

Modelo de Bula - AstraZeneca

INDERAL[®]

cloridrato de propranolol
10 mg, 40 mg e 80 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 10 mg. Embalagem com 24.

Comprimidos de 40 mg. Embalagem com 20.

Comprimidos de 80 mg. Embalagem com 20.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cloridrato de propranolol..... 10 mg ou 40 mg ou 80 mg

Excipientes q.s.p.1 comprimido

Excipientes: estearato de magnésio, lactose monoidratada, gelatina e carmelose cálcica*.

* apenas para o comprimido de 80 mg.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: Redução da pressão arterial, controle das crises de angina de peito, tratamento das alterações do ritmo cardíaco, controle do tremor essencial, controle da ansiedade e taquicardia por ansiedade, controle de feocromocitoma. Prevenção das crises de enxaqueca. Tratamento complementar para a redução dos sintomas cardíacos de hipertireoidismo.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura entre 15°C e 30°C.

Prazo de validade: vide cartucho. **Não use medicamento com prazo de validade vencido.**

Gravidez e lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção, quando necessária, deve ser realizada gradualmente e sob supervisão médica.

Reações adversas: Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Durante o tratamento com **INDERAL** podem ocorrer as seguintes reações: extremidades frias, náusea, diarreia, vertigem, distúrbios do sono, cansaço, fraqueza muscular, distúrbios da visão, alteração de humor, confusão mental, alucinações, perda de cabelo, olhos secos, alterações da pele e alterações da taxa de açúcar no sangue. Esses efeitos são transitórios na maioria das vezes.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe seu médico se estiver tomando outros betabloqueadores (inclusive colírios) ou outros medicamentos para tratamento de problemas do coração e circulação (anti-hipertensivos, antiarrítmicos. Por exemplo, disopirâmida e amiodarona), inibidores da MAO (monoaminoxidase), álcool, antiinflamatórios, medicamentos para diabetes, para tratamento de úlcera, para prevenção de trombose das veias, medicamentos para asma, para tuberculose, para enxaqueca e antidepressivos. O resultado do tratamento poderá ser alterado se **INDERAL** for tomado ao mesmo tempo que estes medicamentos. Enquanto estiver em tratamento com **INDERAL**, não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico.

Contra-indicações e precauções: **INDERAL** não deve ser usado por pacientes com alergia ao cloridrato de propranolol ou aos demais componentes da fórmula. Em caso de cirurgia, informar ao médico anestesista que está em tratamento com **INDERAL**. Informe seu médico se você tem problemas pulmonares, circulatórios, cardíacos, hepáticos, renais ou de tireóide, ou se teve sintomas de baixa taxa de açúcar no sangue (hipoglicemia). Informe também se você tem diabetes, inchaço nos tornozelos, falta de ar e um feocromocitoma que ainda não está sendo tratado com outros medicamentos. Informe ainda se você está de jejum ou se esteve em jejum recentemente. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: O uso de **INDERAL** provavelmente não resultará em comprometimento da capacidade dos pacientes em dirigir autos ou operar máquinas. Entretanto, deve ser levado em consideração que ocasionalmente pode ocorrer vertigem e fadiga. Se você sentir um destes sintomas, não deve dirigir automóveis ou operar máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O propranolol é um antagonista competitivo dos receptores adrenérgicos beta-1 e beta-2. Não possui atividade agonista no receptor beta-adrenérgico, mas possui atividade estabilizadora de membrana em concentrações que excedam 1-3 mg/litro, embora tais concentrações são raramente alcançadas durante tratamento oral. O bloqueio competitivo do receptor beta-adrenérgico foi demonstrado no homem através de um deslocamento paralelo para a direita da curva de resposta da frequência cardíaca aos beta-agonistas *versus* dose, tal como a isoprenalina.

O propranolol, assim como outros betabloqueadores, possui efeitos inotrópicos negativos e, portanto, é contra-indicado na insuficiência cardíaca descompensada.

INDERAL é uma mistura racêmica cuja forma ativa é o isômero S(-) do propranolol. Com exceção da inibição da conversão da tiroxina à triiodotironina, é improvável que qualquer propriedade adicional inerente ao isômero R(+) do propranolol desencadeie efeitos terapêuticos diferentes, em comparação com a mistura racêmica.

INDERAL é eficaz e bem tolerado na maioria das populações étnicas, apesar da resposta poder ser menor em pacientes negros.

Propriedades Farmacocinéticas

O propranolol é completamente absorvido após administração oral, e as concentrações plasmáticas de pico ocorrem entre 1 e 2 horas após a administração em pacientes em jejum. O fígado remove até 90% de uma dose oral, com uma meia-vida de eliminação de 3 a 6 horas. O propranolol é ampla e rapidamente distribuído pelo corpo, sendo que os níveis mais altos ocorrem nos pulmões, fígado, rins, cérebro e coração. O propranolol apresenta um alto índice de ligação às proteínas plasmáticas (80-95%).

INDICAÇÕES

INDERAL é um betabloqueador indicado para:

- Controle de hipertensão.
- Controle de angina pectoris.
- Controle das arritmias cardíacas.
- Profilaxia da enxaqueca.
- Controle do tremor essencial.
- Controle da ansiedade e taquicardia por ansiedade.
- Controle adjuvante da tireotoxicose e crise tireotóxica.
- Controle da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.
- Controle de feocromocitoma (neste caso, o tratamento com **INDERAL** deve apenas ser iniciado na presença de um bloqueio alfa efetivo).

CONTRA-INDICAÇÕES

INDERAL não deve ser utilizado se houver história de asma brônquica ou broncoespasmo. O broncoespasmo pode normalmente ser revertido com broncodilatadores agonistas beta-2, como, por exemplo, salbutamol. Grandes doses de broncodilatadores agonistas beta-2 podem ser necessárias para superar o bloqueio beta produzido pelo propranolol e a dose deve ser titulada de acordo com a resposta clínica. Tanto a administração intravenosa quanto a inalatória devem ser consideradas. O uso de aminofilina intravenosa e/ou o uso de ipratrópio (administrado por nebulizador) podem também ser considerados. Também foi relatado que o glucagon (1 a 2 mg administrados intravenosamente) produz um efeito broncodilatador em pacientes asmáticos. Em casos graves, podem ser necessários oxigênio ou ventilação artificial.

INDERAL, assim como outros betabloqueadores, não deve ser utilizado na presença do seguinte:

- conhecida hipersensibilidade ao propranolol e aos outros componentes da fórmula;
- hipotensão;
- bradicardia;
- distúrbios graves da circulação arterial periférica;
- síndrome do nó sino-atrial;
- feocromocitoma não tratado (com um antagonista do receptor alfa-adrenérgico);
- insuficiência cardíaca descompensada;
- angina de Prinzmetal;
- choque cardiogênico;
- acidose metabólica;
- após jejum prolongado;
- bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau.

INDERAL não deve ser utilizado por pacientes com predisposição à hipoglicemia, isto é, pacientes após jejum prolongado ou pacientes com reservas contra-regulatórias restritas.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Embora contra-indicado em insuficiência cardíaca descompensada (ver Contra-indicações), INDERAL pode ser usado em pacientes cujos sinais de insuficiência cardíaca foram controlados. Deve-se tomar cuidados especiais em pacientes com reserva cardíaca diminuída. Embora contra-indicado em distúrbios graves da circulação arterial periférica (ver Contra-indicações), INDERAL pode também agravar distúrbios circulatórios arteriais periféricos menos graves.

Devido ao seu efeito negativo no tempo de condução, INDERAL deve ser administrado com cautela em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

INDERAL pode bloquear/modificar os sinais e sintomas da hipoglicemia (especialmente taquicardia). INDERAL ocasionalmente causa hipoglicemia, mesmo em pacientes não-diabéticos, como, por exemplo, neonatos, lactentes, crianças, pacientes idosos, pacientes submetidos a hemodiálise ou pacientes com doença hepática crônica e pacientes com superdosagem. A hipoglicemia grave associada ao INDERAL tem-se apresentado raramente com convulsões e/ou coma em pacientes isolados. Deve-se ter cuidado ao administrar INDERAL concomitantemente com terapia hipoglicêmica em pacientes diabéticos. INDERAL pode prolongar a resposta hipoglicêmica à insulina.

INDERAL pode mascarar os sinais da tireotoxicose.

Uma das ações farmacológicas dos betabloqueadores é a redução da frequência cardíaca. Nos raros casos em que o paciente desenvolver sintomas que possam ser atribuídos à uma baixa frequência cardíaca, a dose pode ser reduzida.

Em pacientes que sofrem de doença cardíaca isquêmica, assim como ocorre com outros agentes betabloqueadores, o tratamento com INDERAL não deve ser descontinuado abruptamente. Neste caso ou pode-se substituir o tratamento com INDERAL por doses equivalentes de um outro betabloqueador ou suspende-se gradualmente o tratamento com INDERAL.

INDERAL pode causar uma reação mais grave a uma variedade de alérgenos, quando administrado a pacientes com história de reação anafilática a tais alérgenos. Esses pacientes podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento das reações alérgicas.

INDERAL deve ser utilizado com cautela em pacientes com cirrose descompensada.

Em pacientes com insuficiência hepática ou renal significativa, a meia-vida do propranolol pode estar aumentada, por isto deve-se tomar cuidado ao iniciar o tratamento e ao selecionar a dose inicial em tais pacientes.

Em pacientes com hipertensão portal pode haver deterioração da função hepática e desenvolvimento de encefalopatia hepática. Houve relatos sugerindo que o tratamento com propranolol pode aumentar o risco de desenvolvimento de encefalopatia hepática.

A insuficiência cardíaca ocasionada por tireotoxicose frequentemente responde ao INDERAL isoladamente, mas, se outros fatores adversos coexistirem, a contractilidade do miocárdio deve ser mantida, e os sinais de insuficiência devem ser controlados com diuréticos e digitálicos.

Uso durante a gravidez e lactação

Gravidez

Como ocorre com todas as outras drogas, INDERAL não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que seu uso seja essencial. Não há evidência de teratogenicidade com o uso de INDERAL. Entretanto os betabloqueadores reduzem a perfusão placentária o que pode resultar em morte fetal intra-uterina, partos imaturos e prematuros. Além disso, podem ocorrer eventos adversos, especialmente hipoglicemia e bradicardia no neonato e bradicardia no feto.

Há um risco aumentado de complicações cardíacas e pulmonares no neonato no período pós-natal.

Lactação

A maioria dos betabloqueadores, principalmente compostos lipofílicos, passará para o leite materno embora em quantidades variáveis. Portanto, a amamentação não é recomendada após a administração desses compostos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INDERAL modifica a taquicardia da hipoglicemia. Deve-se tomar cuidado ao se instituir o uso de INDERAL concomitantemente a tratamento hipoglicêmico em pacientes diabéticos. O propranolol pode prolongar a resposta hipoglicêmica à insulina (ver Contra-indicações e Precauções e Advertências).

Antiarrítmicos Classe I (por exemplo, disopiramida) e amiodarona podem apresentar efeito potencializado no tempo de condução-atrial e induzir efeito inotrópico negativo.

A associação entre glicosídeos digitálicos e betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular.

O uso combinado de betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio com efeitos inotrópicos negativos, como, por exemplo, verapamil e diltiazem, pode levar a um aumento desses efeitos, particularmente em pacientes com a função ventricular prejudicada e/ou com anormalidades de condução sino-atrial ou atrioventricular. Isto pode resultar em hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca. Nenhuma destas drogas deve ser administrada intravenosamente antes da descontinuação da outra por 48 horas.

A terapia concomitante com bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos, por exemplo nifedipino, pode aumentar o risco de hipotensão e, em pacientes com insuficiência cardíaca latente, pode ocorrer insuficiência cardíaca.

O uso concomitante de agentes simpatomiméticos, como, por exemplo, adrenalina, pode neutralizar o efeito dos betabloqueadores. Deve-se tomar cuidado na administração parenteral de preparações que contenham adrenalina a pacientes em tratamento com betabloqueadores, uma vez que, em raros casos, pode resultar em vasoconstrição, hipertensão e bradicardia.

A administração de INDERAL durante infusão de lidocaína pode aumentar a concentração plasmática de lidocaína em aproximadamente 30%. Pacientes que já estejam recebendo propranolol tendem a apresentar níveis mais altos de lidocaína do que pacientes controle. Esta associação deve ser evitada.

O uso concomitante de cimetidina ou hidralazina aumenta os níveis plasmáticos de propranolol e uso concomitante de álcool pode aumentar os níveis plasmáticos de propranolol.

Os betabloqueadores podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode se seguir à retirada da clonidina. Se as duas drogas forem co-administradas, o betabloqueador deve ser retirado vários dias antes da clonidina. Em caso de substituição da clonidina por terapia betabloqueadora, a introdução do betabloqueador deve ser feita vários dias após a interrupção do tratamento com clonidina.

Deve-se tomar cuidado em caso de administração de ergotamina, diidroergotamina ou substâncias relacionadas em associação ao INDERAL, pois foram relatadas reações vasospásticas em alguns pacientes.

O uso concomitante de inibidores da prostaglandina sintetase (por exemplo: indometacina e ibuprofeno) pode diminuir os efeitos hipotensores de INDERAL.

A administração concomitante de propranolol e clorpromazina pode resultar em um aumento dos níveis plasmáticos de ambos os fármacos. Isto pode levar a um maior efeito antipsicótico da clorpromazina e a um maior efeito anti-hipertensivo do propranolol.

Deve-se tomar cuidado ao utilizar-se agentes anestésicos com INDERAL. O anestesista deve ser informado e deve-se optar pelo agente anestésico com a menor atividade inotrópica negativa possível. O uso de betabloqueadores com anestésicos pode resultar na atenuação da taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão. Os agentes anestésicos que causam depressão miocárdica devem ser evitados.

Estudos farmacocinéticos têm mostrado que os seguintes fármacos podem interagir com o propranolol devido aos efeitos nos sistemas enzimáticos do fígado que metabolizam o propranolol e estes agentes. São eles: quinidina, propafenona, rifampicina, teofilina, varfarina, tioridazina e bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos, tais como nifedipino, nisoldipino, nicardipino, isradipina e lacidipina. Levando-se em conta que as concentrações plasmáticas de qualquer um destes agentes podem ser afetadas, ajustes de doses podem ser necessários a critério médico (ver também as interações apresentadas acima referentes ao uso concomitante com bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos).

REAÇÕES ADVERSAS

INDERAL é geralmente bem tolerado. Em estudos clínicos, as possíveis reações adversas relatadas são geralmente atribuíveis às ações farmacológicas do propranolol.

As seguintes reações adversas têm sido relatadas com INDERAL:

Comum (1 – 9,9%)	Geral: fadiga e/ou lassitude (frequentemente transitória) Cardiovascular: bradicardia, extremidades frias e fenômeno de Raynaud Sistema Nervoso Central: distúrbios do sono e pesadelos
Incomum (0,1 – 0,9 %)	Gastrointestinal: distúrbios gastrointestinais assim como náuseas, vômito e diarreia
Rara (0,01 – 0,09%)	Geral: vertigem Sangue: trombocitopenia Cardiovascular: piora da insuficiência cardíaca, precipitação do bloqueio cardíaco, hipotensão postural que pode estar associada com síncope e exacerbação de claudicação intermitente Sistema Nervoso Central: alucinações, psicoses, alterações de humor e confusão Pele: púrpura, alopecia, reações cutâneas psoriasiformes, exacerbação da psoríase e exantema Neurológico: parestesia Olhos: olhos secos e distúrbios visuais Respiratório: pode ocorrer broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou história de queixas asmáticas, algumas vezes com resultado fatal
Muito rara (< 0,01%)	Sistema Endócrino: foi relatada hipoglicemia em neonatos, lactentes, crianças, pacientes idosos, pacientes submetidos a hemodiálise, pacientes em terapia antidiabética concomitante, pacientes em jejum prolongado e pacientes com doença hepática crônica Investigações: aumento dos anticorpos antinucleares (ANA), entretanto, a relevância clínica deste evento não está clara Sistema Nervoso Central: casos isolados de síndrome do tipo miastenia grave

ou exacerbação da miastenia grave têm sido relatados
--

A descontinuação do tratamento deve ser considerada se, a critério médico, o bem-estar do paciente estiver sendo afetado por qualquer uma das reações acima. A interrupção do tratamento com um betabloqueador deve ser gradual. Na rara possibilidade de intolerância, manifestada como bradicardia e hipotensão, o fármaco deve ser suspenso e, se necessário, deve-se instituir tratamento para superdosagem.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uma vez que a meia-vida pode ser aumentada em pacientes com insuficiência hepática ou renal significativa, deve-se ter cuidado quando estiver iniciando o tratamento e selecionando a dose inicial nestes pacientes.

A) Adultos

Hipertensão

Uma dose inicial de 80 mg, duas vezes ao dia, que pode ser aumentada em intervalos semanais, de acordo com a resposta. A dose usual está na faixa de 160-320 mg por dia, e a dose máxima diária não deve exceder 640 mg diários. Com administração concomitante de diuréticos ou outros fármacos anti-hipertensivos, obtém-se uma redução adicional da pressão arterial.

Angina, ansiedade, enxaqueca e tremor essencial

Uma dose inicial de 40 mg, duas ou três vezes ao dia, que pode ser aumentada em igual quantidade, em intervalos semanais, de acordo com a resposta do paciente. Uma resposta adequada para ansiedade, enxaqueca e tremor essencial é geralmente observada na faixa de 80-160 mg/dia e, para angina, na faixa de 120-240 mg/dia. Não se deve exceder uma dose máxima diária de 240 mg para enxaqueca e 480 mg para angina.

Arritmia, taquicardia por ansiedade, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e tireotoxicose

Uma faixa de dose de 10 a 40 mg, três ou quatro vezes ao dia, geralmente atinge a resposta desejada. A dose máxima de 240 mg para arritmias não deve ser excedida.

Feocromocitoma (INDERAL deve ser usado apenas na presença de efetivo bloqueio alfa)

Pré-operatório: recomendam-se 60 mg diários, por três dias.

Casos malignos inoperáveis: 30 mg diários.

Tabela – Resumo das doses orais de **INDERAL** - Adultos (em doses divididas)

	Mínima/dia	Máxima/dia
Hipertensão	160 mg	640 mg
Angina pectoris	80 mg	480 mg
Arritmias	30 mg	240 mg
Enxaqueca	80 mg	240 mg
Tremor	40 mg	160 mg
Ansiedade	80 mg	160 mg
Taquicardia por ansiedade	30 mg	160 mg
Tireotoxicose	30 mg	160 mg
Cardiomiopatia	30 mg	160 mg
Feocromocitoma	60 mg (pré-operatório) 30 mg (manutenção)	60 mg 30 mg

B) Pacientes idosos

Evidência referente à relação entre nível sanguíneo e idade é conflitante. Com relação aos pacientes idosos, a dose ótima deve ser determinada individualmente, de acordo com a resposta clínica.

C) Crianças

A dose deve ser determinada individualmente e o que segue é apenas um guia:

Arritmias, feocromocitoma, tireotoxicose

0,25 a 0,50 mg/kg, três ou quatro vezes ao dia, como for necessário.

Enxaqueca

Abaixo de 12 anos: 20 mg, duas ou três vezes ao dia.

Acima de 12 anos: a mesma dose de adultos.

SUPERDOSAGEM

Os sintomas de superdosagem podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e broncoespasmo.

O broncoespasmo pode normalmente ser revertido por broncodilatadores, tais como o salbutamol. Doses maiores podem ser requeridas e devem ser tituladas de acordo com a resposta clínica.

O tratamento geral deve incluir: monitorização cuidadosa, tratamento em unidade de terapia intensiva, o uso de lavagem gástrica, carvão ativado e um laxante para prevenir a absorção de qualquer fármaco ainda presente no trato gastrointestinal, o uso de plasma ou substitutos do plasma para tratar hipotensão e choque.

Bradicardia excessiva pode ser controlada com 1-2 mg de atropina por via intravenosa e/ou um marcapasso cardíaco. Se necessário, a isto pode se seguir a administração de uma dose em *bolus* de 10 mg de glucagon por via intravenosa. Se necessário, esse procedimento pode ser repetido ou seguido por uma infusão intravenosa de 1-10 mg/hora de glucagon, dependendo da resposta. Se não houver resposta ao glucagon, ou se o mesmo não estiver disponível, pode-se administrar, por infusão intravenosa, um estimulante beta-adrenérgico, tal como dobutamina (2,5 a 10 mcg/kg/min). A dobutamina, devido ao seu efeito inotrópico positivo, também pode ser usada para tratar hipotensão e insuficiência cardíaca aguda. É provável que estas doses sejam inadequadas para a reversão dos efeitos cardíacos do bloqueio beta se tiver ocorrido a ingestão de uma superdose elevada. A dose de dobutamina deve então ser aumentada, se necessário, para atingir a resposta desejada de acordo com a condição clínica do paciente.



PACIENTES IDOSOS

Vide Posologia.

MS - 1.1618.0019

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

IND003

Logo do SAC: 0800-0145578