



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

PMN/TTA/AMM/MVC/mmr
B11/Ref.: 18678/03

20.05.2004*004049

SANTIAGO,

VISTOS ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en artículo 42° del D.S. N° 1876/95 del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 10 mg**, para los efectos de su fabricación y venta en el país; el que será fabricado por Mintlab Co. S.A. y/o Laboratorios Saval S.A., de acuerdo a convenio de fabricación suscrito entre las partes; el acuerdo de la Décimo Sexta Sesión de Evaluación de Productos Similares, de fecha 22 de Abril del 2004; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37° letra b) y 39° letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1 - INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos bajo el N° **F-13795/04**, el producto farmacéutico **PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 10 mg**, a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

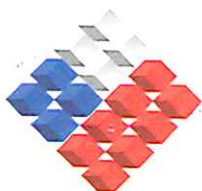
a) Este producto será fabricado como producto terminado por los Laboratorios de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A. y/o Laboratorios Saval S.A., ubicados en Nueva Andrés Bello N° 1940-1960, Independencia, Santiago y Panamericana Norte N° 4600, Renca, Santiago, respectivamente, por cuenta de Mintlab Co. S.A., quien efectuará la distribución y venta, como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido contiene:

| | |
|-----------------------------|----------------------|
| Propranolol clorhidrato | 10,00 mg + 3% exceso |
| Croscarmelosa sódica | 3,30 mg |
| Estearato de magnesio | 0,55 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 1,10 mg |
| Celulosa microcristalina | 40,00 mg |
| Lactosa monohidrato c.s.p. | 110,00 mg |

c) Período de eficacia: 24 meses, almacenado a no más de 25°C



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

2

(Cont. Res. Reg. F-13795/04)

d) Presentación: Estuche de cartulina impreso, que contiene 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 ó 100 comprimidos en blister de PVC transparente y aluminio impreso.

Muestra médica: Estuche de cartulina impreso, que contiene 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ó 60 comprimidos en blister de PVC transparente y aluminio impreso.

Envase clínico: Caja de cartón con etiqueta impresa, que contiene 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500 ó 1000 comprimidos en blister de PVC transparente y aluminio impreso.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A Y B".

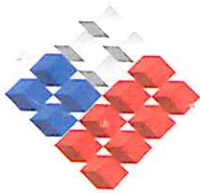
2 - Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 49º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos.

3.- La indicación aprobada para este producto es: "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".

4.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Mintlab Co. S.A., y/o Laboratorios Saval S.A., se responsabilizarán cuando corresponda del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis, sin perjuicio de la responsabilidad que le compete a Mintlab Co. S.A., como propietario del registro sanitario.

6.- La prestación de servicios autorizada deberá figurar en los rótulos, individualizando con su nombre y dirección al fabricante, debiendo anotar además el número de partida o serie correspondiente.



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

3

(Cont. Res. Reg. F-13795/04)

7.- El titular del registro sanitario, o quien corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y/o disposición de las materias primas, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 del 1995 del Ministerio de Salud.

8.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE



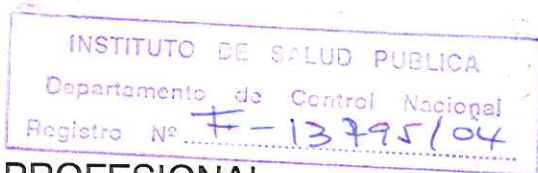
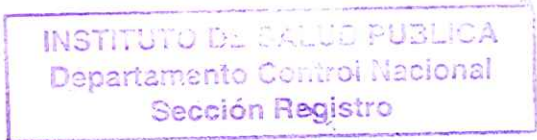
Rodrigo Salinas
DR. RODRIGO SALINAS RÍOS
DIRECTOR
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

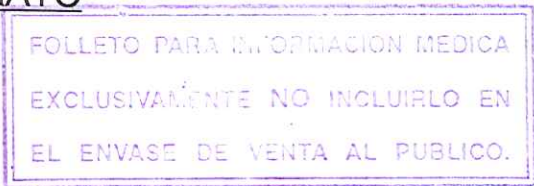
- Mintlab Co. S.A.
- Laboratorios Saval S.A.
- Dirección I.S.P.
- CISP
- Unidad de Computación
- Archivo



[Signature]
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROPRANOLOL CLORHIDRATO
Comprimidos 10 mg



COMPOSICIÓN.

Cada comprimido contiene:

Propranolol Clorhidrato 10 mg

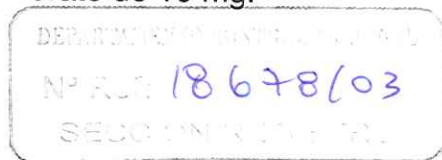
Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, dióxido silícico coloidal, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato c s.

PRESENTACION.

Estuche de cartulina impreso o caja de cartón con etiqueta impresa que contiene blister de PVC/aluminio impreso con comprimidos de Propranolol Clorhidrato de 10 mg.

CATEGORIA.

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:

10 MAY 2005

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 retorna 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.

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 glicósidos 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 glicósidos cardíacos solamente. También es útil en el manejo profiláctico de taquicardias paroxismales atriales, especialmente aquellas causadas por catecolaminas o glicósidos 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 su praventriculares, puede ser de utilidad cuando la arritmia ventricular es causada por catecolaminas o glicósidos 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.

POSOLOGIA.

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 con un máximo de 320 mg/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 o 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.

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.

FARMACOLOGIA.

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,

FARMACOCINETICA.

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 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 metaboliza.

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-hidroxipropranolol, que parece 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.

INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.

Precauciones.

Propranolol HCl debe ser usado con precaución en pacientes con función cardiaca 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 hipoglicemia. Por consiguiente, cualquier paciente susceptible de episodios de hipoglicemia que también recibe Propranolol HCl debe aprender a responder a signos sutiles de hipoglicemia.

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 cardiaca 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 hipoglicemia en mujeres que han recibido terapia con Propranolol HCl durante el embarazo. 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 tanto en adultos como en niños, la respuesta terapéutica y los efectos secundarios son similares. Debe considerarse 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 ha 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 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 Propranolol. Se ha postulado que la Fluoxetina inhibe el mecanismo lipofílico de los bloqueadores β -adrenérgicos, aumentando su biodisponibilidad y, por lo tanto, aumentando su efecto bloqueado. 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 Propranolol.

Agentes antimuscarínicos y drogas con efecto anticolinérgico. Los agentes antimuscarínicos, como Atropina, pueden contrarrestar la bradicardia causada por Propranolol por reestablecimiento 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.

Diuréticos y drogas cardiovasculares. Cuando Propranolol se administra con diuréticos u otros agentes antihipertensivos, el efecto hipotensivo de Propranolol 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 Propranolol puede potenciar los efectos bloqueadores neuromusculares.

Al administrar Propranolol en conjunto con drogas antiarrítmicas, puede haber efectos cardiacos aditivos o antagonistas.

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

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

Antiácidos. La administración concomitante de Propranolol e Hidróxido Aluminio puede reducir la absorción gastrointestinal de Propranolol.

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 cardiaca, la droga debe ser discontinuada inmediatamente.

Sistema Nerviosos Central.

Los efectos sobre el SNC usualmente ocurren en tratamientos a largo plazo con altas dosis de Propranolol Clorhidrato, generalmente son reversibles después de discontinuar la terapia e 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 hipoglicemia (palpitaciones, taquicardia, tremor).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA.

La principal manifestación de sobredosis es bradicardia e hipotensión severa. 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 Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 2002.

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

