

Dideral®

Tablet

FORMÜLÜ

Bir tablette: Propranolol HCl 40 mg
(Boyar madde olarak Ponceau 4R içerir.)

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Farmakodinamik özellikler:

Propranolol başka herhangi bir otonom sinir sistemi aktivitesi olmayan, non -selektif beta adrenerjik reseptör blokördür ve beta₁ ve beta₂ reseptörlerde yarışmalı antagonizmaya 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 adrenerjik 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:

Propranolol'un 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. Propranololün plazma hacmi üzerindeki etkilerin önemsiz ve bir ölçüde değişken olduğu düşünülmektedir.

Anjina pektorisinde 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 son diyastolik basıncı 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 beta₂ reseptörlerin rolünün olduğu düşünülmektedir. Merkezi bir etki de söz konusu olabilir.

Farmakokinetik özellikler:

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. 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.

Propranolol büyük ölçüde aromatik hidroksilasyon (%42), yan-zincir oksidasyonu ile takip eden N-dealkilasyon (%41) ve direkt glukronidasyon (%17) ile metabolize edilir. Preparatın eliminasyonu yarı ömrü 3-6 saat olup yaklaşık %90 karaciğer tarafından gerçekleştirilir.

Propranololün klerensi yaşlı hastalarda oksidasyon kapasitesindeki düşüşe bağlı olarak azalmaktadır. Kadınlarda ise estradiol yada testosteron hormonları ile bağlantı göstermezken erkek hastalarda dolaşımdaki testosteron hormonunun konsantrasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterir.

Böbrek Bozukluğu

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

Karaciğer Bozukluğu

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

ENDİKASYONLARI

Bir beta-bloker olan Dideral 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 taşıkardinin kontrolünde
- Tirotoksikoz ve tirotoksik krizin tedavisinde yardımcı olarak
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatinin tedavisinde
- Feokromositoma' nın tedavisinde (Bir alfa-blokerle birlikte)

KONTRENDİKASYONLARI

Dideral aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

Propranolol hidroklorüre aşırı duyarlılığı olanlarda sinüs bradikardisi ve ikinci veya üçüncü derece kalp blokunda kardiyojenik şoktaki hastalarda yetmezliğin propranolol ile tedavi edilebilen bir taşiaritmiye sekonder olmadığı sürece konjestif kalp yetmezliğinde bronşiyal astımı olan hastalarda, bronkospazm geçirmiş kişilerde, uzun süre aç kalanlarda ve metabolik asidozlu hastalarda.

UYARILAR/ÖNLEMLER

Aşırı duyarlılık ve deri reaksiyonları:

Propranolol kullanımıyla ilişkili olarak anafilaktik/anafloktik reaksiyonlar görülmüştür.

Propranolol kullanımı ile birlikte Stevens-Johnson Sendromun da dahil olduğu deri reaksiyonları, toksik epidermal nekroz, döküntülü dermatit, eritema multiforme ve ürtiker vakaları bildirilmiştir.

Kalp yetmezliği:

Kardiyak rezervi zayıf olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Semptomatik stimülasyonun beta blokaj yolu ile inhibisyonu kalp yetmezliğin daha da ağırlaşmasını tetikleyebilir. Belirgin kalp yetmezliği olan kişilerde beta-bloker kullanmaktan kaçınılmalıdır. Ancak yetmezlik öyküsü bulunan fakat iyi kompanse edilmiş ve dijital ile diüretikleri kullanan ve belirtilerin kontrol altına alındığı hastalarda gerekli olduğu durumlarda yakın izleme ile kullanılabilir. Beta- adrenerjik bloke edici ajanlar dijitalerin kalp kası üzerindeki inotropik etkisini ortadan kaldırmaz.

Kalp yetmezliği olmayan hastalar:

Beta -blokerlerin sürekli kullanımı kalp yetmezliğine yol açabilir. Böyle bir durumda ilk belirti ortaya çıktığında hasta dijitalize edilmeli ve/veya diüretik uygulanmalıdır. Ayrıca, hastanın vereceği cevap yakından izlenmelidir. Eğer kalp yetmezliği her şeye rağmen devam ederse Dideral tedavisi kesilmelidir (mümkünse kademeli olarak).

Anjina pektorisli hastalarda Dideral tedavisinin ani olarak kesilmesini takiben anjina nöbetlerinde alevlenme ve miyokard enfarktüsü bildirilmiştir. Dideral kesileceği zaman doz en az birkaç hafta içinde kademeli olarak azaltılmalı ve hasta hekimin tavsiyesi olmaksızın tedaviye ara verme ya da tedaviyi bırakma konusunda uyarılmalıdır. Dideral tedavisine ara verildiği ve anjinada alevlenme oluştuğu veya akut koroner arter yetmezlik geliştiği taktirde, genellikle Dideral tedavisine yeniden başlanması ve stabil olmayan anjina pektoris tedavisi için uygun olan diğer önlemlerin alınması önerilmektedir.

Alerjik olmayan bronkospazm (Kronik bronşit, Amfizem) :

Genel olarak bronkospastik hastalıkları olanlar beta-blokerleri kullanmamalıdır. Dideral, beta reseptörlerin endojen ve eksojen katekolamin stimülasyonu yoluyla oluşan bronkodilatasyonu bloke edebileceği için dikkatle kullanılmalıdır.

Anestezi ve majör cerrahi:

Majör cerrahiden önce beta-bloker tedavisinin bırakılmasının gerekliliği tartışılmalıdır. Bununla birlikte, kalbin refleks adrenerjik stimuluslara yanıt verme yeteneğindeki bozulma, genel anestezinin ve cerrahi işlemlerin risklerini arttırabilir.

Dideral, diğer blokerler gibi, beta-reseptör agonistlerinin yarışmalı bir inhibitörüdür ve etkileri bu gibi ajanların, örneğin dobutaminin ya da isoproterenolün kullanımıyla geri döndürülebilir. Ancak bu gibi hastalar uzun süreli şiddetli hipotansiyona maruz kalabilir. Beta -blokerlerle kalp atımının başlatılmasında ve sürdürülmesinde güçlük de bildirilmiştir.

Diyabet ve hipoglisemi:

Beta-adrenerjik blokaj, labil insüline bağımlı diyabette akut hipogliseminin bazı uyarıcı belirti ve semptomlarının (nabız hızı ve basınç değişiklikleri) ortaya çıkmasını engelleyebilir. Bu hastalarda insülin dozajının ayarlanması daha güç olabilir. Propranolol kullanan hastalarda hipoglisemik ataklara kan basıncının keskin bir biçimde yükselmesi eşlik edebilir.

Propranolol tedavisi, özellikle diyabetik olan ya da olmayan bebeklerde ve çocuklarda, özellikle cerrahi hazırlığında olduğu gibi açlık sırasında hipoglisemiyle ilişkili bulunmuştur. Hipoglisemi aynı zamanda bu tip ilaç tedavisinden ve uzun süreli efordan sonra da saptanmış ve böbrek yetmezliğinde, propranolol kullanan hastalarda gerek diyaliz sırasında, gerekse sporadik olarak da meydana gelmiştir.

Propranolol kullanan hastalarda insülin kaynaklı hipoglisemiden sonra kan basıncında akut artışlar meydana gelmiştir.

Tirotoksikoz:

Beta-adrenerjik blokaj hipertroidizmin bazı klinik belirtilerini maskeleyebilir. Dolayısıyla, propranolol'ün ani olarak kesilmesi tiroid krizi dahil olmak üzere hipertroidizm semptomlarının alevlenmesine neden olabilir. Propranolol T_4 ve reverse T_3 'ü arttırarak ve T_3 'ü düşürerek tiroid fonksiyon testlerini değiştirebilir.

Wolf- Parkinson- White sendromu:

Wolf-Parkinson-White sendromu ve taşikardisi olan hastalardaki beta adrenerjik blokaj, bir pacemaker ile tedaviyi gerektirecek ciddi bradikardi ile ilişkili bulunmuştur. Bir vakada 5 mg propranolol başlangıç dozu uygulanmasını takiben bu sonucun görüldüğü rapor edilmiştir.

Feokromositoma:

Propranolol ile, epinefrinin yalnızca periferik dilatatör (beta) etkisinin bloke edilmesi, konstriktör (alfa) etkisinin devam etmesine yol açar. Bir kanama veya şok durumunda hem alfa hem beta blokajının mevcut olmasının dezavantajı vardır, çünkü bu kombinasyon kalp

hızının ve kan basıncının sürdürülmesi için gereken periferik vazokonstriksiyonun artmasını önler.

Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Propranolol böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Dideral acil olan hipertansiyon vakalarında endike değildir.

Glokom:

Beta-adrenerjik reseptör blokaj göziçi basıncının düşmesine neden olabilir. Dideral'in glokom tarama testleri ile etkileşebileceğinden bu hastalar uyarılmalıdır. Tedavinin sonlandırılması artmış göz iç basıncına neden olabilmektedir.

Alerjik reaksiyonlar:

Ciddi anafilaktik reaksiyon geliştirme ihtimali olan hastalarda beta-blokerlerin kullanılması reaksiyonu kötüleştirebilir. Bu durumdaki hastalar alerjik reaksiyonun tedavisinde kullanılan standart doz seviyelerindeki epinefrine vermeyebilirler.

Klinik laboratuvar testleri:

Hipertansiyonlu hastalarda, propranolol kullanılması ile serum potasyum, transaminaz ve alkalin fosfataz seviyelerinde artış görülmektedir. Ciddi kalp yetmezliği durumunda propranolol kullanımı kan üre nitrojeninin (BUN) artışı ile ilişkilidir.

Gebelik ve Laktasyonda Kullanımı:

Gebelik:

Gebelik kategorisi C'dir.

Gebe kadınlarda gerçekleştirilmiş yeterli ve iyi kontrollü araştırmalar mevcut değildir. Anne karnında propranolole maruz kalmış yeni doğanlarda intrauterin büyüme gecikmesi bildirilmiştir. Ayrıca doğum sırasında anneleri propranolol kullanan yenidoğanlarda bradikardi, hipoglisemi ve solunum depresyonu görülmüştür.

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

Laktasyon:

Propranolol anne sütü ile atılmaktadır.

Dideral emziren annelere verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik Kullanımı:

Propranololun pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Pediyatrik hastalarda propranolol tedavisi uygulanmasına rastlayan bronkospazm ve konjestif kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir.

Yaşlı Hastalarda Kullanımı:

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.

Araç ve makina kullanmaya etkisi :

Propranolol'un araba ve makina kullanma becerisi üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur.

YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER

Dideral genellikle iyi tolere edilir. Propranolol kullanan hastalarda aşağıda listelenmiş yan etkiler bildirilmiştir.

Kardiyovasküler: bradikardi, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, AV blokta şiddetlenme, ellerde parestezi, purpura, genellikle Raynaud tipte arteryel yetmezlik

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

Santral sinir sistemi: sersemlik, uykusuzluk ile belirgin mental depresyon, bitkinlikve kas yorgunluğu, katatoni, görsel bozukluklar, halüsinasyonlar, kısa süreli hafıza kaybı, canlı rüyalar, zaman ve yere karşı yönelimin bozulmasıyla seyreden geri dönüşümlü akut sendrom, duygusal değişkenlik, hafif duyusal kapanma, nöropsikometrik ölçütlerde performans düşüklüğü.

Gastrointestinal: bulantı, kusma, epigastrik sıkıntı, karın ağrısı, diyare, kabızlık, mezenterik arteryel tromboz, iskemik kolit

Alerjik reaksiyonlar: anafilaktik /anaflaktoik reaksiyonların da dahil olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları, farenjit ve agranülositoz, ağrı ve boğaz yanmasının eşlik ettiği ateş, laringospazm ve solunum zorluğu

Solunum: bronkospazm

Hematolojik: agranülositoz, trombositopenik ve trombositopenik olmayan purpura

Otoimmün: sistemik lupus eritematozus (SLE)

Deri: Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroz, gözlerde kuruluk, dökülücü dermatit, eritema multiforme, ürtiker, saç dökülmesi, SLE-benzeri reaksiyonlar, sedef benzeri döküntüler.

Genitoüriner: erkelerde impotans, Peyronie's hastalığı

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER

Sitokrom P-450 enzimlerinin substratları, inhibitörleri ve indükleyicileri ile etkileşimler

Propranolol'un metabolizması sırasında sitokrom P-450 sistemi dahilindeki (CYP2D6, 1A2, 2C19) çok sayıda yolak işe karıştığı için; bu yolaklardan biri veya birden fazlası tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanılması ya da bu yolakların aktivitesini etkileyen (indüksiyon veya inhibisyon şeklinde) ilaçlarla birlikte kullanılması, klinikle alakalı ilaç etkileşimlerine ya da etkililiğinde ve/veya toksisitesinde değişikliklere neden olabilir. (Bkz. Farmakolojik özellikleri)

CYP2D6 nin substratları veya inhibitörleri

Amiodaron, simetidin, delavudin, fluoksetin, paroksetin, kinidin ve ritonavir gibi CYP2D6 nin substratları veya inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte verilmesi, propranololun kandaki seviyesini ve/veya toksisitesini arttırabilir. Ranitidin ve lansoprazol ile her hangi 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 nin 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 her hangi 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.

Kardiyovasküler ilaçlar

Antiarritmikler

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 arttırır, klinik olarak beta blokajının daha yüksek seviyelere çıkmasına neden olur ve postüral hipotansiyona yol açabilir.

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.

Propranololun A-V düğüm iletimini yavaşlatan ilaçlarla; örneğin, dijital, 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_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla % 50 ve % 30 oranında artırır. Nifedipin ile birlikte verilmesi ise, propranololun ortalama C_{max} ve EAA değerlerini sırasıyla % 80 ve % 47 oranında artırır.

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

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

ACE İnhibitörleri

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

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

Klonidinin antihipertansif etkileri, beta-blokerler tarafından antagonize edilebilir. Klonidin kullanmayı bırakan hastalara propranolol verilmesi durumunda dikkatli olunmalıdır.

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 tükettiren 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. Doz aşımı).

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 İlaçlar

Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar

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

İndometasinin propranolol ile birlikte uygulanması, propranololun kan basıncını ve kalp hızını düşürücü etkinliğini azaltabilir.

Antidepresanlar

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

Anestezi Ajanları

Metoksifluran ve trikloroetilen, propranolol ile birlikte uygulandığında miyokardın kasılma yeteneğini (kontraktilite) düşürebilir.

Migren İlaçları

Zolmitriptan veya rizatriptanın propranolol ile birlikte kullanılması, zolmitriptan'ın (EAA da %56, C_{max} da %37 oranında artış) ve rizatriptanın (EAA da % 67, C_{max} da %75 oranında artış) konsantrasyonunun armasına neden olmaktadır.

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, propranololun farmakokinetiğini değiştirmmez.

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

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 açmaktadır.

Anti-Ülser İlaçları

Propranololun non-spesifik bir CYP450 inhibitörü olan simetidin ile birlikte verilmesi, propranololun EAA ve C_{max} 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, varfarinin konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle protrombin zamanının izlenmesi gerekir.

Alkol

Birlikte alkol kullanılması, propranololun plazma seviyelerini arttırabilir.

Tiroksin

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

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU

YETİŞKİNLER

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. Dideral'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 olmasını 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.

ÇOCUKLAR

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

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

12 yaşın üzerinde: Yetişkin dozu verilir.

YAŞLI HASTALAR

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.

DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ

Anlamli ölçüde diyaliz edilemez. Doz aşımı veya aşırı reaksiyon görüldüğü durumlarda 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:

Hasta dijitalenir ve bir diüretik uygulanır.

Hipotansiyon:

Levarteranol ya da epinefrin gibi vazopresörler uygulanır.

Bronkospazm:

İzoproterenol ve aminofilin uygulanır.

SAKLAMA KOŞULLARI

Oda sıcaklığında (25° C'nin altında) ve ambalajında saklayınız.

ÇOCUKLARIN GÖREMEYECEĞİ, ERİŞEMEYECEĞİ YERLERDE SAKLAYINIZ.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI

50 tabletlik blister ambalajlarda.

Ruhsat sahibi: Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
No: 209 4. Levent-İstanbul

Ruhsat tarihi ve no: 12.05.2008-215/80

İmal yeri: Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Veysel Karani Mah. No: 48 Samandıra
81470 Kartal - İSTANBUL

Reçete ile satılır.

Prospektüs onay tarihi: 16.05.2008