

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİDERAL 40 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Propranolol HCl 40 mg

#### Yardımcı maddeler:

Ponceau 4-R 2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Pembe, yuvarlak tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Bir beta-bloker olan DİDERAL aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Esansiyel ve renal hipertansiyonun kontrolünde
- Angina pektorisin tedavisinde
- Akut miyokard infarktüsü sonrasında uzun süre profilaktik olarak
- Kardiyak disritmilerinin çoğunda kontrol amacıyla
- Migren profilaksisinde
- Esansiyel tremorun tedavisinde
- Anksiyetenin ve anksiyeteye bağlı taşikardinin kontrolünde
- Tirotoksikoz ve tirotoksik krizin tedavisinde yardımcı olarak
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatinin tedavisinde
- Feokromositomanın tedavisinde (Bir alfa-blokerle birlikte)

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinlerde:

Hipertansiyon:

Başlangıç dozu günde iki kere 80 mg olup bir haftalık aralarla doz, hastadan alınan cevaba göre artırılabilir. Normal doz günde 160-320 mg'dır. DİDERAL'le birlikte bir diüretik veya başka bir antihipertansif kullanılarak kan basıncının biraz daha düşmesi sağlanır.

Angina, anksiyete, migren ve esansiyel tremor:

Başlangıç dozu olarak günde 2 veya 3 defa 40 mg verilir ve hastadan alınan cevaba göre bir haftalık aralarla aynı miktarda artırılır. Anksiyete, migren ve esansiyel tremorda 80-160 mg/gün ve anginada 120-240 mg/gün dozlarla istenilen cevap alınır.

Disritmiler, anksiyeteye bağlı taşikardi, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve tirotoksikoz:

Günde 3 veya 4 kere 10-40 mg lık dozlarla istenilen netice alınır.

Miyokard infarktüsü sonrasında:

Tedaviye, miyokard infarktüsü sonrasında 5 ile 21. günler arasında başlanmalıdır. Başlangıç dozu 2-3 gün süreyle, günde 4 kere 40 mg olmalıdır. Bundan sonra hastanın preparatı muntazam almasını sağlamak için günlük toplam doz günde iki kere 80 mg olarak verilebilir.

Feokromositoma:

(Sadece alfa-bloker bir preparatla birlikte kullanılır)

Cerrahi müdahale öncesi: Üç gün süreyle günde 60 mg önerilir.

Müdahale edilemeyen malign vakalarda: günde 30 mg önerilir.

### **Uygulama şekli**

Ağızdan alınır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer, böbrek ya da kalp fonksiyonunun azalmış olması ve birlikte bulunan hastalık ya da diğer ilaç tedavileri olduğu durumlarda tedaviye düşük doz ile başlanmalıdır. Ciddi karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda (siroz gibi) düşük başlangıç dozu (günde 3 kez 20 mg aşılmadan) ve tedaviye yanıtın takip edilmesi önerilmektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Disritmiler, feokromositoma, tirotoksikoz:

Dozaj hastaya göre düzenlenmelidir. Aşağıdaki dozaj sadece genel bir fikir vermek amacıyla:

Oral: İhtiyaca göre günde üç veya dört defa 0,25-0,5 mg/kg verilir.

Migren:

Oral: 12 yaşın altında: Günde iki veya üç defa 20 mg.

12 yaşın üzerinde: Yetişkin dozu verilir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

65 yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda doz seçimi dikkatli yapılmalıdır. Karaciğer böbrek ya da kalp fonksiyonunun azalmış olması ve birlikte bulunan hastalık ya da diğer ilaç tedavileri olduğu durumlarda tedaviye düşük doz ile başlanmalıdır. Yaşlılarda, optimum doz kişiye uygun ve alınan klinik cevaba göre olmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

DİDERAL aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır;

- Propranolol hidroklorüre ve içeriğindeki diğer maddelere aşırı duyarlılık
- Bradikardide ve ikinci veya üçüncü derece kalp bloğunda
- Hasta sinüs sendromlu hastalarda
- Kardiyojenik şoktaki hastalarda
- Yetmezliğin propranolol ile tedavi edilebilen bir taşiaritmiye sekonder olmadığı sürece kontrolsüz kalp yetmezliğinde
- Bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda, bronkospazmda
- Uzun süreli açlıktan sonra
- Metabolik asidozlu (şeker hastalığı gibi) olan hastalarda

- KOAH
- Hipotansiyon
- Ciddi periferel arteriyel rahatsızlık
- Prinzmetal angina
- Tedavi edilmemiş feokromositoma

DİDERAL, hipoglisemiye yatkın hastalarda, yani uzun süre aç kalan hastalarda veya karşı düzenleyici rezervleri kısıtlı hastalarda kullanılmamalıdır. Karşı düzenleyici rezervleri kısıtlı olan hastalar, glikojenoliz, glukoneogenez ve / veya insülin sekresyonunun bozulmuş modülasyonunu içeren hipoglisemiye karşı azaltılmış otonomik ve hormonal tepkilere sahip olabilir. Hipoglisemiye yetersiz yanıt verme riski taşıyan hastalar arasında yetersiz beslenme, uzun süreli açlık, açlık, kronik karaciğer hastalığı, diyabet ve katekolaminlere tam yanıtı engelleyen ilaçların birlikte kullanımı olan kişiler bulunur.

Bronkospazm genellikle salbutamol gibi beta<sub>2</sub> agonist bronkodilatörler tarafından tersine çevrilebilir. Propranolol tarafından üretilen beta blokajının üstesinden gelmek için yüksek dozlarda beta<sub>2</sub> agonist bronkodilatör gerekebilir ve doz klinik cevaba göre titre edilmelidir; hem intravenöz hem de inhalasyon yoluyla uygulama düşünülmelidir. İntravenöz aminofilin kullanımı ve/veya ipratropium (nebulizatör tarafından verilir) kullanımı da düşünülebilir. Glukagonun (intravenöz olarak verilen 1 ila 2 mg) astımlı hastalarda bronkodilatör etki yarattığı da bildirilmiştir. Ağır vakalarda oksijen veya suni havalandırma gerekebilir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Propranololün farmakolojik etkilerinden biri kalp hızını azaltmaktır; semptomların kalp hızının yavaşlığına bağlı görüldüğü olgularda doz azaltılabilir.

Kontrolsüz kalp yetmezliğinde kontrendike olmasına rağmen (bkz. bölüm 4.3), kalp yetmezliği belirtileri kontrol altına alınan hastalarda DİDERAL kullanılabilir. Kardiyak rezervi zayıf olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

DİDERAL, özellikle ventriküler fonksiyon bozukluğu ve/veya SA veya AV iletim anormallikleri olan hastalarda bu etkilerin artmasına yol açabileceğinden, negatif inotropik etkileri olan (örn. verapamil, diltiazem) kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Bu ciddi hipotansiyon, bradikardi ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Ne beta bloker ne de kalsiyum kanal blokeri, diğerinin kesilmesinden sonraki 48 saat içinde intravenöz olarak uygulanmamalıdır.

Birinci derece kalp bloğu olan hastalara propranolol verilmesi halinde dikkatli olunmalıdır.

Tirotoksikoza bağlı kalp yetmezliği tek başına kullanılan propranolola genellikle yanıt vermektedir; ancak aynı zamanda başka istenmeyen faktörler de varsa, miyokard kontraktilesi sağlanmalı ve yetmezlik belirtileri dijital (kalp glikozitleri) ve diüretiklerle kontrol altında tutulmalıdır. Propranolol, tirotoksikoz ve hipertroidizmin önemli belirtilerini maskeleyebilir.

Diğer beta-adrenerjik bloke edici ajanlarla olduğu gibi, iskemik kalp hastalığı bulunan hastalarda tedavi aniden kesilmemelidir. Ya eşdeğer dozda bir başka beta-adrenerjik bloker verilmeli ya da doz kademeli olarak azaltılarak propranolol tedavisi kesilmelidir.

Anlamalı karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda yarı ömrü uzayabildiğinden, tedaviye başlanırken ya da başlangıç dozu seçilirken dikkatli olunmalıdır.

Propranolol dekompanse sirozu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Portal hipertansiyonu olan hastalarda karaciğer fonksiyonu kötüleşecektir ve hepatik ensefalopati gelişebilir. Propranolol ile tedavinin hepatik ensefalopati gelişme riskini arttırabileceğini düşündüren bazı raporlar bulunmaktadır.

Propranololün, diazo yöntemi ile serum bilirubinin tahminine ve floresan kullanan yöntemlerle katekolaminlerin belirlenmesine müdahale ettiği bildirilmiştir.

Her ne kadar ciddi periferik arteriyel dolaşım bozukluklarında kontrendike olsa da (bkz. bölüm 4.3), beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar aynı zamanda daha az ciddi periferik arteriyel dolaşım bozukluklarını da şiddetlendirebilir. Bu nedenle, propranolol Raynaud hastalığı/sendromu ya da intermitan klodikasyon gibi durumlarda büyük dikkatle kullanılmalıdır.

Propranolol uygulanan hastalarda izole miyastenia gravis benzeri sendrom raporları ya da miyastenia gravis alevlenmesi bildirilmiştir.

Beta-adrenerjik bloke edici ilaçların kullanımı sedef hastalığını şiddetlendirebilir.

Beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar tedavi edilmemiş feokromositomada kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3), ancak feokromositoma hastalarında bir alfa-bloker birlikte verilebilir.

Beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar bazı alerjenlere anafilaktik reaksiyon öyküsü bulunan hastalara verildiğinde bu alerjenlere karşı daha şiddetli reaksiyona neden olabilir. Bu hastalar alerjik reaksiyonların tedavisinde kullanılan olağan epinefrin dozlarına yanıt vermeyebilir. Beta-adrenerjik bloke edici ilaçlar anafilaksi öyküsü bulunan hastalarda kullanıldığında özellikle dikkatli olunmalıdır.

Propranolol, hipogliseminin (özellikle taşikardi) belirtilerini ve semptomlarını bloke edebilir veya değiştirebilir. Propranolol bazen diyabetik olmayan hastalarda hipoglisemiye neden olabilir, örn. yenidoğan, bebek, çocuk, yaşlı ve hemodiyaliz hastaları veya kronik karaciğer hastalığı olan ve aşırı doza maruz kalmış hastalar. Propranolol ile ilişkili şiddetli hipoglisemi, izole hastalarda, nadiren nöbetler ve/veya koma ile kendini göstermiştir. Propranolol ile eş zamanlı olarak hipoglisemi tedavisi uygulanan, diyabetik hastalarda dikkatli olunmalıdır. Propranolol, insüline verilen hipoglisemik yanıtı uzatabilir (bkz. bölüm 4.3).

Çocuklarda hipoglisemik etki daha hızlı ortaya çıkabilir ve bu yaş grubunda hipoglisemik nöbet riskinin artmasına neden olabilir.

#### Tedavinin Kesilmesi

Başka türlü açıklanamayan herhangi bir reaksiyon söz konusu olduğunda ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Bradikardi ve hipotansiyon şeklinde ortaya çıkan nadir intolerans durumunda, ilaç kesilmeli ve eğer gerekiyorsa doz aşımında uygulanan tedaviye başlanmalıdır. Beta-reseptör antagonistlerinin aniden kesilmesi şiddetli angina pectoris

alevlenmesi, akut miyokard infarktüsü, ani ölüm, malign taşikardi, terleme, palpasyon ve tremora neden olabilir. Tedavi 10 ila 14 gün içinde kademeli olarak kesilmeli, ancak bu her zaman rebound etkileri önlemeyebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Bir beta-bloker cerrahiye hazırlık için kesildiğinde, tedaviye en az 24 saat ara verilmelidir. Beta blokajın sürdürülmesi indüksiyon ve intübasyon sırasında aritmi riskini azaltır, ancak hipertansiyon riskinde artış da olabilir. Tedavi devam ettirilecekse, belli anestezi ilaçlarının kullanımı konusunda ihtiyatlı olunmalı ve mümkün olan en düşük negatif inotropik etkiye sahip anestezi seçilmelidir. Anestezist, beta-bloker ilaç kullanımını ile ilgili olarak her zaman bilgilendirilmelidir. Hasta, intravenöz atropin uygulanarak vagal reaksiyonlara karşı korunabilir.

Bu tıbbi ürün Ponceau 4-R içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Sitokrom P-450 enzimlerinin substratları, inhibitörleri ve indükleyicileri ile etkileşimler Propranolol'un metabolizması sırasında sitokrom P-450 sistemi dahilindeki (CYP2D6, 1A2, 2C19) çok sayıda enzim işe karıştığı için; bu enzimlerden biri veya birden fazlası tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanılması ya da bu enzimlerin aktivitesini etkileyen (indüksiyon veya inhibisyon şeklinde) ilaçlarla birlikte kullanılması, klinikle alakalı ilaç etkileşimlerine ya da etkililiğinde ve/veya toksisitesinde değişikliklere neden olabilir. (Bkz. Bölüm 5)

CYP2D6'nın substratları veya inhibitörleri:

Amiodaron, simetidin, delavirdin, fluoksetin, paroksetin, kinidin ve ritonavir gibi CYP2D6'nın substratları veya inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte verilmesi, propranololun kandaki seviyesini ve/veya toksisitesini arttırabilir. Ranitidin ve lansoprazol ile herhangi bir etkileşimi gözlenmemiştir.

CYP1A2'nin substratları veya inhibitörleri:

İmipramin, simetidin, siprofloksazin, fluvoksamin, isoniazid, ritonavir, teofilin, zileuton, zolmriptan ve rizatriptan gibi CYP1A2'nin substratları veya inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte verilmesi, propranololun kandaki seviyesini ve/veya toksisitesini arttırabilir.

CYP2C19'un substratları veya inhibitörleri:

Flukonazol, simetidin, fluoksetin, fluvoksamin, tenioposid ve tolbutamid gibi CYP2C19 nin substratları veya inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte verilmesi, propranololun kandaki seviyesini ve/veya toksisitesini arttırabilir. Omeprazol ile herhangi bir etkileşimi gözlenmemiştir.

Karaciğerde ilaç metabolizmasını indükleyen ilaçlar:

Rifampin, etanol, fenitoin ve fenobarbital gibi indükleyici ilaçlarla birlikte verilmesi, propranololun kandaki seviyelerini düşürebilir. Sigara içmek de karaciğerdeki metabolizmayı indüklemektedir ve propranololun klerensini %77 ye varan oranda arttırdığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda propranololun plazma konsantrasyonu azalır. Farmakokinetik çalışmalar, karaciğerde propranololü metabolize eden enzim sistemleri ve bu ajanlar üzerindeki etkileri nedeniyle aşağıdaki ajanların propranolol ile de etkileşime girebileceğini göstermiştir: kinidin, propafenon, teofilin, varfarin, tioridazin ve nifedipin, nisoldipin, nikardipin, isradipin ve lasidipin gibi dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri. Her iki ajanın da kan konsantrasyonlarının etkilenebileceği gerçeği nedeniyle, klinik

yargıya göre dozaj ayarlamaları gerekebilir (ayrıca dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ile eşzamanlı tedavi ile ilgili olarak yukarıdaki etkileşime bakınız).

### Kardiyovasküler İlaçlar

#### Antiaritmikler:

Propafenonun negatif inotropik ve beta-bloker etkileri bulunmaktadır ve bu etkiler propranolol ile birlikte verildiğinde aditif sonuç verebilir. Propranololun birlikte verilmesiyle, propafenonun eğri altındaki alanı (EAA) %200'den fazla oranda artmaktadır.

Kinidin propranololun konsantrasyonunu artırır, klinik olarak beta blokajının daha yüksek seviyelere çıkmasına neden olur ve postüral hipotansiyona yol açabilir. Flekainid bir diğer Tip I antiaritmiktir.

Disopiramid güçlü negatif inotropik ve kronotropik etkileri bulunan bir Tip I antiaritmik ilaçtır. Propranolol ile birlikte verildiğinde ciddi bradikardi, asistol ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Amiodaron negatif kronotropik özellikleri olan bir antiaritmik ajandır. Propranolol ile birlikte verildiğinde bu özellik üstünde aditif etki görülebilir.

Propranolol ile birlikte verildiğinde lidokainin klerensi azalır. Propranolol ile birlikte verilmesini takiben lidokain toksisitesi rapor edilmiştir. Propranololun birlikte verilmesi, lidokainin metabolizmasını inhibe eder ve lidokain konsantrasyonlarında % 25 artışa yol açar. Propranolol ile lidokain kombinasyonundan kaçınılmalıdır.

Propranololun A-V düğüm iletimini yavaşlatan ilaçlarla; örneğin, dijital (kalp glikozitleri), lidokain ve kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte verilmesi sırasında dikkatli olunması gerekir.

#### Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Bir beta-bloker kullanmakta olan hastalara, negatif inotropik ve/veya kronotropik etkileri olan bir kalsiyum kanal blokeri verilirken dikkatli olmak gerekir. Her iki ajan da miyokardın kasılma yeteneğini (kontraktilite) zayıflatabilir veya atriyoventriküler iletimi azaltabilir.

Verapamil ve beta-blokerlerin birlikte kullanılması ile önemli şiddette bradikardi, kalp yetmezliği veya kardiyovasküler kollaps görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır.

Kalp hastalığı bulunan kişilere propranolol ile diltiazemin birlikte verilmesinin bradikardi, hipotansiyon, yüksek dereceli kalp bloğu ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Nisoldipin ile birlikte verilmesi, propranololun ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerlerini sırasıyla %50 ve %30 oranında artırır. Nifedipin ile birlikte verilmesi ise, propranololun ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerlerini sırasıyla %80 ve %47 oranında artırır.

Propranolol ile birlikte verildiğinde, nifedipinin ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerleri sırasıyla %64 ve %79 oranında artar.

Propranolol, verapamil ve norverapamilin farmakokinetiğini etkilemez. Verapamil, propranololun farmakokinetiğini etkilemez.

Sempatomimetik ajanlar:

Epinefrin gibi sempatomimetik ajanların eşzamanlı kullanımı beta blokerlerin etkisini ortadan kaldırabilir. Nadir durumlarda vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve bradikardi meydana gelebileceğinden, beta bloker alan hastalara epinefrin içeren preparatların parenteral uygulamasında dikkatli olunmalıdır.

ADE İnhibitörleri:

Beta-blokerlerle kombine edildiğinde, ADE inhibitörleri özellikle akut miyokard infarktüsü durumunda hipotansiyona neden olabilir.

Propranolol ile birlikte verildiğinde, belirli ADE inhibitörlerinin bronşların aşırı aktif hale gelmesini arttırdıkları rapor edilmiştir.

Klonidin:

Beta blokerler, klonidinin kesilmesini takip edebilen rebound hipertansiyonu şiddetlendirebilir. İki ilaç birlikte uygulanırsa, klonidin kesilmeden birkaç gün önce beta bloker kesilmelidir. Klonidin beta bloker tedavisi ile değiştiriliyorsa, klonidin uygulaması durduktan sonra beta blokerlerin uygulanması birkaç gün ertelenmelidir. Klonidinin antihipertansif etkileri, beta-blokerler tarafından antagonize edilebilir. Moksonidin için de benzer durum söz konusudur.

Alfa-Blokerler:

Prazosin beta-blokerlerle birlikte verildiğinde, ilk doza bağlı hipotansiyonda uzama görülmesiyle ilişkili bulunmuştur.

Beta-blokerlerle birlikte terazosin veya doksazosin uygulanan hastalarda postüral hipotansiyon rapor edilmiştir.

Reserpin:

Reserpin gibi katekolamin tüketiren ilaç alan hastaların, dinlenme durumunda sempatik sinir aktivitesinde görülecek aşırı düşüş açısından yakından izlenmesi gerekir. Bu durum hipotansiyon, belirgin bradikardi, vertigo, senkop atakları veya ortostatik hipotansiyon gibi sonuçlara neden olabilir. Propranololun reserpin ile birlikte uygulanması aynı zamanda depresyonu da arttırabilir.

İnotropik Ajanlar:

Propranolol ile uzun süreli tedavi altındaki hastalara, alfa-reseptör uyarımına karşı gelinmesinin bir sonucu olarak epinefrin uygulanırsa; kontrol altına alınmayan hipertansiyon durumu yaşayabilirler. Bu nedenle, propranololun doz aşımının tedavisinde epinefrin kullanılmaz (Bkz. Bölüm 4.9).

İsoproterenol ve Dobutamin:

Propranolol, beta-reseptör agonistlerinin kompetitif bir inhibitörüdür; isoproterenol ve dobutamin gibi bu gruptan ajanların uygulanması durumunda etkileri tersine dönebilir. Propranolol ayrıca miyokardiyal iskemi açısından tetkik edilen hastalarda stres ekokardiyografisinde dobutamine karşı duyarlılığı da azaltabilir.

Kardiyovasküler olmayan ilaçlar

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar:

Nonsteroidal Antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ), beta-adrenoreseptör bloke edici ajanların antihipertansif etkilerini azalttıkları rapor edilmiştir.

Güçlü karaciğer enzim indükleyicisi olan rifampisin propranolol metabolizmasını arttırabilir.

İbuprofen ve indometasin gibi prostaglandin sentetaz inhibe edici ilaçların propranolol ile birlikte uygulanması, propranololün kan basıncını ve kalp hızını düşürücü etkinliğini azaltabilir.

Antidepresanlar:

MAO inhibitörlerinin veya trisiklik antidepresanların hipotansif etkileri, beta-blokerlerle birlikte uygulandıklarında şiddetlenebilir. Propranololün beta blokajı üstündeki aktivitesiyle etkileşime girebilirler.

Anestezik ajanlar:

DİDERAL ile anestezik ajanlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Anestezi uzmanı bilgilendirilmeli ve anestezi seçimi mümkün olduğunca az negatif inotropik aktiviteye sahip bir ajan olmalıdır. Beta blokerlerin anestezik ilaçlarla birlikte kullanılması refleks taşikardinin zayıflamasına ve hipotansiyon riskinin artmasına neden olabilir. Miyokardiyal depresyona neden olan anestezik ajanlardan en iyi şekilde kaçınılmalıdır. Metoksifluran ve trikloroetilen, propranolol ile birlikte uygulandığında miyokardın kasılma yeteneğini (kontraktilite) düşürebilir.

Migren ilaçları:

Zolmitriptan veya rizatriptanın propranolol ile birlikte kullanılması, zolmitriptan'ın (EAA da %56, C<sub>maks</sub>'da %37 oranında artış) ve rizatriptanın (EAA da %67, C<sub>maks</sub>'da %75 oranında artış) konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır.

Birkaç hastada vazospastik reaksiyonlar bildirildiğinden, ergotamin, dihidroergotamin veya ilişkili bileşiklerin beraber kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Antidiyabetik ilaçlar:

DİDERAL, hipogliseminin taşikardisini değiştirir. Diyabetik hastalarda DİDERAL ve hipoglisemik tedavinin eşzamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.(bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4) Propranolol insüline hipoglisemik yanıtı uzatabilir.

Teofilin:

Teofilinin propranolol ile birlikte kullanılması, teofilinin oral klerensini % 30 ile % 52 oranında azaltmaktadır.

Benzodiazepinler:

Propranolol diazepamın metabolizmasını inhibe edebilir; diazepam ve metabolitlerinin konsantrasyonlarının artmasına yol açabilir. Diazepam, propranololün farmakokinetiğini değiştirmez.

Propranolol ile birlikte kullanılması, oksazepam, triazolam, lorazepam ve alprazolamın farmakokinetiğini etkilemez.

Güçlü karaciğer enzim indükleyicisi olan barbitüratlar propranolol metabolizmasını arttırabilir.

#### Nöroleptik İlaçlar:

Propranololun haloperidol ile birlikte uygulanması durumunda, hipotansiyon ve kalp durması görüldüğü rapor edilmiştir.

Uzun etkili propranololun günde 160 mg'a eşit veya üstündeki dozlarda tioridazin ile birlikte kullanılması, tioridazinin plazma konsantrasyonunda %55 ile %369 oranında artışa yol açmaktadır. Tioridazin metabolitinin (mesoridazin) plazma konsantrasyonunda da %33 ile %209 oranında yükselmeye neden olmaktadır.

Propranololun klorpromazinin ile birlikte kullanılması, propranololun plazma seviyesinde % 70 oranında artışa yol açmakta, aynı zamanda plazma propranolol seviyesi de yükselmektedir.

#### Anti-ülser İlaçları:

Propranololun non-spesifik bir CYP450 inhibitörü olan simetidin ile birlikte verilmesi, propranololun EAA ve Cmax değerlerini sırasıyla %46 ve %35 oranında arttırmıştır. Alüminyum hidroksit jeli (1200 mg) ile birlikte kullanılması propranolol konsantrasyonunda azalmaya yol açabilir.

Uzun etkili propranolol ile metoklopramidin birlikte kullanılmasının, propranololun farmakokinetiği üstünde önemli bir etkisi olmamıştır.

#### Lipid Düşürücü İlaçlar:

Kolestiramin veya kolestipol gibi ilaçların propranolol ile birlikte kullanılması, propranolol konsantrasyonlarının %50'ye varan oranda azalmasına yol açmıştır.

Propranololun lovastatin veya pravastatin ile birlikte kullanılması, her iki ilacın da EAA değerlerinde sırasıyla %18 ve %23 oranında azalmaya yol açmıştır, ancak farmakokinetik özelliklerini değiştirmemiştir. Propranololun fluvastatinin farmakokinetik özellikleri üstünde etkisi görülmemiştir.

#### Varfarin:

Propranolol varfarin ile birlikte uygulandığında, varfarin konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle protrombin zamanının izlenmesi gerekir.

#### Alkol:

Birlikte alkol kullanılması, propranololun plazma seviyelerini azaltır.

#### Tiroksin:

Tiroksinin propranolol ile birlikte kullanılması, beklenenden daha düşük T3 konsantrasyonları elde edilmesiyle sonuçlanabilir.

#### Hidralazin:

Hidralazin ile beraber kullanımı propranololun plazma seviyelerini artırır.

### 4.6. Gebelik ve laktasyon

#### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

#### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

## **Gebelik dönemi**

DİDERAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda gerçekleştirilmiş yeterli ve iyi kontrollü araştırmalar mevcut değildir. Bununla birlikte, beta blokerler plasental perfüzyonu azaltır, bu da intrauterin fetal ölüm, olgunlaşmamış ve erken doğumlarla sonuçlanabilir. Anne karnında propranolole maruz kalmış yeni doğanlarda intrauterin büyüme gecikmesi bildirilmiştir. Ayrıca doğum sırasında anneleri propranolol kullanan yenidoğanlarda bradikardi, hipoglisemi ve solunum depresyonu görülmüştür. Postnatal dönemde yenidoğanda artmış kardiyak ve pulmoner komplikasyon riski vardır.

DİDERAL gebelik sırasında ancak potansiyel yararı, fetüs üzerine olası risklerinden daha fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Propranolol anne sütü ile atılmaktadır.

Bu nedenle DİDERAL uygulamasından sonra emzirme önerilmemektedir.

## **Üreme yeteneği /Fertilite**

Hayvanlardaki üreme çalışmalarında fertilite üzerinde, ilaca atfedilebilecek hiçbir bozukluğun oluşmadığı gösterilmiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Propranololun araç ve makine kullanma becerisi üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur. Ancak görme bozukluğu, sersemlik, yorgunluk oluşabileceğinden, hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ); Çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); Bilinmiyor. (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki organ- sınıf sistemine göre belirtilmiştir:

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Trombositopeni

Bilinmiyor: Agranülositoz

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Anafilaktik /anaflaktoik reaksiyonların da dahil olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları, farenjit ve agranülositoz, ağrı ve boğaz yanmasının eşlik ettiği ateş, laringospazm ve solunum zorluğu, sistemik lupus eritematozus (SLE)

#### **Endokrin hastalıklar:**

Bilinmiyor: Tirotoksikoz belirtilerinin maskelenmesi

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Bilinmiyor: Yenidoğanlar, bebekler, çocuklar, yaşlı hastalar, hemodiyalize giren hastalar, birlikte antidiyabetik tedavi alan hastalar, uzun süre aç kalan hastalar ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda hipoglisemi bildirilmiştir. Lipit metabolizmasında değişiklikler (trigliserit ve kolesterolün kan konsantrasyonlarında değişiklikler)

**Psikiyatrik hastalıklar:**

Yaygın: Uyku bozuklukları, kabuslar

Seyrek: Halüsinasyonlar, psikozlar, duygusal değişiklikler, konfüzyon, hafıza kaybı

Bilinmiyor: Depresyon

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Seyrek: Baş dönmesi, parestezi

Çok seyrek: İzole miyastenia gravis benzeri sendrom raporları ya da miyastenia gravis alevlenmesi bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Baş ağrısı, hipoglisemik nöbetler

**Göz hastalıkları:**

Seyrek: Görme bozukluğu, göz kuruluğu

Bilinmiyor: Konjunktivit

**Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın: Bradikardi

Seyrek: Kalp yetmezliğinde kötüleşme, kalp bloğunda şiddetlenme, senkopla ilişkili olabilen postural hipotansiyon

Bilinmiyor: Angina pektoris ataklarında kötüleşme

Bradikardi ve hipotansiyon şeklinde bir tahammülsüzlük görülürse, tedavi durdurulmalı ve eğer gerekiyorsa doz aşımında uygulanan tedavi yapılmalıdır.

**Vasküler hastalıklar:**

Yaygın: Ekstremitelerde soğukluk, Raynaud sendromu

Seyrek: İntermitan klodikasyonun alevlenmesi

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:**

Seyrek: Bronşiyal astım veya astım şikayetleri öyküsü bulunan hastalarda, bazen ölümle sonuçlanabilen bronkospazm görülebilir.

Bilinmiyor: Dispne

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Diyare, bulantı, kusma

Bilinmiyor: Kabızlık, ağız kuruluğu

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Seyrek: Saç dökülmesi, purpura, sedef benzeri deri reaksiyonları, sedef hastalığının alevlenmesi, döküntü

Bilinmiyor: Hiperhidroz

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Bilinmiyor: Artralji

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Bilinmiyor: Renal kan akımı ve GFH'de azalma

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları:**

Bilinmiyor: Cinsel fonksiyon bozukluğu

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın: Bitkinlik ve/veya halsizlik (genellikle geçici)

### **Araştırmalar:**

Çok seyrek: ANA'da (Antinükleer Antikorlar) bir artış gözlenmiştir, ancak bunun klinik önemi açık değildir.

Klinik değerlendirmeye göre, yukarıdaki reaksiyonlardan herhangi biri hastanın sağlığını olumsuz yönde etkiliyorsa, ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Bir beta-bloker tedavisinin kesilmesi kademeli olmalıdır. Bradikardi ve hipotansiyon olarak görülen ender bir intolerans durumunda, ilaç kesilmeli ve gerekirse aşırı doz tedavisine başlanmalıdır.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Propranololün aşırı dozda kullanıldığında ciddi toksisiteye neden olduğu bilinmektedir. Hastalara doz aşımı belirtileri hakkında bilgi verilmeli ve aşırı dozda propranolol alınmışsa acil tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

Klinik özellikler

#### Kardiyak

Bradikardi, hipotansiyon, pulmoner ödem, senkop ve kardiyojenik şok gelişebilir. QRS kompleks uzaması, ventriküler taşikardi, birinci ila üçüncü derece AV bloğu, ventriküler fibrilasyon veya asistol de oluşabilir. Diğer kardiyookaktif ilaçlar, özellikle kalsiyum kanal blokerleri, digoksin, siklik antidepressanlar veya nöroleptikler de alındığında, kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesi daha olasıdır. Yaşlı hastalar ve altta yatan iskemik kalp hastalığı olanlar, ciddi kardiyovasküler rahatsızlık gelişme riski altındadır.

#### MSS

Uyuşukluk, konfüzyon, nöbetler (hipoglisemik nöbetler dahil), halüsinasyonlar, irileşmiş göz bebekleri ve ciddi vakalarda koma meydana gelebilir. Koma veya pupil reaktivitesinin olmaması gibi nörolojik belirtiler, resüsitasyon sırasında güvenilir olmayan prognostik göstergelerdir.

#### Diğer özellikler

Bronkospazm, hiperkalemi ve bazen MSS aracılı solunum depresyonu oluşabilir.

Prosedür

Doz aşımı veya kalp atış hızında veya kan basıncında aşırı düşme durumlarında propranolol ile tedavi durdurulmalıdır. Prosedür, açık bir hava yolu ve stabil olana kadar hayati belirtilerin izlenmesi dahil genel semptomatik ve destekleyici önlemleri içermelidir. Semptomatik hastalarda veya anormal EKG'si olan hastalarda, yoğun bakım ile erken görüşme düşünülmelidir.

Propranolol, anlamlı ölçüde diyaliz edilemez. Aşağıdaki tedbirlerin alınması önerilir:

Genel:

İlaç kısa bir süre önce yutulduysa veya bu olasılık söz konusu ise pulmoner aspirasyonun önlenmesine dikkate edilerek mide içeriği boşaltılır.

Bradikardi:

İntravenöz olarak 1-2 mg atropin uygulanabilir. Eğer gerekirse bunu takiben bolus doz olarak 10 mg glukagon intravenöz uygulanabilir. Gerekli görülürse bu tekrarlanabilir veya hastadan alınan cevaba göre intravenöz infüzyon şeklinde 1-10 mg glukagon/saat uygulanır. Eğer glukagona bir cevap alınamazsa veya glukagon yoksa, başlangıçta bir beta-adrenoseptör stimülanı, örneğin 25 mikrogram isoprenalin veya 0,5 mg orsiprenalin yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanabilir.

Kalp yetmezliği:

Hastaya digitalis (kalp glikozitleri) ve diüretikler verilmelidir.

Hipotansiyon:

Levarteranol ya da epinefrin gibi vazopresörler uygulanır.

Bronkospazm:

İzoproterenol ve aminofilin uygulanır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

### 5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Nonselektif beta blokör ilaçlar

ATC kodu: C07AA05

Propranolol başka herhangi bir otonom sinir sistemi aktivitesi olmayan, non-selektif beta adrenerjik reseptör blokördür ve Beta<sub>1</sub> ve Beta<sub>2</sub> reseptörlerde yarışmalı antogonizmaya sahiptir. Beta-reseptör bölgelerine giriş yolu propranolol tarafından bloke edildiğinde, beta-adrenerjik uyarıya karşı kronotropik, inotropik ve vazodilatör yanıtlar orantılı olarak azalır. Propranolol beta-blokaj için gerekenden daha yüksek dozlarda kullanıldığında, aynı zamanda kalbin aksiyon potansiyelini etkileyen kinidin benzeri ya da anestetik benzeri bir membran aksiyonu da ortaya koyar. Membran aksiyonunun aritmilerin tedavisindeki anlamlılığı kesin değildir. Beta adreno-reseptörlerde agonist etkisi olmamakla beraber 1-3 g/litre' yi aşan konsantrasyonlarda, membran stabilizan etkisi vardır. Ancak ağız yoluyla tedavide bu yoğunluklar nadiren elde edilir.

Etki mekanizması:

Propranololun antihipertansif etki mekanizması kanıtlanmamıştır. Antihipertansif etkiye katkıda bulunan faktörler arasında aşağıdakiler sayılabilir: (1) kardiyak çıkışta azalma, (2) böbrekler tarafından renin salınımının inhibisyonu ve (3) beyindeki vazomotor merkezlerden tonik sempatik sinir çıkışında azalma. Başlangıçta total periferik direnç artabilse de, kronik kullanımla birlikte yeniden tedavi öncesi düzeyine döner ya da bu düzeyin altına iner. Propranololun plazma hacmi üzerindeki etkilerin önemsiz ve bir ölçüde değişken olduğu düşünülmektedir.

Anjina pektoriste propranolol, kalp atım hızındaki, sistolik kan basıncındaki ve miyokard kontraksiyonunun hızında ve derecesindeki katekolamin kaynaklı artışları bloke etme yoluyla belli herhangi bir efordaki kalbin oksijen gereksinimini genellikle azaltır. Propranolol sol ventrikül lif uzunluğu ile diyastol sonu basıncını artırarak ve sistolik ejeksiyon periyodunu uzatarak oksijen gereksinimlerini arttırabilir. Beta-adrenerjik blokajın net fizyolojik etkisi genellikle yararlıdır ve egzersiz sırasında ağrının başlamasının gecikmesi ve iş kapasitesinin artmasıyla kendini gösterir.

Propranolol beta-adrenerjik blokaj için gerekli olan dozlarda kullanıldığında antiaritmik etki göstermektedir ve propranololün antiaritmik mekanizmasının başlıca bu şekilde olduğu düşünülmektedir. Propranolol beta-blokaj için gerekenden daha yüksek dozlarda kullanıldığında, aynı zamanda kalbin aksiyon potansiyelini etkileyen kinidin benzeri ya da anestetik benzeri bir membran aksiyonu da ortaya koyar. Membran aksiyonunun aritmilerin tedavisindeki anlamlılığı kesin değildir.

Propranololün antimigren etkisinin mekanizması kanıtlanmamıştır. Beynin pial damarlarında beta-adrenerjik reseptörler gösterilmiştir.

Propranololün antitremor etkisinin mekanizması kanıtlanmamıştır fakat beta 2 reseptörlerinin rolünün olduğu düşünülmektedir. Merkezi bir etki de söz konusu olabilir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikleri**

### Emilim

Propranolol oral uygulandığında tamamen emilir. Bununla beraber yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğradığından ancak ortalama %25'i sistemik dolaşıma girer. Aç karnına alındığında plazma konsantrasyonlarındaki en yüksek değere 1-4 saatte ulaşır.

### Dağılım

Proteince zengin besinlerle birlikte alındığında propranololün biyoyararlanımı, doruk konsantrasyonuna ulaşma zamanı, plazma proteinlerine bağlanma oranı, yarı-ömrü ve üredeki değişmemiş miktarında değişiklik olmaksızın %50 oranında artar. Propranolol yüksek oranda proteinlere bağlanır. (% 90). Propranololün dağılım hacmi yaklaşık 4L/kg'dır. Propranolol vücutta hızla yayılır, akciğer, karaciğer, böbrekler ve kalpte yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Propranolol kan-beyin bariyerini ve plasentayı aşar, anne sütüne geçer.

### Biyotransformasyon

Propranolol büyük ölçüde aromatik hidroksilasyon (%42), yan-zincir oksidasyonu ile takip eden N-dealkilasyon (%41) ve direkt glukronidasyon (%17) ile metabolize edilir.

### Eliminasyon

Preparatın eliminasyon yarı ömrü 3-6 saat olup yaklaşık %90 oranında karaciğer tarafından gerçekleştirilir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

### Böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda propranololün metabolize edilmesinde ve plazma klerensinde düşüş olmaktadır.

### Karaciğer yetmezliği

Propranolol büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize olmaktadır bu sebeple sirozlu hastalarda, proteinlere bağlanmamış konsantrasyonunda artış ve yarı-ömüründe uzama meydana gelmektedir.

#### Geriyatrik popülasyon

Propranololun klerensi yaşlı hastalarda oksidasyon kapasitesindeki düşüşe bağlı olarak azalmaktadır.

#### Cinsiyetler arası farklılıklar

Kadınlarda ise estradiol yada testosteron hormonları ile bağlantı göstermezken erkek hastalarda dolaşımdaki testosteron hormonunun konsantrasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Propranololun toksik etkilerini ve karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli çalışmalar yapılmıştır. 150 mg/kg/gün'e kadar dozların verildiği fare ve sıçanlarla yapılan 18 aylık çalışmalarda ilacın neden olduğu toksisiteye dair kanıt bulunmamıştır. Hiçbir dozda ilaca bağlı tümör oluşumu gözlenmemiştir.

Hayvanlardaki üreme çalışmalarında fertilité üzerinde, ilaca atfedilebilecek hiçbir bozukluğun oluşmadığı gösterilmiştir.

150 mg/kg/gün (insan için önerilen maksimum günlük dozun yaklaşık 10 katı) dozun verildiği sıçanlarda propranolol embriyotoksik bulunmuştur. Ayrıca, bazı çalışmalarda tüm doz gruplarında neonatal toksisitede bir artış not edilmiştir.

250 mg/kg/gün (insan için önerilen maksimum günlük dozun yaklaşık 20 katı) propranololun verildiği gebe tavşanlarda embriyotoksisite oluşmamıştır.

Hiçbir türde teratojenite rapor edilmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol  
Aljinik asit  
Jelatin (sığıır kaynaklı)  
Ponceau 4 - R  
Magnezyum stearat  
Stearik asit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Belirtilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Al / PVC blisterlerde 50 tablet olarak ambalajlanmıştır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

BMED İlaç Danışmanlık Sağlık Ürün ve Hizmetleri Tic. Ltd. Şti.

Yenimahalle – Ankara

Tel: (0312) 248 14 41

Faks: (0312) 248 13 03

e-mail: [info@bmed.com.tr](mailto:info@bmed.com.tr)

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2021/205

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 09.07.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**