

Nº Ref.:MT547456/14

GZR/JMC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 14056/14

Santiago, 8 de julio de 2014

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Octavio Raúl Yáñez Araya, Responsable Técnico y D. Jorge Brenner Hernández, Representante Legal de Mintlab Co. S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT547456, de fecha de 25 de abril de 2014, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg, Registro Sanitario Nº F-3440/10;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 25 de abril de 2014, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-3440/10 del producto farmacéutico PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 1178812, emitido por Instituto de Salud Pública con fecha 25 de abril de 2014; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg**, registro sanitario Nº F-3440/10, concedido a Mintlab Co. S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA MODIFICACIONES	
08 JUL. 2014	
N° Ref.:	MT547456/14
N° Registro:	F-3440/10
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

COMPOSICIÓN.

Cada comprimido contiene:

Propranolol Clorhidrato 40 mg.

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Povidona, Estearato de magnesio, Colorante FD&C Rojo N° 40 – Laca, Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato.

Presentación.

Estuche de cartulina impreso o caja de cartón con etiqueta impresa que contiene blíster de PVC o PVDC transparente, aluminio impreso con comprimidos de Propranolol Clorhidrato de 40 mg.

Categoría.

Antihipertensivo, bloqueador β -adrenérgico no selectivo.

Indicaciones.

Tratamiento angina crónica estable e hipertensión. Tratamiento y profilaxis de arritmias cardíacas. Profilaxis de reinfarto al miocardio. Manejo de los síntomas de pacientes con feocromocitoma.

USOS CLÍNICOS:**Hipertensión**

Propranolol Clorhidrato se utiliza en el tratamiento de la hipertensión, como monoterapia o en combinación con otra clase de agentes antihipertensivos. No se encuentra indicado en el tratamiento de las emergencias hipertensivas.

La terapia a utilizar en el manejo de la hipertensión debe ajustarse según el grado de elevación de la presión sanguínea, severidad de la enfermedad, presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, respuesta a la terapia (terapia con monodroga o multidroga), la tolerancia a los efectos adversos inducidos por la droga y está generalmente reservado a pacientes en que el tratamiento sin medicamentos no ha dado los resultados esperados (cambios en los estilos de vida: dieta, actividad aeróbica en forma regular, modificación en la ingesta de alcohol, baja de peso) o que requieren de una terapia agresiva.

En pacientes en los que no se obtiene una respuesta adecuada con la terapia inicial (usualmente dentro del primer al tercer mes de tratamiento), con los agentes bloqueadores β -adrenérgicos, puede aumentarse la dosis dependiendo si existe buena tolerancia para ello, o bien debe agregarse a la terapia una segunda droga, que generalmente corresponde a un diurético.

Propranolol HCl logra disminuir la presión sanguínea en forma independiente a la posición (parada o bien acostada), la droga parece ser segura y efectiva para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con daño renal.

El tratamiento con Propranolol HCl no es curativo; después de discontinuar la droga, los niveles de presión retornan a los niveles elevados iniciales.

Angina.

Propranolol HCl se utiliza en algunos pacientes para el tratamiento de la angina pectoris crónica estable. El uso de la droga puede reducir la frecuencia de los ataques de angina de pecho, permite disminuir la dosis de nitratos y aumenta la tolerancia al ejercicio.

Propranolol HCl también ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la Angina de Prinzmetal, sin embargo, no es la droga de elección.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

MINTLAB Co. S.A.

REF.: MT547456/14

REG. ISP N°F-3440/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg

Arritmias cardíacas.

Propranolol HCl es usado para el tratamiento de varios tipos de arritmias cardíacas.

Taquiarritmias supraventriculares.

Propranolol HCl se usa principalmente en conjunto con glucósidos cardíacos para enlentecer el ritmo ventricular en el tratamiento de palpitaciones atriales y fibrilación, en pacientes cuyas arritmias no se controlan con dosis adecuadas de glucósidos cardíacos solamente. También es útil en el manejo profiláctico de taquicardias paroxismales atriales, especialmente aquellas causadas por catecolaminas o glucósidos cardíacos o asociadas con el Síndrome de Wolf-Parkinson-White.

Taquiarritmias ventriculares.

Aunque Propranolol es generalmente menos efectivo en el manejo de arritmias ventriculares que supraventriculares, puede ser de utilidad cuando la arritmia ventricular es causada por catecolaminas o glucósidos cardíacos.

Feocromocitoma.

Usualmente, la utilización de un agente bloqueador α - adrenérgico es suficiente para el manejo de los signos y síntomas de feocromocitoma. Sin embargo, Propranolol HCl puede administrarse en forma conjunta a un bloqueador α - adrenérgico para controlar los síntomas producidos por la excesiva estimulación de los receptores β -adrenérgicos.

Infarto al miocardio.

El riesgo de mortalidad después de un infarto al miocardio puede reducirse con la administración de Propranolol HCl. En estos pacientes, la pronta administración (5 – 21 días después del infarto) y por largo tiempo (por sobre 39 meses) logran reducir la mortalidad cardiovascular y por enfermedad arteriosclerótica al corazón.

POSOLOGÍA.

Propranolol HCl se administra en forma oral, de preferencia antes de las comidas y a la hora de acostarse. La dosis debe ser individualizada para cada paciente.

Hipertensión.

Para el tratamiento de la hipertensión, la dosis oral inicial de Propranolol HCl en adultos es de 20 - 40 mg dos veces al día, la que puede ser gradualmente aumentada en intervalos de 3 – 7 días. La dosis efectiva usual es de 120-240 mg/día.

Angina pectoris.

Para el manejo de la angina pectoris, se utiliza una dosis de 10 - 20 mg divididos en 2 - 4 veces al día. Durante la terapia crónica, el paciente debe ser periódicamente evaluado. Al discontinuar la droga, la dosis debe ser reducida lentamente.

Arritmias cardíacas.

La dosis oral usual para el tratamiento de arritmias es 10 - 30 mg 3 ó 4 veces al día, ajustado según necesidad.

Feocromocitoma.

En adultos con tratamientos prolongados de feocromocitoma inoperable, una dosis diaria de 30 mg de Propranolol HCl en dosis divididos y en conjunto con un bloqueador α -adrenérgico es suficiente.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg

Migraña.

Para la profilaxis de la migraña en adultos la dosis inicial es de 80 mg diarios, divididos en varias dosis. La dosis se aumenta gradualmente hasta 160 - 240 mg diarios. Si no se obtiene una respuesta satisfactoria dentro de 4 - 6 semanas, la terapia debe ser discontinuada.

Infarto al miocardio.

Propranolol HCl se administra en dosis de 180 - 240 mg diarios. Estudios recomiendan que esta terapia continúe 1 - 3 años después del infarto.

Dosis pediátricas.

La dosis a administrar debe ser ajustada con cada paciente dependiendo de su respuesta, usualmente es de 2 - 4 mg/kg/día dividida en dos veces, sin exceder los 16 mg/kg/día.

FARMACOLOGÍA.

Propranolol HCl es un agente bloqueador β -adrenérgico no selectivo (β -1 y β -2) sin actividad simpaticomimética intrínseca. Inhibe la respuesta al estímulo adrenérgico por bloqueo competitivo de los receptores β -adrenérgicos del miocardio y músculo liso bronquial y esquelético.

A través de su acción bloqueadora β -adrenérgica en el miocardio, Propranolol HCl disminuye el ritmo cardíaco y previene el aumento del ritmo cardíaco inducido por el ejercicio, disminuye la contractibilidad del miocardio y la potencia cardíaca, aumenta el tiempo sistólico y aumenta el volumen cardíaco.

Farmacocinética**Absorción**

Propranolol se absorbe casi totalmente después de su administración oral desde el tracto gastrointestinal, sin embargo, las concentraciones plasmáticas obtenidas son variables y dependen del individuo. La droga se detecta en el plasma sanguíneo a los 30 minutos después de la administración y el peak plasmático máximo se obtiene entre los 60 - 90 minutos después de la administración oral de una tableta convencional. Después de la absorción desde el tracto gastrointestinal, la droga se une en el hígado a través de tejidos no específicos, existiendo gran variación individual en la extracción hepática, probablemente debido a diferencias en el flujo sanguíneo hepático. Después de la administración oral, la droga no alcanza la circulación sistémica hasta que los sitios de unión hepáticos no han sido saturados. La cantidad de droga que alcanza la circulación depende de la cantidad de droga metabolizada en el efecto de primer paso a través del hígado.

Existe una considerable variación interpaciente entre la relación de la concentración plasmática de Propranolol y el efecto terapéutico.

Distribución

Propranolol se distribuye ampliamente después de la administración oral y se distribuye en tejidos que incluyen hígado, riñón, pulmón y corazón. Además atraviesa la barrera meníngea, la placenta y se distribuye a la leche materna.

Se une en un 90 % a proteínas plasmáticas. Tanto el Propranolol libre como el unido a proteínas se metabolizan.

Eliminación.

La eliminación de Propranolol pareciera seguir una cinética de primer orden y ser independiente de la concentración plasmática o de la dosis administrada.

Propranolol HCl se metaboliza casi completamente en el hígado y se han identificado a lo menos 8 metabolitos en la orina. Uno de estos metabolitos hepáticos es el 4-hidroxiopropranolol, que parece

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

MINTLAB Co. S.A.

REF.: MT547456/14

REG. ISP N°F-3440/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg

mostrar una actividad bloqueadora β -adrenérgica comparable con la del compuesto original. Sin embargo, la vida media del 4-hidroxipropranolol es breve, y probablemente contribuye relativamente poco al efecto terapéutico de la droga. En pacientes con daño renal severo, se produce un aumento de la excreción fecal de Propranolol HCl, esto como una medida compensatoria. Aparentemente, Propranolol HCl no es substancialmente removido por hemodiálisis.

INFORMACIÓN PARA SU PRESCRIPCIÓN.

Precauciones

Propranolol HCl debe ser usado con precaución en pacientes con función cardíaca inadecuada, disfunción del nodo sinusal, arritmias durante la anestesia, con historial de broncoespasmo no-alérgico (como por ej. bronquitis crónica, enfisema).

Si se va a cesar la terapia, debe hacerse en forma gradual.

Propranolol debe ser usado con precaución en pacientes con Diabetes Mellitus, ya que enmascara los signos y síntomas de hipoglucemia. Por consiguiente, cualquier paciente susceptible de episodios de hipoglucemia que también recibe Propranolol HCl debe aprender a responder a signos sutiles de hipoglucemia.

Propranolol HCl debe ser usado con precaución en pacientes con daño renal o hepático. Los parámetros de laboratorio deben ser monitoreados continuamente en pacientes que reciben en forma prolongada una terapia con esta droga.

Contraindicaciones

Propranolol HCl se encuentra contraindicado en pacientes con síndrome de Raynaud's, hipertensión maligna, asma bronquial, bradicardia sinusal, en bloqueo cardíaco y en falla cardíaca congestiva. Contraindicado en miastenia gravis.

Uso en embarazo y lactancia.

La seguridad en el uso de Propranolol HCl durante el embarazo aún no ha sido establecida. Se ha reportado niños con bajo peso al nacer con distress respiratorio e hipoglucemia en mujeres que han recibido terapia con Propranolol HCl durante el embarazo. Por estos antecedentes, se recomienda evaluar el costo-beneficio de utilizar Propranolol en mujeres embarazadas.

Dado que Propranolol se distribuye en la leche materna, la droga debe ser utilizada con precaución en mujeres que amamantan.

Uso en pediatría.

A pesar que la seguridad y la eficacia en el uso de Propranolol HCl en los niños no han sido estudiadas en forma tan extensa como en los adultos, se disponen antecedentes de que al utilizar Propranolol HCl en determinadas enfermedades cardíacas, tanto en adultos como en niños, la respuesta terapéutica y los efectos secundarios son similares. Existen algunas evidencias que la biodisponibilidad de Propranolol es mayor en niños con Síndrome de Down.

Interacciones con otros Fármacos.

Agentes fenotiazínicos y otros agentes antipsicóticos. Las fenotiazina y Propranolol presentan una acción hipotensiva aditiva, especialmente cuando las fenotiazinas se administran en grandes dosis. Clorpromazina reduce el clearance de Propranolol y aumenta su concentración plasmática.

Hipotensión y paro cardíaco han ocurrido durante la terapia concomitante de Propranolol y Haloperidol.

Debido a que Propranolol puede inhibir el metabolismo de Tioridazina, pudiendo aumentar la concentración plasmática de Tioridazina y sus metabolitos, se puede producir un aumento del

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg

riesgo de arritmias cardíacas potencialmente fatales. La administración de ambas drogas en forma conjunta está contraindicada.

Un bloqueo cardíaco total se reporta en pacientes a los que se le administra en forma conjunta Fluoxetina con Propanolol. Se ha postulado que la Fluoxetina inhibe el mecanismo lipofílico de los bloqueadores β -adrenérgico, aumentando su biodisponibilidad y, por lo tanto, aumentando su efecto bloqueador. Se recomienda administrar Fluoxetina con precaución en los pacientes que reciben estos agentes.

Agentes Simpaticomiméticos. El efecto estimulante β -adrenérgico de los agentes simpaticomiméticos es antagonizado por el Propanolol.

Agentes antimuscarínicos y drogas con efecto anticolinérgico. Los agentes antimuscarínicos y drogas con efecto anticolinérgico. Los agentes antimuscarínicos, como Atropina, pueden contrarrestar la bradicardia causada por Propanolol por restablecimiento del balance entre las acciones simpaticomiméticos y parasimpaticomiméticos a nivel cardíaco. Los antidepresivos tricíclicos, como Amitriptilina, tienen efecto anticolinérgico y pueden antagonizar el bloqueo β -adrenérgico cardíaco.

Diurético y drogas cardiovasculares. Cuando Propanolol se administra con diuréticos u otros agentes antihipertensivos, el efecto hipotensivo de Propanolol aumenta. Este efecto se usa como una ventaja terapéutica, pero es necesario hacer un ajuste cuidadoso de ambas drogas.

Agentes bloqueadores neuromusculares: Altas dosis de Propanolol puede potenciarlos los efectos bloqueadores neuromusculares.

Al administrar Propanolol en conjunto con drogas antiarrítmicas, puede haber efectos cardíacos aditivos ó antagonistas.

Agentes antidiabéticos. Los bloqueadores β -adrenérgicos pueden afectar la tolerancia a la glucosa, aumentar la frecuencia ó severidad de la de la hipoglicemia, alterar la respuesta hemodinámica a la hipoglicemia.

Cimetidina. Cimetidina puede reducir el clearance de Propanolol, aparentemente por inhibición de su metabolismo hepático.

Ácidos. La administración concomitante de Propanolol e Hidróxido de Aluminio puede reducir la absorción gastrointestinal de Propanolol.

REACCIONES ADVERSAS.

Cardiovasculares.

El efecto adverso cardiovascular más común es la bradicardia, especialmente en pacientes con intoxicación digitalica. Ocasionalmente puede ser severa y puede ser acompañada de hipotensión, síncope, shock o angina pectoris. En caso de síntomas o signos de falla cardíaca, la droga debe ser discontinuada inmediatamente.

Sistema Nervioso Central.

Los efectos sobre el SNC usualmente ocurren en tratamientos a largo plazo con altas dosis de Propanolol Clorhidrato, generalmente son reversibles después de discontinuar la terapia e

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

MINTLAB Co. S.A.

REF.: MT547456/14

REG. ISP N°F-3440/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg

incluyen: mareos, ataxia, irritabilidad, insomnio, pérdida de la audición, disturbios visuales, alucinaciones, pesadillas, confusión.

La administración de dosis de más de 160 mg diarios, administradas en dosis divididas, se asocia a un aumento en la aparición de síntomas como fatiga, letargo y pesadillas.

Gastrointestinales.

A nivel gastrointestinal, los efectos secundarios descritos son: náuseas, vómitos, diarrea, constipación, flatulencia, calambres abdominales. Ocasionalmente se requiere una reducción de la dosis.

Reacciones Dermatológicas.

Se ha reportado rash, hiperqueratosis, cambios en las uñas, dermatitis. Las reacciones dermatológicas desaparecen al discontinuar la droga.

Otros.

Otras reacciones adversas son: eosinofilia transitoria, púrpura, aumento del riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 y enmascaran signos y síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia, temor).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La principal manifestación de sobredosis es bradicardia e hipotensión. También puede ocurrir, convulsiones, pérdida de la conciencia, broncoespasmo, falla cardíaca e incluso muerte.

Tratamiento.

El tratamiento por sobredosis de Propranolol Clorhidrato es sintomático y de soporte. Después de una intoxicación aguda, el estómago debe ser vaciado por inducción de emesis o lavado gástrico. La hemodiálisis no es de utilidad en el tratamiento de una intoxicación aguda.

BIBLIOGRAFIA.

AHFS, DRUGS INFORMATION. Published by American Society of Health- System Pharmacists, USA, 2002

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & CO. Inc., New Yersey, USA, 1996.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL