días), lo que significa que las interacciones pueden producirse mucho después de suspender el tratamiento.

Antiarrítmicos de clase I (disopiramida, quinidina):

Los antiarrítmicos de clase I y los bloqueantes beta tienen efectos inotrópicos negativos aditivos que pueden provocar hipotensión y efectos secundarios hemodinámicos graves en los pacientes con disfunción ventricular izquierda. Esto puede provocar hipotensión y efectos secundarios hemodinámicos severos en pacientes con deterioro de la función ventricular izquierda.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)/antirreumáticos:

Los antiinflamatorios de tipo AINE contrarrestan el efecto antihipertensivo de los bloqueantes beta. Se ha estudiado principalmente con la indometacina. En un estudio sobre el diclofenaco no se pudo detectar dicha interacción. Se carece de datos sobre los inhibidores de COX-2.

Anestésicos:

El uso concomitante de antagonistas adrenérgicos beta y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). Como regla general, evite la retirada súbita del tratamiento con bloqueantes beta. Se debe informar al anestesista cuando el paciente esté recibiendo antagonistas adrenérgicos beta. Se deberían evitar los agentes anestésicos que provoquen depresión miocárdica.

Epinefrina (adrenalina):

Se dispone de una serie de informes sobre hipertensión grave y bradicardia intensa en pacientes tratados con propranolol y epinefrina. Estas observaciones clínicas han sido confirmadas por estudios con voluntarios sanos. También se ha sugerido que la administración intravascular de epinefrina puede desencadenar estas reacciones.

Fluvoxamina:

La fluvoxamina inhibe el metabolismo oxidativo y aumenta las concentraciones plasmáticas de propranolol. Esto puede producir una bradicardia intensa.

Antihipertensivos de acción central (clonidina, moxonidina, metildopa):

El uso concomitante de antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca disminuyendo el tono simpático central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). La retirada súbita, especialmente si se produce antes de la suspensión del tratamiento con bloqueantes beta, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote".

En el caso que se administren ambos fármacos de forma concomitante, el betabloqueante deberá retirarse varios días antes de suspenderse la administración de clonidina. Si se sustituyera clonidina por la terapia con un betabloqueante, la introducción de los betabloqueantes deberá retrasarse varios días después de suspender la administración de clonidina.

Rifampicina:

El metabolismo del propranolol puede verse aumentado por el potente efecto inductor de las enzimas hepáticas que provoca la rifampicina.

Bloqueantes alfa:

El uso concomitante con bloqueantes alfa aumenta el riesgo de hipotensión, especialmente la hipotensión ortostática, la taquicardia y las palpitaciones.

Teofilina:

El propranolol reduce el aclaramiento metabólico de la teofilina en aproximadamente el 30% a una dosis de 120 mg/día y un 50% a una dosis de 720 mg/día.

Insulina y antidiabéticos orales:

El uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia). El propranolol puede prolongar la respuesta hipoglucémica a la insulina.

Tabaco:

El consumo de tabaco puede reducir los efectos beneficiosos de los bloqueantes beta sobre la frecuencia cardíaca y la tensión arterial.

Análisis de laboratorio:

Interferencia con las analíticas: se han descrito interferencias del propranolol con la estimación de la bilirrubina sérica mediante el método diazo y con la determinación de las catecolaminas mediante métodos de fluorescencia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se debe administrar propranolol durante el embarazo a menos que su empleo sea claramente esencial. No existe evidencia de teratogenicidad con este medicamento. Los resultados de teratogenia en preclínica han registrado efectos embriotóxicos en animales. Sin embargo, los betabloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo que puede originar muerte fetal intrauterina, inmadurez y partos prematuros. Además, se pueden producir ciertas reacciones adversas (especialmente hipoglucemia y bradicardia en el neonato y bradicardia en el feto). Existe un mayor riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato durante el período post-natal. Los betabloqueantes se han usado en diversas indicaciones (hipertiroidismo, feocromocitoma, enfermedad cardíaca, hipertensión), y se ha demostrado que atraviesan la placenta. Se

aconseja no usar en el primer trimestre del embarazo, emplear las menores dosis y usar preferentemente betabloqueantes con cardioselectividad, actividad simpaticomimética intrínseca o actividad alfabloqueante.

Lactancia

La mayoría de los betabloqueantes, particularmente los lipofílicos, pasan a leche materna aunque en concentración variable. Por tanto, no se aconseja la lactancia tras la administración de estos fármacos.

Fertilidad

A pesar de que se han reportado en la literatura algunos efectos reversibles sobre la fertilidad masculina y femenina en ratas adultas que recibieron altas dosis de propranolol, el estudio realizado en animales jóvenes no mostró ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de propranolol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

4.8. Reacciones adversas

En estudios clínicos, las posibles reacciones adversas comunicadas se atribuyen generalmente a las acciones farmacológicas de propranolol.

Las reacciones adversas relacionadas con el propranolol se indican a continuación, por órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas posibles, clasificadas por frecuencia:

Clasificación Sistema de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia		Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hipoglucemia en neonatos, lactantes, niños, pacientes de edad avanzada, pacientes en hemodiálisis, pacientes en tratamiento concomitante con antidiabéticos, pacientes con ayuno prolongado y pacientes con	

				hepatopatía crónica. Cambios en el metabolismo de lípidos (cambios en las concentraciones sanguíneas de triglicéridos y colesterol). En casos raros la hipoglucemia grave puede provocar convulsiones o coma.	
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño, pesadillas		Alucinaciones, psicosis, cambios en el estado de ánimo		Depresión
Trastornos del sistema nervioso			Confusión, pérdida de memoria, paraestésias, mareos	Se han notificado casos aislados de síndrome similar a la miastenia gravis o de exacerbación de la miastenia gravis	Cefalea, convulsiones relacionadas con hipoglucemia
Trastornos oculares			Ojos secos, trastornos visuales		Conjuntivitis
Trastornos cardíacos	Bradicardia, extremidades frías		Deterioro de la insuficiencia cardíaca, precipitación del bloqueo cardíaco, hipotensión postural que puede asociarse con síncope		Empeoramiento de los ataques de angina de pecho
Trastornos vasculares	Fenómeno de Raynaud		Exacerbación de la claudicación intermitente.		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad al respirar.		Puede producirse broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de crisis asmáticas, en ocasiones con un desenlace mortal		Disnea
Trastornos gastrointestinales		Trastornos gastrointestinales, como, náuseas, vómitos, diarrea			Estreñimiento, boca seca
Trastornos de la			Púrpura,	Se han	

piel y del tejido conjuntivo			alopecia, reacciones cutáneas psoriasiformes, exacerbación de la psoriasis, erupción cutánea	informado casos aislados de hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Artralgia
Trastornos renales y urinarios					Reducción del flujo sanguíneo renal y el VFG
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga y/o laxitud (a menudo transitoria).		Mareos		
Exploraciones complementarias			Se ha observado un aumento de AAN (anticuerpos antinucleares). Su relevancia clínica no se conoce con certeza		

Se deberá considerar la interrupción del tratamiento si, a juicio clínico, el bienestar del paciente se ve afectado de forma adversa por cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente. La suspensión de la terapia con un betabloqueante debería ser gradual. En el caso poco frecuente de intolerancia, manifestada por bradicardia e hipotensión, se debe interrumpir la administración del fármaco y, si es necesario, se establecerá el tratamiento indicado en caso de sobredosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Toxicidad:

La respuesta individual varía enormemente. Se han producido muertes en adultos tras la ingesta de aproximadamente 2 g, y la ingesta de más de 40 mg puede causar graves problemas en niños.

Síntomas:

Cardíacos: puede aparecer bradicardia, hipotensión, edema pulmonar, síncope y choque cardiogénico. Se pueden producir anomalías de la conducción como bloqueo auriculoventricular de primer o segundo grado.

En raras ocasiones pueden producirse arritmias. El desarrollo de complicaciones cardiovasculares es más probable si se han ingerido otros fármacos cardioactivos, especialmente bloqueantes del canal del calcio, digoxina, antidepresivos cíclicos o neurolépticos. Los pacientes de edad avanzada y las personas con cardiopatía isquémica subyacente pueden sufrir una alteración cardiovascular grave.

SNC: puede producirse somnolencia, confusión, convulsiones, alucinaciones, pupilas dilatadas y, en casos graves, coma. Los signos neurológicos como el coma o la ausencia de reactividad de las pupilas son indicadores pronósticos poco fiables durante la reanimación.

Otras características: puede producirse broncoespasmo, vómitos y, en ocasiones, depresión respiratoria mediada por el SNC. El concepto de cardioselectividad es mucho menos aplicable en la situación de sobredosis y los efectos sistémicos del bloqueo beta incluyen broncoespasmo y cianosis. Especialmente en las personas con enfermedades preexistentes de las vías respiratorias. La hipoglucemia y la hipocalcemia son poco frecuentes y, en ocasiones, también pueden aparecer espasmos generalizados.

Tratamiento:

En caso de sobredosis o de reducciones extremas de la frecuencia cardíaca o la tensión arterial, se debe detener el tratamiento con propranolol. Además de utilizar medidas primarias de eliminación de tóxicos, se deberán supervisar los parámetros vitales y corregirse debidamente en cuidados intensivos. En caso de parada cardíaca, es posible que esté indicada la reanimación durante varias horas.

Esta debe incluir medidas sintomáticas y de soporte generales, incluidas unas vías respiratorias limpias y la supervisión de las constantes vitales hasta la estabilización. Puede considerarse el uso de carbón activado (50 g para adultos, 1 g/kg para niños) en un adulto que acuda durante la hora siguiente a la ingesta de más de una dosis terapéutica o, en el caso de un niño, sea cual sea la cantidad ingerida. Cuando sea necesario, antes del lavado gástrico debe administrarse atropina, ya que existe riesgo de estimulación vagal. Como alternativa, considérese el lavado gástrico en adultos hasta 1 hora después de ingerir una sobredosis potencialmente mortal.

La bradicardia excesiva puede responder a grandes dosis de atropina (3 mg por vía intravenosa para un adulto y 0,04 mg/kg para un niño) y/o a un marcapaso cardíaco.

En caso de hipotensión grave, insuficiencia cardíaca o choque cardiogénico en adultos se deberá administrar un bolo intravenoso de 5-10 mg de glucagón (50-150 µg/kg en niños) durante 10 minutos para reducir la probabilidad de vómitos, seguido de una infusión de 1-5 mg/hora (50 µg/kg/hora), ajustada a la respuesta clínica. Si no se dispone de glucagón o si existe una bradicardia e hipotensión graves que no mejoran con el glucagón, el efecto de los bloqueantes beta puede contrarrestarse mediante la administración intravenosa lenta de clorhidrato de isoprenalina, dopamina o noradrenalina. En la hipotensión grave puede ser necesario el soporte inotrópico adicional con un agonista beta como la dobutamina 2,5-40 µg/kg/min (adultos y niños). Si la intoxicación ha sido grave, es probable que estas dosis no sean apropiadas para revertir los efectos cardíacos del beta-bloqueo; por tanto, se aumentará la dosis de dobutamina, si fuera necesario, para obtener la respuesta requerida según el estado clínico del paciente.

Para el broncoespasmo se deberá administrar salbutamol nebulizado 2,5-5 mg. La aminofilina intravenosa puede resultar beneficiosa en los casos graves (5 mg/kg durante 30 minutos seguidos de una infusión de 0,5-1 mg/kg/hora). Si el paciente está tomando teofilina o aminofilina por vía oral no debe administrarse la dosis de carga inicial de 5 mg/kg.

El uso de un marcapasos también puede resultar eficaz para aumentar la frecuencia cardíaca, pero no siempre corrige la hipotensión secundaria a la depresión miocárdica.

En los casos de espasmo generalizado, puede utilizarse una dosis intravenosa lenta de diazepam (0,1-0,3 mg/kg de peso corporal).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes bloqueantes beta, no selectivos
Código ATC: C07AA05

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El propranolol es un antagonista competitivo de los receptores beta1 y beta2-adrenérgicos (bloqueo beta-adrenérgico no cardioselectivo, sin actividad simpaticomimética intrínseca y marcada actividad estabilizadora de membrana). El bloqueo beta le confiere actividad cronotropa e inotrópica negativa, base fundamental de sus principales efectos farmacológicos. Carece de actividad agonista en los receptores beta-adrenérgicos, pero posee una actividad estabilizadora de la membrana en concentraciones que superan los 1-3 mg/litro, aunque tales concentraciones raramente se alcanzan durante la terapia oral. Se ha observado un desplazamiento paralelo hacia la derecha en la curva dosis- respuesta de frecuencia cardíaca obtenida con beta-agonistas como isoprenalina, lo que demuestra el bloqueo beta-adrenérgico competitivo en humanos.

Al igual que otros betabloqueantes, el propranolol, posee efectos inotrópicos negativos y, por tanto, está contraindicado en insuficiencia cardíaca no controlada (ver secciones 4.3 y 4.4).

Este medicamento es una mezcla racémica y la forma activa es el isómero S(-) propranolol. Con la excepción de la inhibición de la conversión de tiroxina a triyodotironina, no es probable que aumenten los diferentes efectos terapéuticos debido a alguna propiedad secundaria adicional de R(+) propranolol, en comparación con la mezcla racémica.

Propranolol es efectivo y bien tolerado por la mayoría de poblaciones étnicas, aunque la respuesta puede ser menor en pacientes de raza negra.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa la vida media plasmática del propranolol es de aproximadamente 2 horas y la relación de metabolitos con respecto al fármaco original en sangre es menor que tras la administración oral. En concreto, el 4-hidroxiopropranolol no está presente después de la administración intravenosa. Vía oral: El propranolol se absorbe completamente tras la administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas aparecen 1-2 horas después de la administración a pacientes en ayunas. El propranolol se distribuye amplia y rápidamente por el organismo, presentándose los mayores niveles en pulmones, hígado, riñón, cerebro y corazón. El propranolol presenta una elevada unión a proteínas (80-95%). Su biodisponibilidad es baja (alrededor de un 36%) debido a que sufre un importante metabolismo de primer paso. Es metabolizado en el hígado, con formación de metabolitos activos, siendo posteriormente eliminado por la orina. El hígado elimina hasta el 90% de una dosis oral, con una vida media de eliminación de 3 a 6 horas.

El propranolol debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteración de la función hepática o renal. En general, la elección de la dosis debe ser realizada con precaución, habitualmente iniciándose con la dosis menor del intervalo de dosificación. En pacientes con hipertensión portal, la función hepática puede deteriorarse y desarrollarse encefalopatía hepática. Algunos informes sugieren que el tratamiento con propranolol puede aumentar el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En animales, después de la administración en dosis única, el propranolol se considera un fármaco moderadamente tóxico con una DL50 oral de aproximadamente 600 mg/kg. Los principales efectos notificados después de la administración en dosis repetidas de propranolol en ratas adultas y jóvenes fueron una disminución transitoria del peso corporal y un aumento de peso corporal, asociados con una disminución transitoria del peso de los órganos. Estos efectos fueron completamente reversibles cuando se interrumpió el tratamiento.

En estudios de administración con la dieta en los que se trató a ratones y ratas con hidrocloreuro de propranolol durante un máximo de 18 meses a dosis de hasta 150 mg/kg/día, no hubo evidencia de tumorigénesis relacionada con el medicamento.

Aunque algunos datos fueron equívocos, en base a los datos *in vitro* e *in vivo* disponibles, se puede concluir que el propranolol carece de potencial genotóxico.

En ratas hembras adultas, el propranolol administrado por vía uterina o intravaginal es un potente agente antiimplantación a dosis ≥ 4 mg por animal, siendo los efectos reversibles. En ratas macho adultos, la administración repetida de propranolol a dosis altas ($\geq 7,5$ mg/kg) indujo lesiones histopatológicas de los testículos, el epidídimo y las vesículas seminales, disminución de la motilidad espermática, concentración de espermatozoides, niveles de testosterona plasmática y un aumento significativo de anomalías de la cabeza y la cola en los espermatozoides. Los efectos generalmente se revierten por completo después de la interrupción del tratamiento. Se obtuvieron resultados similares tras la administración intratesticular de propranolol y utilizando modelos *in vitro*. Sin embargo, en el estudio realizado en animales jóvenes tratados durante todo el período de desarrollo correspondiente a la infancia, la niñez y la adolescencia, no se observó ningún efecto sobre la fertilidad masculina y femenina (ver sección 4.6).

Los efectos potenciales del propranolol en el desarrollo de ratas jóvenes se evaluaron después de la administración oral diaria desde el día posnatal 4 (DPN 4) hasta el DPN 21 a niveles de dosis de 0, 10, 20 o 40 mg/kg/día.

Se observó mortalidad, con una relación desconocida aunque improbable con el tratamiento, con 40 mg/kg/día, lo que llevó a un NOAEL de 20 mg/kg/día para la toxicidad en animales jóvenes.

En relación con el desarrollo reproductor, el crecimiento y el desarrollo neurológico, no hubo efectos relacionados con el propranolol, ni hallazgos significativos desde el punto de vista toxicológico con 40 mg/kg/día, lo que se correlacionó con unos límites de seguridad de 1,2 en hembras y 2,9 en machos, basados en una exposición media al propranolol a DPN 21.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Carmelosa cálcica
Gelatina
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Opadry II Pink 85F240137 (conteniendo alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E-1203), macrogol (E-1521), dióxido de titanio (E-171), talco (E-553b), carmín (E-120), amarillo anaranjado S (E-110) y rojo allura AC (E-129)).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

48 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Propranolol Kern Pharma 10 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada envase contiene 50 comprimidos recubiertos con película, acondicionados en blísteres de PVC/PVDC/Aluminio.

Propranolol Kern Pharma 40 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada envase contiene 50 comprimidos recubiertos con película, acondicionados en blísteres de PVC/PVDC/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

19 de Noviembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2023