

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Propranolol Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Propranolol Aurovitas 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Propranolol Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 10 mg de propranolol hidrocloreuro.

Propranolol Aurovitas 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 40 mg de propranolol hidrocloreuro.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de Propranolol Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene 18,75 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada comprimido de Propranolol Aurovitas 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene 75 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Propranolol Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, recubiertos con película, grabados en una cara con “I” y en la otra con “10”. El tamaño es 5 mm.

Propranolol Aurovitas 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, recubiertos con película, grabados en una cara con “I 40” y en la otra divididos en cuatro secciones. El tamaño es 8 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Angina de pecho.
- Hipertensión.
- Profilaxis a largo plazo del infarto de miocardio tras la recuperación de un infarto agudo de miocardio.
- Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.
- Temblor esencial.
- Arritmia cardíaca supraventricular.

- Arritmia cardíaca ventricular.
- Hipertiroidismo y tirotoxicosis.
- Feocromocitoma (con un bloqueante alfa).
- Migraña.
- Profilaxis de la hemorragia gastrointestinal superior en pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos

Hipertensión

Inicialmente, 40 mg dos o tres veces al día, la cual puede incrementarse a 80 mg al día en intervalos semanales en función de la respuesta del paciente. El intervalo de dosis habitual es de entre 160 y 320 mg al día. Con el uso concomitante de diuréticos y/o otros antihipertensivos se logra una reducción aún mayor de la presión arterial.

Angina de pecho, migraña y temblor esencial

La dosis inicial es de 40 mg dos o tres veces al día, que puede aumentarse en la misma cantidad a intervalos semanales en función de la respuesta del paciente. En el caso de la migraña, se observa normalmente una respuesta adecuada en el intervalo entre 80 y 160 mg/día, y en el caso de la angina de pecho y el temblor esencial, entre 120 y 240 mg/día.

Arritmias, miocardiopatía obstructiva hipertrófica y tirotoxicosis

En general, un intervalo de dosis entre 10 y 40 mg tres o cuatro veces al día permite lograr la respuesta necesaria.

Después de un infarto de miocardio

El tratamiento debe iniciarse entre 5 y 21 días después del infarto de miocardio, con una dosis inicial de 40 mg cuatro veces al día durante dos o tres días. Para mejorar el cumplimiento terapéutico, la dosis total diaria puede ser administrada como 80 mg dos veces al día.

Hipertiroidismo

La dosis se ajusta en función de la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes responden dentro del rango de dosis de 10mg - 40mg tres o cuatro veces al día.

Hipertensión portal

Se debe ajustar la dosis para alcanzar una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo del 25%. La administración debe iniciarse con 40 mg dos veces al día, y aumentar a 80 mg dos veces al día en función de la respuesta de la frecuencia cardíaca. Si es necesario, se puede aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 160 mg dos veces al día.

Feocromocitoma

(Utilizado sólo conjuntamente con un bloqueante de los receptores alfa).

Preoperatorio: Se recomienda 60 mg al día durante 3 días. Casos malignos no operables: 30 mg al día.

Insuficiencia hepática:

La biodisponibilidad del propranolol puede aumentar en los pacientes con insuficiencia hepática y es posible que sea necesario realizar ajustes en la dosis. Se recomienda una dosis inicial baja para los pacientes con hepatopatías graves (p. ej., cirrosis) (sin superar los 20 mg tres veces al día) con una atenta vigilancia de la respuesta al tratamiento (como el efecto sobre la frecuencia cardíaca).

Insuficiencia renal:

Las concentraciones de propranolol pueden aumentar en los pacientes con insuficiencia renal significativa y hemodiálisis. Se debe proceder con precaución al iniciar el tratamiento y al seleccionar la dosis inicial.

Al igual que con los bloqueantes de los receptores beta adrenérgicos, el tratamiento no debe interrumpirse bruscamente. La dosis deberá reducirse de forma gradual a lo largo de un periodo de entre 7 y 14 días. O bien podría ser sustituido por la dosis equivalente de otro bloqueante de los receptores beta adrenérgicos o la retirada del propranolol debe ser gradual. Los pacientes deberán ser controlados durante la retirada, sobretodo aquellos con cardiopatía isquémica. El beneficio/riesgo de la retirada del beta-bloqueante deberá determinarse para cada paciente.

Pacientes de edad avanzada:

Los datos disponibles acerca de la relación entre la concentración sanguínea y la edad son contradictorios. Propranolol debe emplearse con precaución para tratar a pacientes de edad avanzada. Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja. Se debe determinar la dosis óptima de forma individual en función de la respuesta clínica.

Población pediátrica:

Arritmias

La dosis deberá determinarse en función del estado cardíaco del paciente y las circunstancias que requieran tratamiento. La dosis debe ajustarse individualmente. A continuación, se ofrece una guía: Niños y adolescentes: 0,25-0,5 mg/kg 3-4 veces al día, ajustado en función de la respuesta clínica.

Migraña

Oral: Niños menores de 12 años: 20 mg dos o tres veces al día. Niños mayores de 12 años: la dosis de adultos.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Descompensación cardíaca que no esté tratada adecuadamente.
- Síndrome del nódulo sinusal enfermo/bloqueo del nódulo sinoauricular (SA).
- Antecedentes de broncoespasmo o asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Acidosis metabólica.
- Bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado.
- Pacientes propensos a hipoglucemia, p.ej. debido a ayuno prolongado o a reservas contrarreguladoras limitadas.

- Shock cardiogénico.
- Feocromocitoma no tratado.
- Bradicardia grave.
- Hipotensión grave.
- Trastornos arteriales periféricos graves.
- Angina de Prinzmetal

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 utilizarse en pacientes cuyos signos de insuficiencia hayan sido controlados. 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 (por ejemplo, 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 de los canales de calcio por vía intravenosa en las 48 horas posteriores a la interrupción de uno de los dos.
- A pesar de estar contraindicado en trastornos graves de la circulación arterial periférica (véase el apartado 4.3), también puede agravar formas menos graves de dichos trastornos circulatorios periféricos arteriales.
- 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, 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.
- 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.
- 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.
- Puede provocar una reacción más grave a una serie de alérgenos cuando se administra a pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas a dichos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina que se utilizan para tratar las reacciones alérgicas.

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 (véase el apartado 4.2). En pacientes con hipertensión portal, la función hepática puede deteriorarse y puede desarrollarse encefalopatía hepática. Varias notificaciones sugieren que el tratamiento con propranolol podría aumentar el riesgo de sufrir encefalopatía hepática (véase el apartado 4.2).

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los beta bloqueantes 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 puede ser revertido con broncodilatadores agonistas beta-2, tales como el salbutamol. Se pueden requerir dosis mayores de broncodilatador 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 habían recibido propranolol.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

Se ha informado que el propranolol interfiere con la estimación de la bilirrubina sérica por el método diazo y con la determinación de catecolaminas por métodos que usan fluorescencia.

Lactosa:

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.

Sodio:

Este medicamento contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Uso en deportistas

Este medicamento contiene propranolol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinación no recomendada:

La administración concomitante de betabloqueantes y bloqueantes del canal del calcio con efectos inotrópicos negativos (por ejemplo, verapamilo y diltiazem) puede causar un aumento de la conducción AV negativa y de la función del nódulo sinusal, particularmente en pacientes con disfunción ventricular y/o alteraciones en la conducción sino-auricular o aurículo-ventricular. Esto puede ocasionar hipotensión grave y bradicardia. La combinación con propranolol debe evitarse, especialmente en pacientes con descompensación cardíaca.

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.

Broncodilatadores beta agonistas:

Los beta bloqueantes no cardioselectivos antagonizan los efectos broncodilatadores de los broncodilatadores beta agonistas. 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 beta bloqueantes. 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 beta bloqueantes 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 IMAO (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 beta bloqueantes tienen efectos inotrópicos negativos aditivos que pueden provocar hipotensión y efectos secundarios hemodinámicos graves en los pacientes con disfunción ventricular izquierda.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)/antirreumáticos:

Los antiinflamatorios de tipo AINE contrarrestan el efecto antihipertensivo de los beta bloqueantes. 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.

Cimetidina:

La cimetidina aumenta los niveles de propranolol en plasma, probablemente al inhibir su metabolismo de primer paso. Con la administración por vía oral puede existir riesgo de bradicardia, entre otros.

Alcohol:

La ingesta concomitante de alcohol podría aumentar los niveles plasmáticos de propranolol.

Anestésicos:

El uso concomitante de antagonistas beta adrenérgicos 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 beta bloqueantes. Se debe informar al anestesista cuando el paciente esté recibiendo antagonistas beta adrenérgicos. 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 grave.

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 beta bloqueantes, 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.

Bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridina: p. Ej. Nifedipina:

El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y puede presentarse insuficiencia cardíaca con insuficiencia cardíaca latente.

Clorpromazina:

El uso concomitante de clorpromazina con propranolol puede provocar un marcado aumento en los niveles plasmáticos de ambos fármacos, y por lo tanto aumentar sus efectos sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como un efecto antipsicótico potenciado para la clorpromazina y un efecto antihipertensivo incrementado para el propranolol.

Lidocaína:

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.

Medicamentos antimigrañosos:

Durante el tratamiento concomitante con propranolol inhibió el metabolismo de primer paso de rizatriptán cuyo AUC aumenta en un 70-80%. Se recomienda una dosis de 5 mg de rizatriptán para la terapia de combinación. La ergotamina con propranolol ha dado lugar a informes de reacciones vasoespásticas en algunos pacientes.

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 beta bloqueantes 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:

Al igual que con todos los fármacos, no se debe administrar propranolol durante el embarazo salvo si se considera fundamental. No hay indicios de teratogenia con propranolol. Sin embargo, los betabloqueantes reducen el flujo sanguíneo de la placenta lo que puede originar muerte fetal intrauterina, inmadurez y partos prematuros. Además, se pueden producir efectos adversos (especialmente hipoglucemia y bradicardia en recién nacidos y bradicardia en el feto). Existe un mayor riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato durante el período post-natal.

Lactancia:

La mayoría de bloqueantes de los receptores beta adrenérgicos, especialmente los compuestos lipófilos, pasarán a la leche materna aunque en una magnitud variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de estos compuestos.

Fertilidad:

A pesar de que se han reportado en la literatura algunos efectos reversibles en la fertilidad de ratas macho y hembra adultas recibiendo altas dosis de propranolol, un estudio realizado en animales jóvenes no mostró ningún efecto en 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 general, propranolol se tolera bien. En estudios clínicos, las 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 $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 se ha reportado 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, parestesias, 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	Bradycardia, enfriamiento de las extremidades		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	Síndrome 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 piel y del tejido conjuntivo			Púrpura, alopecia, reacciones cutáneas psoriasisiformes, exacerbación de la psoriasis, erupción cutánea	Se han notificado 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 debe plantear la suspensión del fármaco si, según el juicio clínico, el bienestar del paciente se ve afectado negativamente por cualquiera de las reacciones anteriores. La suspensión del tratamiento con un beta bloqueante debe ser gradual (ver sección 4.4). En el caso poco frecuente de intolerancia manifestada en forma de bradicardia e hipotensión, se deberá retirar el fármaco y, si es necesario, iniciar el tratamiento por sobredosis (ver sección 4.9).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://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, incluyendo despejar las vías respiratorias y monitorizar 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 microgramos (μ g)/kg en niños) durante 10 minutos para reducir la probabilidad de vómitos, seguido de una infusión de 1-5 mg/hora (50 microgramos (μ g)/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 beta bloqueantes 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 microgramos (μ g)/kg/min (adultos y niños).

Es probable que estas dosis no sean apropiadas para revertir los efectos cardíacos del beta-bloqueo si la intoxicación ha sido grave. 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: beta bloqueantes no selectivos (beta bloqueantes) Código ATC: C07AA05

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Propranolol es un antagonista competitivo de los receptores adrenérgicos beta1 y beta2. No tiene actividad agonista en los receptores beta adrenérgicos, pero posee una actividad estabilizadora de la membrana a concentraciones que superan 1-3 mg/litro, aunque tales concentraciones raramente se alcanzan durante el tratamiento oral.

Se ha demostrado bloqueo beta competitivo en seres humanos mediante el desplazamiento paralelo hacia la derecha en la curva dosis-respuesta de frecuencia cardíaca obtenida con beta-agonistas como isoprenalina.

Al igual que otros betabloqueantes, propranolol posee efectos inótrupos negativos y, por tanto, está contraindicado en caso de insuficiencia cardíaca no controlada.

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

Propranolol es efectivo y bien tolerado por la mayoría de poblaciones étnicas, aunque la respuesta puede ser inferior 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 proporción de metabolitos frente a fármaco original en la sangre es menor que después de la administración oral. En particular, 4-hydroxypropranolol no está presente después de la administración intravenosa. El propranolol se absorbe por completo después de la administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas se producen de 1 a 2 horas después de la administración en pacientes en ayunas. El propranolol se distribuye de manera amplia y rápida en todo el cuerpo, y los niveles más altos se producen en los pulmones, el hígado, los riñones, el cerebro y el corazón. El propranolol está altamente unido a proteínas (80 a 95%). El hígado elimina hasta el 90% de una dosis oral con una vida media de eliminación de 3 a 6 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Aunque algunos datos eran equívocos, de acuerdo con 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 intrauterina o intravaginal es un potente fármaco antiimplantación a una dosis ≥ 4 mg por animal, y los efectos son reversibles. En ratas machos adultos, la administración repetida de propranolol a niveles de dosis elevadas ($\geq 7,5$ mg/kg) indujo lesiones histopatológicas en testículos, epidídimo y vesículas seminales, disminución de la movilidad de los espermatozoides, de la concentración de espermatozoides y de las concentraciones plasmáticas de testosterona, y un aumento significativo de las alteraciones de la cabeza y la cola de los espermatozoides. Estos efectos en general se revirtieron por completo después de la finalización del tratamiento. Se obtuvieron resultados similares después de la administración intratesticular de propranolol, y utilizando modelos *in vitro*. Sin embargo, en el estudio realizado en animales jóvenes tratados durante todo el período del desarrollo que correspondía a la lactancia, la infancia y la adolescencia, no se observaron efectos sobre la fertilidad en machos y hembras (ver sección 4.6).

Se evaluaron los posibles efectos del propranolol sobre el desarrollo de ratas jóvenes 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 y 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:

Celulosa microcristalina (Grado 101)

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Almidón glicolato sódico (Tipo A) de patata

Povidona (K-30)

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa 2910 (E464)

Macrogol 6000 (E1521)

Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Propranolol Aurovitas comprimidos recubiertos con película EFG se encuentra disponible en:

Envases tipo blister: PVC blanco opaco - aluminio

Tamaño de los envases:

Blister: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Propranolol Aurovitas 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 84.656

Propranolol Aurovitas 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 84.649

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

Noviembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://aemps.gob.es/>.