

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Propra-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten

Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Propra-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 10 mg Propranololhydrochlorid.

Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 40 mg Propranololhydrochlorid.

Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 80 mg Propranololhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Propra-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

Runde, weiße Filmtablette

Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten

Runde, gelbe Filmtablette mit einer Kreuzbruchkerbe auf einer Seite

Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten

Runde, gelbe Filmtablette mit einer einfachen Bruchkerbe auf einer Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Propra-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

- hyperkinetisches Herzsyndrom (so genannte funktionelle Herzbeschwerden)
- Hyperthyreose (symptomatische Therapie als Ergänzung oder bis zum wirksam werden spezifischer Maßnahmen).

Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten

- arterielle Hypertonie
- koronare Herzkrankheit
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- hyperkinetisches Herzsyndrom (so genannte funktionelle Herzbeschwerden)
- essentieller Tremor
- Hyperthyreose (symptomatische Therapie als Ergänzung oder bis zum wirksam werden spezifischer Maßnahmen).

Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten

- arterielle Hypertonie
- koronare Herzkrankheit
- tachykarde Herzrhythmusstörungen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung soll individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden. Ansonsten gelten, soweit nicht anders verordnet, folgende Dosierungsrichtlinien:

Propra-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

Hyperkinetisches Herzsyndrom (so genannte funktionelle Herzbeschwerden)

3-mal täglich 1–4 Filmtabletten (entsprechend 30–120 mg Propranololhydrochlorid).

Hyperthyreose (symptomatische Therapie als Ergänzung oder bis zum wirksam werden spezifischer Maßnahmen)

3-4-mal täglich 1–4 Filmtabletten (entsprechend 30–160 mg Propranololhydrochlorid).

Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten

Arterielle Hypertonie

Beginn der Behandlung mit 2-3-mal täglich 1 Filmtablette *Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten* (entsprechend 80-120 mg Propranololhydrochlorid). Wird damit keine ausreichende Wirkung erzielt, 2-3-mal täglich 2 Filmtabletten *Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten* (entsprechend 160-240 mg Propranololhydrochlorid). Falls erforderlich kann die Dosierung auf 2-mal täglich 4 Filmtabletten *Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten* (entsprechend 320 mg Propranololhydrochlorid) gesteigert werden.

Koronare Herzkrankheit, tachykarde Herzrhythmusstörungen

Die Anfangsdosis beträgt 3-mal täglich 1 Filmtablette *Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten* (entsprechend 120 mg Propranololhydrochlorid). Wird damit keine ausreichende Wirkung erzielt, 2-3-mal täglich 2 Filmtabletten *Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten* (entsprechend 160-240 mg Propranololhydrochlorid). Die optimale Erhaltungsdosis muss individuell festgelegt werden.

Hyperkinetisches Herzsyndrom (so genannte funktionelle Herzbeschwerden)

3-mal täglich 1 Filmtablette *Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten* (entsprechend 120 mg Propranololhydrochlorid).

Essentieller Tremor

Die übliche Anfangsdosis beträgt 2-3-mal täglich 1 Filmtablette *Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten* (entsprechend 80-120 mg Propranololhydrochlorid).

Die Dosierung und das Dosierungsintervall müssen bei diesen Indikationen individuell ermittelt werden.

Hyperthyreose (symptomatische Therapie als Ergänzung oder bis zum wirksam werden spezifischer Maßnahmen)

3-4-mal täglich 1 Filmtablette *Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten* (entsprechend 120-160 mg Propranololhydrochlorid).

Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten

Arterielle Hypertonie

Beginn der Behandlung mit 2-3-mal täglich 40 mg Propranololhydrochlorid (entsprechend 80-120 mg Propranololhydrochlorid). Wird damit keine ausreichende Wirkung erzielt, 2-3-mal täglich 1 Filmtablette *Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten* (entsprechend 160-240 mg Propranololhydrochlorid). Falls erforderlich kann die Dosierung auf 2-mal täglich 2 Filmtabletten *Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten* (entsprechend 320 mg Propranololhydrochlorid) gesteigert werden.

Koronare Herzkrankheit, tachykarde Herzrhythmusstörungen

Die Anfangsdosis beträgt 3-mal täglich 40 mg Propranololhydrochlorid (entsprechend 120 mg Propranololhydrochlorid). Wird damit keine ausreichende Wirkung erzielt, 2-3-mal täglich 1 Filmtablette *Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten* (entsprechend 160-240 mg Propranololhydrochlorid). Die optimale Erhaltungsdosis muss individuell festgelegt werden.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Bei stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Elimination von *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* reduziert, so dass unter Umständen eine Reduzierung der Dosis erforderlich ist.

Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) einnehmen.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt.

Nach längerer Anwendung sollte die Behandlung mit *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* grundsätzlich langsam ausschleichend unterbrochen oder abgesetzt werden, da abruptes Absetzen zu Herzischämie mit Exazerbation einer Angina pectoris, zu einem Herzinfarkt oder zur Exazerbation einer Hypertonie führen kann.

4.3 Gegenanzeigen

Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Propranololhydrochlorid, anderen Betarezeptorenblockern oder einem der sonstigen Bestandteile
- manifester Herzinsuffizienz
- Schock
- AV-Block II. oder III. Grades
- Sinusknoten-Syndrom (Sick-Sinus-Syndrome)
- sinuatrialem Block
- Bradykardie (Ruhepuls vor Behandlungsbeginn unter 50 Schlägen pro Minute)
- Hypotonie
- Azidose
- bronchialer Hyperreagibilität (z.B. bei Asthma bronchiale)
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmstoffen (ausgenommen MAO-B-Hemmstoffe).

Die intravenöse Applikation von Calcium-Antagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid) bei Patienten, die mit *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* behandelt werden, ist kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- AV-Block I. Grades
- Diabetes mellitus mit stark schwankenden Blutzuckerwerten
- Hypoglykämieeigung z. B. längerem Fasten und schwerer körperlicher Belastung
- Phäochromozytom *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* erst nach vorheriger Alphablockade verabreichen
- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Bei Patienten mit Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Betarezeptorenblockern nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Deshalb ist eine strenge Indikationsstellung bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte und bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie (Vorsicht: überschießende anaphylaktische Reaktionen) geboten.

Da unter der Therapie mit anderen Betarezeptorenblockern schwere Leberschäden beobachtet wurden, sollten die Leberwerte regelmäßig überprüft werden.

Die Anwendung von *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Insulin, orale Antidiabetika:

deren Wirkung kann verstärkt oder verlängert werden. Die Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie und Tremor, sind maskiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

andere blutdrucksenkende Arzneimittel, Diuretika, Phenothiazinen, Narkotika, Vasodilatoren, trizyklische Antidepressiva, Nitroglycerin, Barbiturate:
verstärkter Blutdruckabfall

Reserpin, Alphamethyl dopa, Guanfacin, Herzglykosiden, Clonidin:

stärkeres Absinken der Herzfrequenz bzw. Verzögerung der Überleitung. Überschießender Blutdruckanstieg ist möglich beim abrupten Absetzen von Clonidin, wenn nicht einige Tage zuvor bereits *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* abgesetzt wurde. Anschließend kann Clonidin stufenweise abgesetzt werden (s. Fachinformation Clonidin). Die Behandlung mit *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* erst mehrere Tage nach dem Absetzen von Clonidin beginnen.

Calcium-Antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (z.B. Disopyramid):

Hypotonie, Bradykardie oder andere Herzrhythmusstörungen; eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist daher angezeigt.

Hinweis:

Die intravenöse Applikation von Calcium-Aantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder anderen Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid) ist während der Behandlung mit *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* kontraindiziert (Ausnahme: Intensivmedizin). Verapamil i.v. erst 48 Stunden nach dem Absetzen von *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* verabreichen.

Die kardiodepressiven Wirkungen von *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* und Antiarrhythmika können sich addieren.

Calcium-Antagonisten vom Nifedipintyp:

verstärkte Blutdrucksenkung; gelegentlich Ausbildung einer Herzinsuffizienz

Indometacin:

Verringerung der blutdrucksenkenden Wirkung

Adrenalin, Noradrenalin:

beträchtlicher Blutdruckanstieg

MAO-Hemmstoffe:

wegen möglicher überschießender Hypertonie nicht zusammen verabreichen.

periphere Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium, Tubocurarin):

Verstärkung der neuromuskulären Blockade durch die Betarezeptorenhemmung.

Narkotika:

verstärkte Blutdrucksenkung. Die negativ inotropen Wirkungen beider Substanzen können sich addieren.

Für den Fall, dass *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* vor Eingriffen in Allgemeinnarkose oder vor der Anwendung peripherer Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Narkosearzt über die Behandlung mit *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* informiert werden.

Cimetidin:

Verstärkung der Wirkung von *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten*.

Rizatriptan:

Die Plasmakonzentration von Rizatriptan kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Propranolol erhöht sein. Diese Erhöhung beruht höchstwahrscheinlich auf einer Wechselwirkung zwischen den beiden Substanzen im Rahmen des First-Pass-Metabolismus, da MAO-A an der Metabolisierung sowohl von Rizatriptan als auch von Propranolol beteiligt ist. Diese Interaktion führt zu einem mittleren Anstieg der AUC und cmax um 70 - 80 %. Bei Patienten, die Propranolol einnehmen, sollten 5 mg Rizatriptan eingesetzt werden.

Aus pharmakokinetischen Studien geht hervor, dass es zwischen Propranololhydrochlorid und Chinidin bzw. Propafenon, Rifampicin, Theophyllin, Warfarin, Thioridazin sowie Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridintyp wie Nifedipin, Nisoldipin, Nifedipin, Nisoldipin, Nifedipin, Nisoldipin, Nifedipin, Nisoldipin, Nifedipin, Nisoldipin zu Wechselwirkungen kommen kann, da Leberenzymssysteme, die Propranololhydrochlorid und diese Wirkstoffe metabolisieren, beeinflusst werden können. Die Konzentrationen von Propranololhydrochlorid und diesen Wirkstoffen im Blut können verändert werden, so dass gegebenenfalls eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe auch Wechselwirkungen mit Calcium-Antagonisten vom Nifedipintyp).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Propranololhydrochlorid soll in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden.

Propranololhydrochlorid passiert die Plazenta und erreicht im Nabelschnurblut vergleichbare bzw. etwas höhere Konzentrationen als im maternalen Serum. Ausreichende Studien zur Anwendung von Propranololhydrochlorid bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Wegen möglicher Komplikationen wie intrauteriner Wachstumsretardierung und vorzeitigen Wehen sowie Hypoglykämie, Bradykardie und Atemdepression beim Neugeborenen sollte die Therapie 48-72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, müssen die Neugeborenen in den ersten 48-72 Stunden nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

Propranololhydrochlorid geht in die Muttermilch über. Obwohl die mit der Milch aufgenommene Wirkstoffmenge wahrscheinlich keine Gefahr für das Kind darstellt, sollten Säuglinge überwacht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	> 10 %
Häufig:	> 1 % - < 10 %
Gelegentlich:	> 0,1 % - < 1 %
Selten:	> 0,01 % - < 0,1 %
Sehr selten:	< 0,01 %, einschließlich Einzelfälle

Nervensystem

Häufig: Insbesondere zu Beginn der Behandlung, kann es zu Müdigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Nervosität, Schwitzen, Schlafstörungen, depressiven Verstimmungen, Alpträumen oder Halluzinationen kommen. Parästhesien und Kältegefühl an den Extremitäten.

Gelegentlich: Kann es zu einem der Myasthenia gravis ähnlichen Krankheitsbild mit Muskelschwäche kommen.

Sehr selten: Verstärkung einer bestehenden Myasthenia gravis.

Magen-Darm-Trakt

Häufig: Vorübergehend kann es zu Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe) kommen.

Gelegentlich: Mundtrockenheit

Herz-Kreislauf

Häufig: Verstärkter Blutdruckabfall, Bradykardie, Synkopen, Palpitationen, atrioventrikulären Überleitungsstörungen oder Verstärkung einer Herzinsuffizienz.

Sehr selten: Bei Patienten mit Angina pectoris ist eine Verstärkung der Anfälle nicht auszuschließen.

Auch eine Verstärkung der Beschwerden von Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (einschließlich Claudicatio intermittens, Raynaud-Syndrom) wurde beobachtet.

Haut, allergische Reaktionen

Häufig: Allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exanthem) und Haarausfall.

Sehr selten: Betarezeptorenblocker können eine Psoriasis auslösen, die Symptome dieser Erkrankung verschlechtern oder zu psoriasiformen Hautausschlägen führen.

Atemwege

Infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes kann es bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere obstruktiven Atemwegserkrankungen) zu Atemnot kommen.

Augen

Gelegentlich: Einschränkung des Tränenflusses (dies ist beim Tragen von Kontaktlinsen zu beachten), Konjunktivitis.

Sehr selten: Keratokonjunktivitis und Sehstörungen.

Bewegungsapparat

Sehr selten: Wurde bei Langzeittherapie Arthropathie (Mono- und Polyarthrit) beobachtet.

Fortpflanzungsorgane

Sehr selten: Libido- und Potenzstörungen.

Nieren und ableitende Harnwege

Sehr selten: Bei schweren Nierenfunktionsstörungen wurde über eine Verschlechterung der Nierenfunktion berichtet. Deshalb sollte während der Therapie mit *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* die Nierenfunktion entsprechend überwacht werden.

Stoffwechsel

Sehr selten: Kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden oder ein bereits bestehender sich verschlechtern.

Bei Patienten mit Hyperthyreose können die klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (Tachykardie und Tremor) maskiert sein.

Nach längerem strengem Fasten oder schwerer körperlicher Belastung kann es zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Warnzeichen einer Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie und Tremor) können verschleiert werden.

Es kann zu Störungen im Fettstoffwechsel kommen. Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurde eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyceride im Plasma beobachtet.

Blut- und Lymphsystem

Gelegentlich: Thrombozytopenie oder Purpura.

Laborparameter

Sehr selten: Kann es zu einer Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zur Herzinsuffizienz, zum Herzstillstand und kardiogenen Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Brochospasmen können in der Regel durch Beta-2-Sympathomimetika wie Salbutamol zum Inhalieren (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) behoben werden. Zur Aufhebung der durch Propranololhydrochlorid herbeigeführten Betablockade können hohe Dosen erforderlich sein, die entsprechend ihrer Wirkung titriert werden sollten. Auch Aminophyllin i.v., Ipratropiumbromid als Inhalationsnebel oder Glucagon.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit *Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten* abgebrochen werden. Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Als Gegenmittel können gegeben werden:

Atropin 0,5-2 mg i.v. als Bolus.

Glucagon initial 1-10 mg i.v., anschließend 2-2,5 mg/h als Dauerinfusion.

Sympathomimetika in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Effekt: Dopamin, Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Adrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Bei Bronchospasmus siehe Abschnitt 4.3.

Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Betarezeptorenblocker

ATC-Code: C07AA05

Propranololhydrochlorid ist ein lipophiler nicht-kardioselektiver Betarezeptorenblocker mit membranstabilisierender Wirkung ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA). Propranololhydrochlorid hemmt sowohl die Beta-1- als auch die Beta-2-Rezeptoren.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Propranololhydrochlorid kann durch Hemmung von Beta-2-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Propranololhydrochlorid zu mehr als 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die biologische Verfügbarkeit von oral verabreichtem Propranololhydrochlorid liegt bei 34-46 %. Propranololhydrochlorid unterliegt einem ausgeprägten „First-pass-Effekt“. Die absolute systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 30 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1-2 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung von Propranololhydrochlorid beträgt ca. 90 %, das relative Verteilungsvolumen beträgt 3,6 l/kg.

Einer der beim Abbau von Propranololhydrochlorid in der Leber entstehenden Metaboliten (4-Hydroxypropranolol) besitzt ebenfalls betablockierende Wirkung. Konzentration und Halbwertszeit sind jedoch gering. Propranololhydrochlorid und seine Metabolite werden zu über 90 % - davon weniger als 1 % der applizierten Dosis unverändert - renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Propranololhydrochlorid liegt bei normaler Nierenfunktion im Durchschnitt zwischen 3 und 4 Stunden.

Bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate - insbesondere bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung - mit einer verlängerten Wirkung von Propranololhydrochlorid gerechnet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen traten keine toxischen Nebenwirkungen auf.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf relevante mutagene Wirkungen. In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf tumorerezeugendes Potenzial.

Das embryotoxische Potenzial von Propranololhydrochlorid wurde an zwei Tierarten (Ratte und Maus) untersucht. Bei hohen Dosierungen wurden bei den behandelten Muttertieren extrem kleine Foeten gefunden. Bei beiden Tierarten ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Propranololhydrochlorid.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propra-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

Maisstärke, Cellulosepulver, Hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Macrogol 6000, Titandioxid.

Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten

Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten

Maisstärke, Cellulosepulver, Copovidon, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Macrogol 6000, Chinolingelb, Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Al-PVC-Blister:

5 Jahre

Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

HDPE-Flasche:

Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten

Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten

3 Jahre

Propra-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Propra-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

Al-PVC-Bliester:

Packung mit 20 Filmtabletten

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Packung mit 500 und 1000 Filmtabletten

HDPE-Flasche:

Packung mit 100 Filmtabletten

Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten

Al-PVC-Bliester:

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Packungen mit 500 und 1000 Filmtabletten

HDPE-Flasche:

Packung mit 100 Filmtabletten

Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten

Al-PVC-Bliester:

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

HDPE-Flasche:

Packung mit 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Propra-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

3761.00.00

Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten

2033.00.00

Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten
2033.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Propra-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 24. August 1983
Datum der Verlängerung der Zulassung: 26. November 2004

Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten
Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Januar 1982
Datum der Verlängerung der Zulassung: 19. April 2002

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

– Propra-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten

Für Propra-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten wurde im Jahr 1999 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Propranolol nach Einmalgabe von 4 Filmtabletten Propra-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat:

	Propra-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	17,96 ± 11,98	18,63 ± 14,40
t _{max} [h]	2,46 ± 0,66	2,27 ± 0,69
AUC _{0-∞} [h x ng/ml]	120,90 ± 83,36	119,58 ± 92,02

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

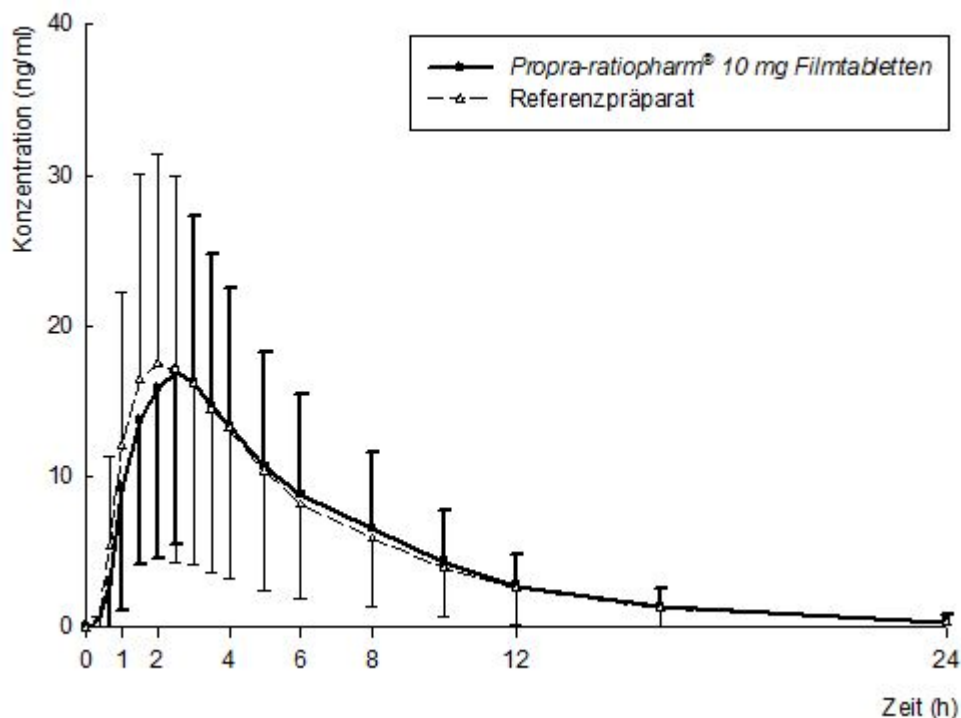


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Propranolol nach Einmalgabe von 4 Filmtabletten Propra-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Propra-ratiopharm® 10 mg Filmtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 101,1 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

– Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten

Für Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten wurde im Jahr 1980 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 10 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Propranolol im Steady state nach letztmaliger Gabe von 2 Filmtabletten Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat:

	Propra-ratiopharm [®] 40 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	71,06 ± 17,58	75,22 ± 19,00
t _{max} [h]	2,80 ± 0,42	2,30 ± 0,48
AUC [h x ng/ml]	510,76 ± 110,28	530,31 ± 115,93

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

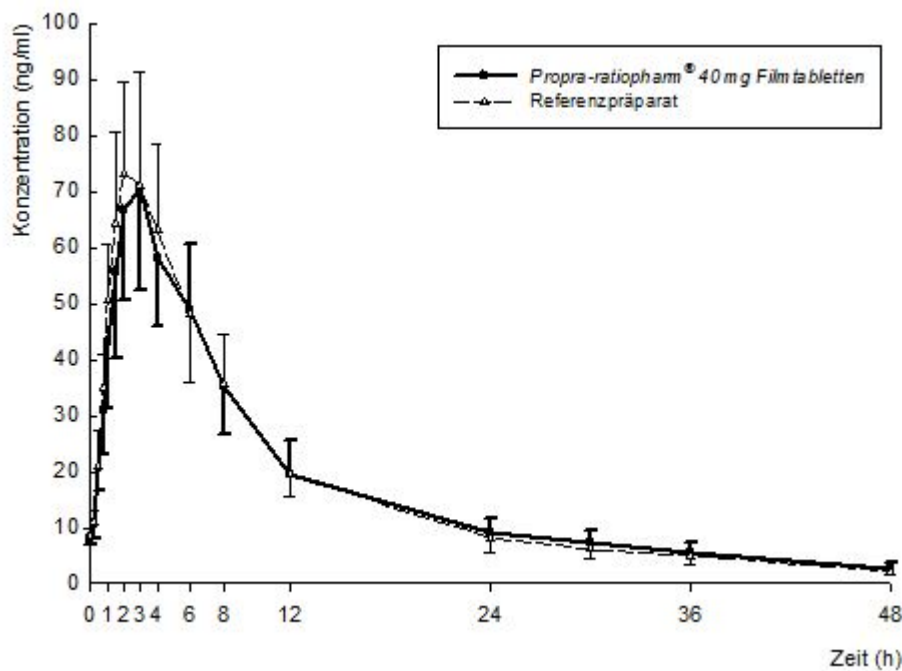


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Serumkonzentration von Propranolol im Steady state nach letztmaliger Gabe von 2 Filmtabletten Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Propra-ratiopharm[®] 40 mg Filmtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 96,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Propra-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

– Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten

Für Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten wurde im Jahr 1980 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 10 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Propranolol im Steady state nach letztmaliger Gabe von 1 Filmtablette Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat:

	Propra-ratiopharm [®] 80 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	74,28 ± 22,73	75,95 ± 19,81
t _{max} [h]	1,65 ± 0,24	2,05 ± 0,37
AUC [h x ng/ml]	443,17 ± 132,93	462,00 ± 89,38

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

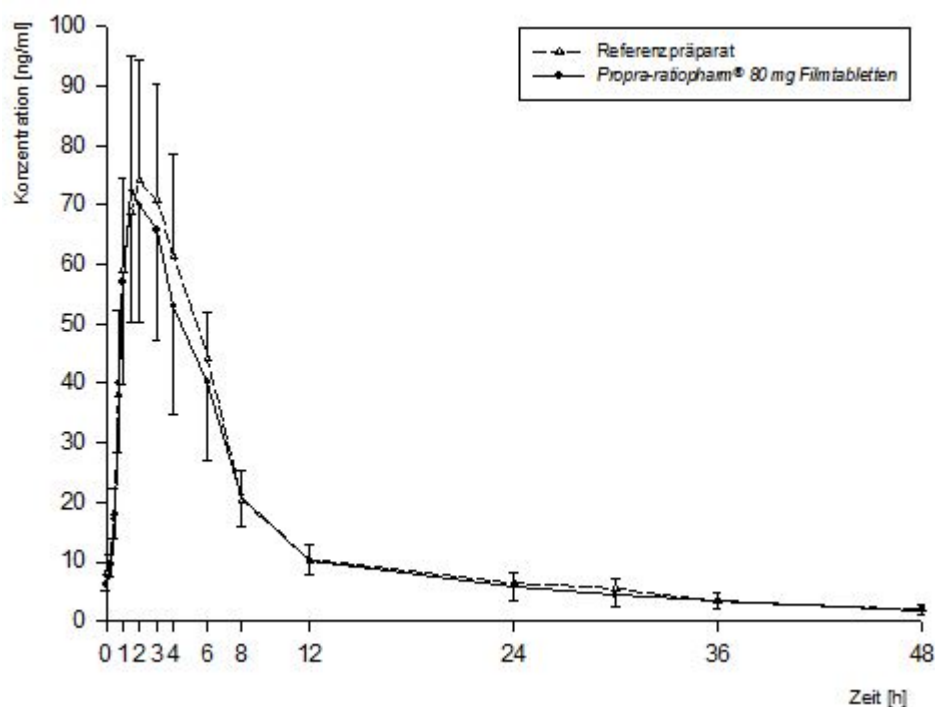


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Serumkonzentration von Propranolol im Steady state nach letztmaliger Gabe von 1 Filmtablette Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Propra-ratiopharm[®] 80 mg Filmtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 95,9 % berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.