



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PROPRANOLOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Betabloqueantes no selectivos.

Código ATC: C07AA05.

3.1. Farmacodinamia

Propranolol es un antagonista competitivo de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2. No tiene actividad agonista sobre receptor adrenérgico beta, pero tiene una actividad estabilizadora de membrana a concentraciones que exceden 1 - 3 mg/L, aunque tales concentraciones son raramente alcanzadas durante terapia oral. Se ha demostrado en el hombre bloqueo competitivo del receptor adrenérgico beta por un desplazamiento paralelo hacia la derecha en la curva dosis-respuesta de frecuencia cardíaca a beta agonistas tales como la isoprenalina.

El propranolol, al igual que otros beta-bloqueadores tiene efectos inotrópicos negativos, por consiguiente, es contraindicado en insuficiencia cardíaca no-controlada. Propranolol es una mezcla racémica y la forma activa es el isómero S(-). Con la excepción de la inhibición de la conversión de tiroxina a triyodotironina, no es probable que aumenten los diferentes efectos terapéuticos por alguna propiedad secundaria adicional de R(+) propranolol, en comparación con la mezcla racémica

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

3.2. Farmacocinética

Después de la administración intravenosa, la vida media en plasma de propranolol es aproximadamente 2 horas y la relación de metabolitos con la droga precursora en la sangre es más baja que después de la administración oral. En particular, el 4-hidroxiopropranolol no está presente después de la administración intravenosa. El propranolol es completamente absorbido después de la administración oral y la concentración plasmática pico ocurre 1 - 2 horas después de la dosificación en los pacientes en ayunas. El hígado elimina hasta el 90% de la dosis oral, con una vida media de eliminación de 3 a 6 horas. El propranolol es distribuido ampliamente y rápidamente a través del organismo, presentando niveles más altos en los pulmones, hígado, riñón, cerebro y corazón. El propranolol se une altamente a las proteínas (80 - 95%).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, tolerancia local, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial, taquiarritmias supraventriculares.
Profilaxis del angor pectoris (angina de pecho).

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

80 mg - 160 mg/día.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los datos disponibles acerca de la relación entre la concentración sanguínea y la edad son contradictorios.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Propranolol debe emplearse con precaución para tratar a pacientes de edad avanzada. Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja. Se debe determinar la dosis óptima de forma individual en función de la respuesta clínica.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Vía oral.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Trombocitopenia, púrpura.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Se ha notificado hipoglucemia en neonatos, lactantes, niños, pacientes de edad avanzada, pacientes sometidos a hemodiálisis, pacientes con tratamiento antidiabético concomitante, pacientes sometidos a un ayuno prolongado y pacientes con enfermedad hepática crónica. Convulsiones relacionadas con la hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Trastornos del sueño, pesadilla (paroniria).

Raras: Alucinaciones, psicosis, cambios de humor, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Parestesia.

Muy raras: Se han producido comunicaciones aisladas de síndrome similar a miastenia grave o exacerbación de miastenia grave.

Trastornos oculares

Raras: Sequedad ocular, trastornos visuales.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Bradicardia.

Raras: Deterioro de la insuficiencia cardiaca, precipitación de bloqueo cardíaco.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos vasculares

Frecuentes: Extremidades frías, fenómeno de Raynaud.

Raras: Hipotensión postural que se puede asociar a síncope, exacerbación de claudicación intermitente.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Se puede producir broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o un historial de episodios asmáticos, a veces con resultado fatal.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Trastornos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Púrpura, alopecia, reacciones cutáneas psoriasiformes, exacerbación de la psoriasis, erupciones cutáneas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga y/o lasitud (a menudo transitoria).

Raras: Mareos.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Se debe tener precaución con el uso concurrente de propranolol y terapias hipoglucémicas en pacientes diabéticos. Propranolol puede prolongar la respuesta hipoglucémica a insulina.

La administración simultánea de rizatriptan y propranolol puede causar aumento del AUC y C_{max} de rizatriptan en aproximadamente 70 - 80%. El aumento de exposición de rizatriptan se presume que es causado por la inhibición del metabolismo de primer paso de rizatriptan a través de la inhibición de la monoamina oxidasa-A. Si se van a usar ambas drogas, se ha recomendado una dosis de 5 mg de rizatriptan.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Las drogas antiarrítmicas Clase I (ej. disopiramida) y amiodarona pueden hacer potenciar el efecto sobre el tiempo de conducción auricular e inducir un efecto inotrópico negativo.

Los glicósidos digitálicos en asociación con beta-bloqueadores pueden aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular.

El uso combinado de beta-bloqueadores y bloqueadores de canales de calcio con efectos inotrópicos negativos (ej. verapamilo, diltiazem) puede conllevar a una exageración de estos efectos, particularmente en pacientes con función ventricular deteriorada y/o anomalías de conducción SA o AV. Esto puede ocasionar hipotensión severa, bradicardia e insuficiencia cardíaca. No se debe administrar ni beta-bloqueadores ni bloqueadores de canales de calcio intravenosamente dentro de las 48 horas de haber descontinuado el otro.

La terapia concomitante con bloqueadores de canales de calcio tipo dihidropiridinas, ej. nifedipina, puede aumentar el riesgo de hipotensión y puede ocurrir insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente.

El uso concomitante con agentes simpaticomiméticos ej. adrenalina puede contrarrestar el efecto de los beta-bloqueadores. Se debe tener precaución en la administración parenteral de preparaciones que contengan adrenalina a pacientes que tomen beta-bloqueadores debido a que, en raros casos, pueden producir vasoconstricción, hipertensión y bradicardia.

La administración de propranolol durante infusión de lidocaína puede aumentar la concentración plasmática de lidocaína en aproximadamente 30%. Los pacientes que están recibiendo propranolol tienden a tener niveles mayores de lidocaína que los controles. Se debe evitar esta combinación.

El uso concomitante de cimetidina o hidralazina aumentará los niveles plasmáticos de propranolol, y el uso concomitante de alcohol puede aumentar los niveles plasmáticos de propranolol.

Los betabloqueantes pueden exacerbar la hipertensión por rebote que puede seguir después de retirar la clonidina. Si se coadministran las dos drogas, el betabloqueante debe ser retirado varios días antes de discontinuar la clonidina. Si se reemplaza la clonidina por terapias con betabloqueante, la introducción de betabloqueante debe retardarse durante varios días después de que se haya detenido la medicación de clonidina.

Se debe tener precaución si se administran en combinación ergotamina, dihidroergotamina o compuestos relacionados con propranolol debido a que se han reportado reacciones vasoespásticas en algunos pacientes.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El uso concomitante de drogas inhibidoras de la prostaciclina sintetasa, ej. Ibuprofeno e indometacina, puede disminuir los efectos hipotensivos del propranolol.

La administración concomitante de propranolol y clorpromazina puede producir aumento de los niveles plasmáticos de ambas drogas. Esto puede conducir a un efecto antipsicótico potenciado por clorpromazine y un efecto antihipertensivo aumentado por propranolol.

Se debe tener precaución cuando se usan agentes anestésicos con propranolol. El anestesiólogo debe ser informado y el anestésico elegido debe ser un agente con tan poca actividad inotrópica negativa como sea posible. El uso de betabloqueantes con drogas anestésicas puede producir atenuación del reflejo de taquicardia y aumento de riesgo de hipotensión. Es mejor evitar el uso de agentes anestésicos que causen depresión miocárdica.

Estudios farmacocinéticos han mostrado que los siguientes agentes pueden interactuar con propranolol debido a los efectos sobre los sistemas enzimáticos en el hígado el cual metaboliza al propranolol y estos agentes: quinidina, propafenona, rifampicina, teofilina, warfarina, tioridazina y bloqueadores de canales de calcio tipo dihidropiridinas tales como nifedipina, nisoldipine, nicardipine, isradipine y lacidipine. Debido al hecho que las concentraciones en sangre de cualquiera de los agentes pueden ser afectadas, puede que sea necesario hacer ajuste de dosis de acuerdo con el criterio del médico.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se desconoce.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Aunque están contraindicados en insuficiencia cardíaca sin controlar, puede ser usado en pacientes cuyos signos de insuficiencia cardíaca hayan sido controlados.

Se debe tener precaución en pacientes cuya reserva cardíaca es deficiente.

Aunque está contraindicado en trastornos circulatorios arteriales periféricos severos, puede agravar también los trastornos circulatorios arteriales periféricos menos severos.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, se debe tener precaución si es administrado a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Puede bloquear/modificar los signos y síntomas de hipoglucemia (especialmente taquicardia).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En ocasiones, propranolol causa hipoglucemia, aún en pacientes sin diabetes, ej. pacientes neonatos, infantes, niños, ancianos, pacientes en hemodiálisis o pacientes que sufren de enfermedad hepática crónica y pacientes con sobredosis. Raramente se ha presentado hipoglucemia severa asociada con propranolol en pacientes aislados con convulsiones y/o en coma. Se debe tener precaución con el uso concurrente de propranolol y terapias hipoglucémicas en pacientes diabéticos. Propranolol puede prolongar la respuesta hipoglucémica a insulina.

Puede enmascarar los signos de tirotoxicosis.

Reducirá la frecuencia cardíaca, como resultado de su acción farmacológica. En los casos raros donde el paciente tratado desarrolle síntomas que puedan ser atribuidos a frecuencia cardíaca lenta, se puede reducir la dosis.

No debe ser discontinuado abruptamente en pacientes que sufren de enfermedad isquémica del corazón. Se debe usar una dosis equivalente de otro betabloqueante o se debe retirar el propranolol gradualmente.

Puede causar una reacción más severa a una variedad de alérgenos, cuando se da a pacientes con historia de reacción anafiláctica a tales alérgenos. Dichos pacientes pueden ser no-respondedores a las dosis usuales de adrenalina empleadas para tratar reacciones alérgicas.

Propranolol debe ser usado con precaución en pacientes con cirrosis descompensada. En pacientes con deterioro hepático o renal significativo, se debe tener cuidado cuando se comienza el tratamiento y cuando se selecciona la dosis inicial.

En pacientes con hipertensión portal, la función hepática puede deteriorarse y se puede desarrollar encefalopatía. Ha habido reportes que sugieren que el tratamiento con propranolol puede aumentar el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática.

8.2. Embarazo

No hay evidencia de teratogenicidad con propranolol. Sin embargo, los betabloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo cual puede ocasionar muerte fetal intrauterina, alumbramientos inmaduros y prematuros. Además, pueden ocurrir efectos adversos (especialmente hipoglucemia y bradicardia en el neonato y bradicardia en el feto). Existe un riesgo aumentado de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato en el período postnatal.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

La mayoría de betabloqueantes, particularmente los compuestos lipofílicos pasarán a la leche materna, aunque en un grado variable; por consiguiente, no se recomienda lactar después de la administración de estos compuestos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es probable que su uso produzca ningún deterioro sobre la capacidad de los pacientes para manejar u operar maquinarias, sin embargo, se debe tomar en consideración que algunas veces pueden ocurrir mareos o fatiga.

9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Propranolol no debe ser usado si existe historia de asma bronquial o de broncoespasmo.
- En pacientes con: bradicardia, shock cardiogénico, hipotensión, acidosis metabólica, después de ayuno prolongado, trastornos circulatorios arteriales periféricos severos, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, síndrome de seno enfermo, feocromocitoma no-tratado (con antagonistas alfa-adrenoreceptor), insuficiencia cardíaca no-controlada, angina de Prinzmetal.
- Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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

Cardíacos

Puede aparecer bradicardia, hipotensión, edema pulmonar, síncope y choque cardiogénico. Se pueden producir anomalías de la conducción como bloqueo auriculoventricular de primer o segundo grado. En raras ocasiones pueden producirse arritmias. El desarrollo de complicaciones cardiovasculares es más probable si se han ingerido otros fármacos cardioactivos, especialmente bloqueantes del canal del calcio, digoxina, antidepresivos cíclicos o neurolépticos. Los pacientes de edad avanzada y las personas con cardiopatía isquémica subyacente pueden sufrir una alteración cardiovascular grave.

Sistema nervioso central

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

Otras características

Puede producirse broncoespasmo, vómitos y, en ocasiones, depresión respiratoria mediada por el SNC. El concepto de cardioselectividad es mucho menos aplicable en la situación de sobredosis y los efectos sistémicos del bloqueo beta incluyen



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

broncoespasmo y cianosis. Especialmente en las personas con enfermedades preexistentes de las vías respiratorias. La hipoglucemia y la hipocalcemia son poco frecuentes y, en ocasiones, también pueden aparecer espasmos generalizados.

10.2. Tratamiento

El tratamiento general debe incluir: Supervisión cercana, tratamiento en Unidad de cuidado intensivo, uso de lavado gástrico, carbón activado y un laxante para prevenir la absorción de cualquier resto de droga todavía presente en el tracto gastrointestinal o sustitutos de plasma para tratar hipotensión y shock.

La bradicardia excesiva se puede contrarrestar con atropina 1 - 2 mg por vía intravenosa y/o un marcador cardíaco, si es necesario, esto puede ser seguido por un bolo de glucagón 10 mg intravenoso. Si es requerido, esto se puede repetir o ser seguido por una infusión intravenosa de glucagón 1 - 10 mg/hora, dependiendo de la respuesta. Si no hay respuesta al glucagón o si no se dispone de éste, se puede administrar un estimulante de receptores adrenérgicos-beta tal como la dobutamina 2,5 a 10 microgramos/kg/minuto mediante infusión intravenosa. La dobutamina, debido a su efecto inotrópico positivo pudiera ser usada también para tratar la hipotensión e insuficiencia cardíaca aguda. Es probable que estas dosis sean inadecuadas para revertir los efectos cardíacos si se ha tomado una gran sobredosis. Por lo tanto, la dosis de dobutamina debe ser aumentada si es necesario para lograr la respuesta requerida según la condición clínica del paciente.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2020