

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Propranolol Generis 10 mg comprimidos revestidos por película
Propranolol Generis 40 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Propranolol Generis 10 mg:

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de cloridrato de propranolol.

Propranolol Generis 40 mg:

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de cloridrato de propranolol.

Excipiente com efeito conhecido:

10 mg

Cada comprimido contém 18,75 mg de lactose (na forma mono-hidratada)

40 mg

Cada comprimido contém 75,00 mg de lactose (na forma mono-hidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Propranolol Generis 10 mg:

Comprimido revestido por película, branco a esbranquiçado, redondo, biconvexo, com a gravação “I” numa face e “10” na outra face. O tamanho é de 5,0 mm.

Propranolol Generis 40 mg:

Comprimido revestido por película, branco a esbranquiçado, redondo, biconvexo, com a gravação “I 40” numa face e ranhura divisível em quatro na outra face. O tamanho é de 8,0 mm.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Angina de peito.

Hipertensão.

Profilaxia a longo prazo contra novo enfarte do miocárdio após recuperação de enfarte agudo do miocárdio.

Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica.

Tremor essencial.

Arritmia cardíaca supraventricular.

Arritmias cardíacas ventriculares.

Hipertiroidismo e tirotoxicose.

Feocromocitoma (com um bloqueador-alfa).

Enxaqueca.

Profilaxia de hemorragia do trato gastrointestinal superior em doentes com hipertensão portal e varizes esofágicas.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Hipertensão

Inicialmente, a dose é de 40 mg duas ou três vezes por dia, podendo ser aumentada para 80 mg por dia em intervalos semanais, de acordo com a resposta do doente. O intervalo de doses habitual é de 160 a 320 mg/dia. Com a administração simultânea de diuréticos ou outros fármacos anti-hipertensores, obtém-se uma maior redução da pressão arterial.

Angina, enxaqueca e tremor essencial

A dose inicial é de 40 mg duas ou três vezes por dia, aumentando na mesma quantidade em intervalos semanais, de acordo com a resposta do doente. Observa-se geralmente uma resposta adequada na enxaqueca com a dose de 80-160 mg/dia e na angina e tremor essencial com a dose de 120-240 mg/dia.

Arritmias, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e tirotoxicose

Obtém-se geralmente uma resposta satisfatória com 10-40 mg, três ou quatro vezes por dia.

Pós-enfarte do miocárdio

O tratamento deve iniciar-se entre o 5º e o 21º dia após o enfarte do miocárdio, com uma dose inicial de 40 mg quatro vezes por dia durante dois ou três dias. Para se melhorar a adesão ao tratamento, a dose diária total pode, de seguida, ser administrada como 80 mg duas vezes por dia.

Hipertiroidismo

A dose é ajustada de acordo com a resposta clínica. A maioria dos doentes responde dentro do intervalo de doses de 10 mg-40 mg, três a quatro vezes por dia.

Hipertensão portal

A dose deve ser titulada até atingir uma diminuição de aproximadamente 25% da frequência cardíaca em repouso. A dose deve ser iniciada com 40 mg duas vezes por dia, aumentando para 80 mg duas vezes por dia, dependendo da resposta da frequência cardíaca. Se necessário, a dose pode ser aumentada em incrementos até um máximo de 160 mg duas vezes por dia.

Feocromocitoma

(Utilizado apenas em associação com um bloqueador dos recetores alfa)

Pré-operatório: recomendam-se 60 mg diários durante três dias. Casos malignos inoperáveis: 30 mg diários.

Compromisso hepático

A biodisponibilidade do propranolol pode ser aumentada em doentes com compromisso hepático e podem ser necessários ajustes posológicos. Em doentes com doença hepática grave (por exemplo, cirrose) recomenda-se uma dose inicial baixa (não excedendo 20 mg três vezes por dia) com monitorização atenta da resposta ao tratamento (como o efeito sobre a frequência cardíaca).

Compromisso renal

As concentrações de propranolol podem aumentar em doentes com compromisso renal significativo e em hemodiálise. Devem tomar-se precauções quando se inicia o tratamento e se selecciona a dose inicial.

Tal como com outros agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, o tratamento não deve ser descontinuado de forma abrupta. A dosagem deve ser suspensa gradualmente durante um período de 7 a 14 dias. Tanto a substituição por uma dose equivalente de outro bloqueador dos recetores beta-adrenérgicos como a descontinuação do propranolol devem ser graduais. Os doentes devem ser seguidos durante a suspensão, especialmente aqueles com doença cardíaca isquémica. O risco/benefício de interromper o bloqueio-beta deve ser avaliado para cada doente.

Idosos

A evidência respeitante à relação entre níveis sanguíneos e idade é contraditória. O propranolol deve ser utilizado com precaução no tratamento de idosos. Sugere-se que o tratamento se inicie com a dose mais baixa. A dose ótima deverá ser determinada individualmente de acordo com a resposta clínica dos doentes.

População pediátrica

Arritmias

A dose deve ser determinada de acordo com o estado cardíaco do doente e as circunstâncias que necessitam de tratamento. A dose deve ser ajustada individualmente, apresentado-se a seguir um guia de orientação: Crianças e adolescentes: 0,25-0,5 mg/kg 3-4 vezes ao dia, ajustada de acordo com a resposta clínica.

Enxaqueca

Oral: Com idade inferior a 12: 20 mg duas ou três vezes ao dia. Idade superior a 12 anos: dose de adulto.

Modo de administração

Administração oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Descompensação cardíaca que não é devidamente tratada.

Síndrome de disfunção sinusal/bloqueio SA.

Antecedentes de broncoespasmo ou de asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crónica.

Acidose metabólica.

Bloqueio cardíaco de segundo e terceiro graus.

Doentes com tendência a hipoglicemia, por exemplo devido a jejum prolongado ou reservas conta-reguladoras restritas.

Choque cardiogénico.

Feocromocitoma não tratado.

Bradicardia grave.

Hipotensão grave.

Distúrbios arteriais periféricos graves.

Angina de Prinzmetal.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O propranolol, tal como com outros bloqueadores-beta:

embora contraindicado na insuficiência cardíaca não controlada (ver secção 4.3), pode ser usado em doentes cujos sinais de insuficiência cardíaca se encontrem controlados. Devem ser tomadas precauções em doentes com fraca reserva cardíaca.

não deve ser usado em combinação com bloqueadores dos canais de cálcio que possuam efeitos inotrópicos negativos (por exemplo verapamil, diltiazem), pois pode levar ao agravamento destes efeitos, particularmente em doentes com função ventricular comprometida e/ou anomalias da condução SA ou AV. Isto pode resultar em hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca. Nem o bloqueador-beta nem o bloqueador dos canais de cálcio deverão ser administrados por via intravenosa senão 48 horas após a interrupção do outro.

ainda que contraindicado em perturbações circulatórias graves das artérias periféricas (ver secção 4.3), pode também agravar formas menos graves de perturbações circulatórias graves das artérias periféricas.

devido aos seus efeitos negativos sobre o tempo de condução, devem tomar-se precauções quando se administra a doentes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

pode bloquear/modificar os sinais e sintomas da hipoglicemia (especialmente a taquicardia). O propranolol pode causar, ocasionalmente, hipoglicemia mesmo em doentes que não sejam diabéticos, como por exemplo em recém-nascidos, lactentes, crianças, idosos, doentes em hemodiálise ou doentes que sofram de doença hepática crónica do fígado e em caso de sobredosagem. Hipoglicémia grave associada com propranolol foi raramente reportada com convulsões e/ou coma em doentes isolados. Deverão ser tomadas precauções na administração simultânea de propranolol e fármacos hipoglicémicos em doentes diabéticos. O propranolol pode prolongar a resposta hipoglicémica à insulina (ver secção 4.3).

pode mascarar os sinais de tirotoxicose.

não deve ser usado no feocromocitoma não tratado. Contudo, em doentes com feocromocitoma, pode ser administrado concomitantemente um bloqueador-alfa.

irá reduzir a frequência cardíaca como resultado da sua ação farmacológica. Nos raros casos em que o doente desenvolve sintomas que podem ser atribuídos a uma frequência cardíaca lenta, a dose pode ser reduzida.

podem causar uma reação mais grave a uma variedade de alérgenos quando administrados a doentes com antecedentes de reações anafiláticas a estes alérgenos. Estes doentes podem não responder às doses habituais de adrenalina utilizadas no tratamento de reações alérgicas.

Deve-se evitar a suspensão abrupta de bloqueadores-beta. A posologia deve ser suspensa gradualmente durante um período de 7 a 14 dias. Os doentes devem ser acompanhados durante a suspensão, especialmente aqueles com doença cardíaca isquémica.

Quando é tomada a decisão de descontinuar o tratamento com bloqueadores-beta num doente que irá ser submetido a cirurgia, isto deve ser feito pelo menos 48 horas antes do procedimento. A avaliação risco-benefício de parar o bloqueador-beta deve ser feita para cada doente.

Uma vez que a semivida pode estar aumentada em doentes com compromisso hepático ou renal significativo, devem tomar-se precauções quando se inicia o tratamento e seleciona a dose inicial.

O propranolol deve ser utilizado com precaução em doentes com cirrose descompensada (ver secção 4.2). Em doentes com hipertensão portal, a função hepática pode sofrer deterioração podendo desenvolver-se encefalopatia hepática. Foram feitas notificações que sugerem que o tratamento com propranolol pode aumentar o risco de desenvolvimento de encefalopatia hepática (ver secção 4.2).

Em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica, os bloqueadores-beta não seletivos como o propranolol podem agravar a situação obstrutiva. Portanto, o propranolol não deve ser utilizado nesta situação (ver secção 4.3).

O broncoespasmo geralmente pode ser revertido por broncodilatadores agonistas beta-2 tais como o salbutamol. Podem ser necessárias doses elevadas do broncodilatador beta para reverter o efeito bloqueador beta produzido pelo propranolol e a dose deve ser titulada de acordo com a resposta clínica; tanto a administração intravenosa como a inalatória devem ser consideradas. Também deve ser considerado o uso de aminofilina por via endovenosa e/ou o uso de ipratrópio (administrado através de um nebulizador). Foi ainda relatado um efeito broncodilatador provocado pelo glucagon (1 a 2 mg administrado por via intravenosa) em doentes asmáticos. Nos casos mais graves pode ser necessário o uso de oxigénio ou ventilação artificial

Foram notificados casos isolados de uma síndrome semelhante à miastenia gravis ou exacerbação de miastenia gravis em doentes medicados com propranolol.

Interferência com testes laboratoriais:

Foi notificado que o propranolol interfere com cálculos da bilirrubina sérica pelo método diazo e com a determinação de catecolaminas por métodos utilizando fluorescência.

Lactose:

Propranolol Generis contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase de Lapp ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio:

Propranolol contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Associações não recomendadas:

O uso concomitante de bloqueadores-beta e bloqueadores dos canais do cálcio que possuam efeitos inotrópicos negativos (ex.: verapamil, diltiazem) pode conduzir a uma exacerbação da condução AV negativa e da função do nó sinusal, particularmente em doentes com compromisso da função ventricular e/ou anomalias da condução SA ou AV. Deste facto podem resultar hipotensão grave e bradicardia. A associação com propranolol deve ser evitada, especialmente em doentes com descompensação cardíaca.

O uso concomitante de agentes simpaticomiméticos, por exemplo adrenalina, pode contrariar o efeito dos bloqueadores-beta. A administração parentérica de preparações contendo adrenalina a doentes que tomem bloqueadores-beta deve ser feita com precaução pois, em casos raros, podem ocorrer vasoconstrição, hipertensão e bradicardia.

Broncodilatadores beta-agonistas:

Os bloqueadores-beta não cardioseletivos opõem-se aos efeitos de broncodilatação dos broncodilatadores beta-agonistas e, portanto, o propranolol é contraindicado em doentes com asma (ver secção 4.3).

Fingolimod:

Potenciação dos efeitos bradicárdicos com possíveis desfechos fatais. O tratamento com fingolimod não deve ser iniciado em doentes tratados com bloqueadores-beta. No caso de associação, recomenda-se monitorização apropriada para o início do tratamento, pelo menos durante a noite.

Barbitúricos:

Os níveis plasmáticos e os efeitos dos bloqueadores-beta são reduzidos pelos barbitúricos. Os barbitúricos são indutores potentes de enzimas hepáticas que podem aumentar o metabolismo do propranolol.

Propafenona:

Os níveis plasmáticos de propranolol podem ser aumentados até 100% pela propafenona. Isto provavelmente deve-se ao facto de o propranolol ser parcialmente metabolizado pela mesma enzima que a propafenona (CYP2D6). Esta associação também não é aconselhável porque a propafenona tem efeitos inotrópicos negativos.

Varfarina:

O propranolol pode causar redução da depuração e consequentemente aumentar as concentrações plasmáticas de varfarina.

Inibidores da MAO:

O uso concomitante de inibidores da MAO (exceto os inibidores da MAO-B) com anti-hipertensores pode diminuir o efeito anti-hipertensivo e causar reações hipertensivas.

Glicosídeos:

Os glicosídeos digitálicos, em associação com bloqueadores-beta, podem aumentar o tempo de condução atrioventricular.

Associações a ser usadas com precaução, poderá ser necessário um ajuste da dose

Amiodarona:

Notificações de alguns casos sugerem que os doentes tratados com amiodarona podem ter bradicardia sinusal grave quando tratados concomitantemente com propranolol. A

amiodarona tem uma semivida extremamente longa (cerca de 50 dias), o que significa que podem ocorrer interações muito depois da descontinuação da terapêutica.

Medicamentos antiarrítmicos de classe I (disopiramida, quinidina):

Os antiarrítmicos de classe I e os bloqueadores-beta têm efeitos inotrópicos negativos aditivos que podem resultar em hipotensão e efeitos secundários hemodinâmicos graves em doentes com perturbação da função ventricular esquerda.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides/anti-reumáticos (AINEs):

Os fármacos anti-inflamatórios do tipo AINEs contrariam o efeito anti-hipertensivo dos bloqueadores-beta. Esta ação foi estudada principalmente com a indometacina. Num estudo com diclofenac não foram detetadas interações. Não existem dados relativos aos inibidores de COX-2.

Cimetidina:

A cimetidina aumenta os níveis plasmáticos de propranolol, provavelmente por inibição do seu metabolismo de primeira passagem. Pode haver risco de, por exemplo, bradicardia através da dose oral.

Álcool:

O uso concomitante de álcool pode aumentar os níveis plasmáticos de propranolol.

Anestésicos:

O uso concomitante de antagonistas beta-adrenérgicos e anestésicos pode atenuar a taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão (ver secção 4.4). Como regra geral, deve-se evitar a suspensão súbita do tratamento com bloqueadores-beta. O anestesiologista deve ser informado quando o doente estiver a tomar antagonistas beta-adrenérgicos. Deve evitar-se o uso de agentes anestésicos que causem depressão miocárdica

Epinefrina (adrenalina):

Estão disponíveis vários relatos de hipertensão e bradicardia graves em doentes tratados com propranolol e epinefrina. Estas observações clínicas foram confirmadas por estudos em voluntários saudáveis. Também foi sugerido que a administração intravascular de epinefrina pode desencadear estas reações.

Fluvoxamina:

A fluvoxamina inibe o metabolismo oxidativo e aumenta as concentrações plasmáticas do propranolol. Isto pode causar bradicardia grave.

Anti-hipertensores de ação central (clonidina, moxonidina, metildopa):

O uso concomitante de fármacos anti-hipertensores de ação central pode agravar a insuficiência cardíaca pela diminuição do tônus simpático central (redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, vasodilatação). A suspensão abrupta, particularmente antes da descontinuação do bloqueador-beta, pode aumentar o risco de “hipertensão por reativação (*rebound*)”.

Se se administrarem simultaneamente os dois fármacos, o bloqueador-beta deve ser suprimido alguns dias antes da descontinuação da clonidina. Se se substituir a clonidina por tratamento com um bloqueador-beta, a introdução do bloqueador-beta deve ser adiada por alguns dias após ter terminado a administração de clonidina.

Rifampicina:

O metabolismo do propranolol pode ser aumentado pela rifampicina, um indutor potente das enzimas hepáticas.

Bloqueadores-alfa:

O uso concomitante com bloqueadores-alfa aumenta o risco de hipotensão, especialmente hipotensão ortostática, taquicardia e palpitações.

Di-hidropiridinas bloqueadoras dos canais de cálcio (ex. nifedipina):

O uso concomitante pode aumentar o risco de hipotensão e pode ocorrer falência cardíaca com insuficiência cardíaca latente.

Clorpromazina:

O uso concomitante de clorpromazina com propranolol pode resultar num aumento acentuado dos níveis plasmáticos dos dois medicamentos e, assim, aumentar os seus efeitos na frequência cardíaca e pressão arterial, bem como um efeito antipsicótico aumentado para a clorpromazina e um maior efeito anti-hipertensor para o propranolol.

Lidocaína:

A administração de propranolol durante a perfusão de lidocaína pode aumentar a concentração plasmática de lidocaína em aproximadamente 30%. Doentes que já recebem propranolol tendem a ter níveis mais altos de lidocaína que os controlos. A combinação deve ser evitada.

Medicamentos contra a enxaqueca:

Durante o tratamento concomitante com propranolol, este inibiu o metabolismo de primeira passagem do rizatriptano, cuja AUC aumentou em 70-80%. Recomenda-se uma dose de 5 mg de rizatriptano na terapêutica de associação. A ergotamina com o propranolol resultou em notificações de reações vasospásticas em alguns doentes.

Teofilina:

O propranolol diminui a depuração metabólica da teofilina em cerca de 30% numa dose de 120 mg por dia e de 50% em doses de 720 mg por dia.

Insulina e medicamentos antidiabéticos orais:

O uso concomitante pode mascarar certos sintomas de hipoglicemia (palpitações, taquicardia). O propranolol pode prolongar a resposta hipoglicémica à insulina.

Tabagismo:

O consumo tabágico pode diminuir os efeitos benéficos dos bloqueadores-beta sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial.

Exames laboratoriais:

Interferência com exames laboratoriais – foi notificado que o propranolol interfere com o cálculo da bilirrubina sérica pelo método diazo e com a determinação das catecolaminas por métodos utilizando fluorescência.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Tal como acontece com outros fármacos, propranolol não deve ser administrado durante a gravidez a menos que o seu uso seja essencial. Não existem evidências de teratogenicidade com propranolol. No entanto, os bloqueadores-beta reduzem a perfusão placentária, o que pode resultar em morte fetal intra-uterina e partos imaturos e prematuros. Para além disso, podem ocorrer efeitos adversos (principalmente hipoglicemia e bradicardia no recém-nascido e bradicardia no feto). Existe um risco aumentado de complicações cardíacas e pulmonares no recém-nascido durante o período pós-natal.

Amamentação

A maioria dos bloqueadores-beta, principalmente as substâncias lipofílicas, acumulam-se no leite materno embora com uma extensão variável. Por isso, a amamentação durante a administração destes fármacos não é recomendada.

Fertilidade

Apesar de terem sido reportados na literatura alguns efeitos reversíveis na fertilidade masculina e feminina em ratos adultos que receberam doses altas de propranolol, o estudo realizado em animais juvenis não demonstrou qualquer efeito sobre a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Deve ter-se em atenção que ocasionalmente podem ocorrer tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Propranolol é de um modo geral bem tolerado. De acordo com estudos clínicos efetuados, os efeitos indesejáveis são normalmente atribuíveis às ações farmacológicas do propranolol.

As reações adversas relacionadas com o propranolol estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência. A frequência é classificada como: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros

($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia		Agranulocitose
Doenças do sistema imunitário			Angioedema		
Doenças do metabolismo e da nutrição				Foi notificada hipoglicemia em recém-nascidos, lactentes, crianças, doentes idosos, doentes em hemodiálise, doentes em terapêutica antidiabética concomitante, doentes em jejum prolongado e doentes com doença hepática crônica. Alterações do metabolismo dos lípidos (alterações das concentrações sanguíneas	

				de triglicéridos e colesterol). A hipoglicemia grave pode causar raramente convulsões ou coma.	
Perturbações do foro psiquiátrico	Perturbações do sono, pesadelos		Alucinações, psicoses, alterações do humor		Depressão
Doenças do sistema nervoso			Confusão, perda de memória, parestesia, tonturas	Foram notificados casos isolados de uma síndrome semelhante à miastenia gravis ou exacerbação de miastenia gravis.	Cefaleias, convulsões relacionadas com hipoglicemia
Afeções oculares			Olhos secos, perturbações visuais		Conjuntivite
Cardiopatias	Bradycardia, extremidades frias		Deterioração da insuficiência cardíaca, precipitação de bloqueio cardíaco, hipotensão postural que pode estar associada a síncope		Agravamento de crises de angina de peito
Vasculopatias	Doença de		Exacerbação de claudicação		

	Raynaud		intermitente		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Falta de ar		Pode ocorrer broncospasmo em doentes com asma brônquica ou antecedentes de queixas asmáticas, por vezes com evolução fatal		Dispneia
Doenças gastrointestinais		Distúrbios gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos, diarreia			Obstipação, xerostomia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Púrpura, alopecia, reações cutâneas de tipo psoriático, exacerbação de psoríase, erupção cutânea	Foram notificados casos isolados de hiperidrose	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Artralgia
Doenças renais e urinárias					Diminuição do fluxo renal e da TFG
Doenças dos órgãos					Impotência

genitais e da mama					
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga e/ou lassitude (às vezes transitória)		Tonturas		
Exames complementares de diagnóstico				Observou-se um aumento dos ANA (anticorpos antinucleares), contudo, a relevância clínica deste facto não é clara.	

Deve considerar-se a descontinuação do medicamento sempre que, de acordo com o critério clínico, o bem-estar do doente for afetado adversamente por qualquer uma das reações acima. A suspensão da terapêutica com um bloqueador-beta deve ser gradual (ver secção 4.4). Na eventualidade rara de intolerância manifestada por bradicardia e hipotensão, o medicamento deve ser interrompido e, se necessário, deve instituir-se tratamento para a sobredosagem (ver secção 4.9).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Isto permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através dos seguintes contactos:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Toxicidade:

A resposta individual varia muito, tendo ocorrido morte em adultos após a ingestão de cerca de 2 g, e a ingestão de mais de 40 mg pode causar problemas graves em crianças.

Sintomas:

Cardíacos - Podem desenvolver-se bradicardia, hipotensão, edema pulmonar, síncope e choque cardiogénico. Podem ocorrer anomalias da condução como bloqueio AV de primeiro ou segundo grau. Em casos raros podem ocorrer arritmias. O desenvolvimento de complicações cardiovasculares é mais provável se também tiverem sido ingeridos outros medicamentos cardioativos, especialmente bloqueadores dos canais de cálcio, digoxina, antidepressivos cíclicos ou neurolépticos. Os idosos e aqueles com doença cardíaca isquémica subjacente estão em risco de desenvolver um compromisso cardiovascular grave.

SNC – Pode ocorrer sonolência, confusão, convulsões, alucinações, pupilas dilatadas e, em casos graves, coma. Sinais neurológicos como coma ou ausência de reatividade pupilar são indicadores de prognóstico pouco fiáveis durante a reanimação.

Outros sinais – Pode ocorrer broncospasmo, vômitos e, ocasionalmente, depressão respiratória mediada pelo SNC. O conceito de cardioseletividade aplica-se muito menos na situação de sobredosagem e os efeitos sistémicos do bloqueio-beta incluem broncospasmo e cianose. Especialmente naqueles com doença pré-existente das vias respiratórias. A hipoglicemia e hipocalcemia são raras, podendo ocasionalmente também estar presente espasmo generalizado.

Tratamento:

No caso de sobredosagem ou de quedas extremas da frequência cardíaca ou da tensão arterial, deve suspender-se o tratamento com propranolol. Além das medidas primárias para eliminação do veneno, devem ser monitorizados os parâmetros vitais que deverão ser devidamente corrigidos numa unidade de cuidados intensivos. No caso de paragem cardíaca, pode estar indicada reanimação durante várias horas.

Esta deve incluir medidas sintomáticas gerais e de suporte, incluindo manutenção de uma via aérea patente e monitorização dos sinais vitais até à estabilização. Considerar a administração de carvão ativado (50 g em adultos, 1 g/kg em crianças) se um adulto se apresentar no período de 1 hora após a ingestão de mais do que uma dose terapêutica, ou uma criança após ingestão de qualquer quantidade. Deve administrar-se atropina antes da lavagem gástrica, quando necessário, devido ao risco de estimulação vagal. Em adultos, como alternativa, deve considerar-se a lavagem gástrica no período de 1 hora após a ingestão de uma sobredosagem potencialmente fatal.

A bradicardia excessiva pode responder a doses elevadas de atropina (3 mg por via intravenosa no adulto e 0,04 mg/kg numa criança) e/ou pacemaker cardíaco.

Na hipotensão grave, insuficiência cardíaca ou choque cardiogénico em adultos deve administrar-se um bólus de 5-10 mg de glucagon por via intravenosa (50-150 microgramas/kg numa criança) durante 10 minutos para diminuir a possibilidade de vómitos, seguido de uma perfusão de 1-5 mg/hora (50 microgramas/kg/hora), titulados até à resposta clínica. Se não estiver disponível glucagon ou no caso de bradicardia e hipotensão graves que não melhoram com glucagon, pode contrariar-se o efeito de bloqueio-beta por administração intravenosa lenta de cloridrato de isoprenalina, dopamina ou noradrenalina. No caso de hipotensão grave, pode ser necessário suporte inotrópico adicional com um agonista beta como a dobutamina na dose de 2,5-40 microgramas/kg/min (adultos e crianças). É provável que estas doses não sejam suficientes para reverter os efeitos cardíacos do bloqueador-beta, caso a sobredosagem seja muito elevada. As doses de dobutamina devem ser aumentadas, se necessário, até se alcançar a resposta desejada, caso o estado clínico do doente o permita.

Deve administrar-se salbutamol nebulizado na dose de 2,5-5 mg para o broncospasmo. A aminofilina por via intravenosa pode ser benéfica em casos graves (5 mg/kg durante 30 minutos seguidos de uma perfusão de 0,5-1 mg/kg/hora). Não administrar a dose de carga inicial de 5 mg/kg se o doente estiver a tomar teofilina ou aminofilina por via oral.

Um pacemaker cardíaco também pode ser eficaz para aumentar a frequência cardíaca, mas nem sempre corrige a hipotensão cardíaca secundária à depressão miocárdica.

Em casos de espasmo generalizado, pode utilizar-se uma dose intravenosa lenta de diazepam (0,1-0,3 mg/kg de peso corporal).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.4.2.2. Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Depressores da atividade adrenérgica. Bloqueadores beta. Não seletivos cardíacos, código ATC: C07AA05

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O propranolol é um antagonista competitivo tanto dos recetores beta1-adrenérgicos como dos beta2-adrenérgicos. Não apresenta efeito agonista dos recetores beta-adrenérgicos, mas possui atividade estabilizadora da membrana em concentrações superiores a 1-3 mg/l, embora tais concentrações sejam raramente alcançadas com uma terapêutica oral.

O bloqueio competitivo dos recetores beta-adrenérgicos tem sido observado no Homem através de um deslocamento paralelo para a direita na curva dose-frequência cardíaca referente aos agonistas beta, tal como o observado com a isoprenalina.

O propranolol, tal como acontece com outros bloqueadores-beta, possui efeitos inotrópicos negativos e está, por isso, contraindicado na insuficiência cardíaca não controlada.

Propranolol é uma mistura racémica e a forma ativa é o isómero S(-) do propranolol. Com a exceção da inibição da conversão da tiroxina a triiodotironina, é improvável que

quaisquer propriedades ancilares possuídas pelo isómero R(+) propranolol originem efeitos terapêuticos diferentes em comparação com a mistura racêmica. Propranolol é eficaz e bem tolerado na maioria das populações étnicas ainda que a resposta possa ser inferior em doentes de raça negra.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intravenosa, a semivida plasmática do propranolol é cerca de 2 horas e a proporção de metabolitos no sangue em relação ao fármaco original é menor do que após a administração oral. Em particular, o 4-hidroxiprópranolol não está presente após a administração intravenosa. O propranolol é completamente absorvido após a administração oral e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem 1 a 2 horas após a administração em doentes em jejum. O propranolol é completa e rapidamente distribuído no organismo, obtendo-se níveis mais elevados nos pulmões, fígado, rins, cérebro e coração. O propranolol liga-se fortemente às proteínas (80-95%). O fígado elimina até 90% de uma dose oral, sendo a semivida de eliminação de 3 a 6 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em animais, após uma dose aguda, o propranolol é considerado um medicamento moderadamente tóxico com uma DL50 oral de cerca de 600 mg / kg. Os principais efeitos que foram relatados após a administração repetida de propranolol em ratos adultos e jovens foram uma diminuição transitória no peso corporal e no ganho de peso corporal associado a uma diminuição transitória no peso dos órgãos. Estes efeitos foram completamente reversíveis quando o tratamento foi descontinuado.

Em estudos de administração dietética em que murganhos e ratos foram tratados com cloridrato de propranolol por um período até 18 meses em doses de até 150 mg/kg/dia, não houve evidência da formação de tumores relacionada com o medicamento.

Embora alguns dados tenham sido ambíguos, com base nos dados globais disponíveis *in vitro* e *in vivo*, pode concluir-se que o propranolol é desprovido de potencial genotóxico.

Em ratos adultos fêmeas, o propranolol administrado no útero ou por administração intravaginal é um forte agente anti-implantação na dose ≥ 4 mg por animal, sendo os efeitos reversíveis. Em ratos adultos machos, a administração repetida de propranolol em doses elevadas ($\geq 7,5$ mg/kg) induziu lesões histopatológicas nos testículos, epidídimos e vesícula seminal, diminuição da motilidade dos espermatozoides, da concentração de espermatozoides e dos níveis plasmáticos de testosterona, e um aumento significativo de alterações na cabeça e cauda dos espermatozoides. Geralmente, os efeitos são totalmente reversíveis após a interrupção do tratamento. Foram obtidos resultados semelhantes após administração intra-testicular de propranolol e usando modelos *in vitro*. No entanto, no estudo realizado em animais jovens sujeitos a tratamento durante todo o período de desenvolvimento correspondente à primeira infância, infância e adolescência, não foi observado qualquer efeito na fertilidade masculina e feminina (ver secção 4.6).

Os efeitos potenciais do propranolol sobre o desenvolvimento de ratos jovens foram avaliados após administração oral diária desde o 4º dia pós-natal (DPN 4) até ao DPN 21 a níveis de dose de 0, 10, 20 ou 40 mg/kg/dia.

Mortalidade com uma relação desconhecida, ainda que improvável, com o tratamento foi observada com 40 mg/kg/dia, levando a uma NOAEL de 20 mg/kg/dia para toxicidade juvenil.

Em termos de desenvolvimento reprodutivo, crescimento e desenvolvimento neurológico não houve efeitos relacionados com propranolol ou descobertas toxicologicamente significativas com 40 mg/kg/dia, correlacionando com margens de segurança de 1,2 para fêmeas e 2,9 para machos, com base nas exposições médias ao propranolol no DPN 21.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina (Grau 101)

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Amido glicolato de sódio (tipo A)

Povidona (K-30)

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Hipromelose 2910 (E464)

Macrogol 6000 (E171)

Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película de Propranolol Generis estão disponíveis em:

Blisters: PVC branco opaco - Alumínio.

Tamanho das embalagens:

Blisters: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generis Farmacêutica, S.A.

Rua João de Deus, 19

2700-487 Amadora

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO