

## Inderal®

AstraZeneca

Filmdragerad tablett 10 mg  
(rosa-färgad, skåra, 6,5 mm)

β-receptorblockerare

### Aktiv substans:

Propranolol

### ATC-kod:

C07AA05

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

M R F

Texten nedan gäller för:

Inderal® filmdragerad tablett 10 mg och 40 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-06-17.

## Indikationer

Hypertoni. Angina pectoris. Förebyggande av reinfarkt och hjärtdöd efter den akuta fasen av hjärtinfarkt. Palpitationsbesvär utan organisk hjärtsjukdom. Supraventrikulära takyarytmier. Adjuvant behandling vid hypertyreos och tyreotoxisk kris. Feokromocytom. Profylaktisk behandling av migrän. Familjär, essentiell och senil tremor.

Förhindrande av recidivblödningar hos patienter med portahypertension och esofagusvaricer.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot propranolol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Bronkialastma och annan uttalad obstruktiv lungsjukdom. Icke kompenserad hjärtinsufficiens. Kardiogen chock. AV-block av grad II och III, sick-sinus syndrom samt Prinzmetals angina. Kliniskt betydelsefull bradykardi, hypotoni samt metabolisk acidosis. Obehandlat feokromocytom. Svår perifer arteriell cirkulationsrubning. Patienter där risken för hypoglykemi är påtagligt ökad, t.ex. efter långvarig fasta eller hos diabetiker med hypoglykemiska episoder.

## Dosering

### Dosering

Dosen bör avpassas individuellt och justeras så att bradykardi undviks. Normalt doseras Inderal två gånger per dag.

*Angina pectoris:* 160 mg per dag. Dosen kan vid behov ökas till 240 mg dagligen. Behandlingen kan kompletteras med nitroglycerin.

*Hypertoni:* 160 mg per dag. Dosen kan vid behov ökas ytterligare. Doser över 480 mg per dag behövs sällan. Kan vid behov kombineras med andra blodtryckssänkande läkemedel, framför allt med diuretika och/eller perifera kärl dilaterare.

*Förebyggande av reinfarkt och hjärtdöd efter den akuta fasen av hjärtinfarkt:* 160 mg per dag. Där möjlighet att testa  $\beta$ -receptorblockaden föreligger och den bedöms som otillräcklig rekommenderas höjning av dosen till 240 mg per dag.

*Palpitationsbesvär utan organisk hjärtsjukdom och supraventrikulära takyarytmier:* 10-30 mg 3-4 gånger dagligen.

*Hypertyreos:* Dosen avpassas efter det kliniska svaret.

*Kliniska symtom och preoperativt:* 40-80 mg Inderal 3-4 gånger dagligen. Dosen justeras så att hjärtfrekvensen inte överstiger 90 slag/min.

*Tyreotoxisk kris:* När den kliniska situationen normaliserats efter intravenös tillförsel av  $\beta$ -receptorblockerare i enlighet med befintliga behandlingsriktlinjer, fortsätts behandlingen peroralt med propranolol 120-320 mg per dag som Inderal tabletter eller Inderal Retard kapslar. Behandlingen behöver normalt pågå endast under inställningsskedet av annan terapi.

*Feokromocytom:* Inderal ska enbart ges i närvaro av effektiv  $\alpha$ -blockad. Preoperativt: Rekommenderad dosering 60 mg dagligen i 3 dagar. Vid icke operabla maligna fall: Rekommenderad dosering 30 mg dagligen.

*Tremor:* 120 mg per dag. Dosen kan vid behov ökas.

*Migrän:* Vuxna: 40 mg 3 gånger dagligen. Dosen kan vid behov ökas. Skolbarn över 35 kg: 40 mg 3 gånger dagligen. Skolbarn under 35 kg: 20 mg 3 gånger dagligen.

*Portahypertension:* Dosen skall titreras så att den ger en 25 %-ig reduktion av hjärtfrekvensen i vila. Startdosen är 40 mg 2 gånger dagligen, som eventuellt kan ökas till 160 mg dagligen med Inderal tabletter eller Inderal Retard kapslar. Dosen kan vid behov ökas till maximalt 320 mg dagligen.

### *Nedsatt lever- och njurfunktion*

Då halveringstiden kan vara förlängd vid starkt nedsatt lever- och njurfunktion skall försiktighet iakttas när behandlingen påbörjas och vid val av initial dos.

Eventuellt utsättande bör om möjligt ske successivt under 7-10 dagar eftersom anginösa besvär annars kan förvärras med risk för hjärtinfarkt. Om Inderal skall utsättas inför ett kirurgiskt ingrepp, bör detta vara genomfört minst 24 timmar före ingreppet utom i särskilda fall, t.ex. hypertyreos och feokromocytom.

#### *Pediatrik population*

*Arytmier:* Dosen bör avpassas individuellt och följande är endast en vägledning:

Barn och ungdomar: 0,25-0,5 mg/kg 3-4 gånger dagligen, justerat efter det kliniska svaret. Maximal dos 1 mg/kg 4 gånger dagligen, dosen bör inte överstiga 160 mg dagligen.

## Varningar och försiktighet

Gravt nedsatt lever- eller njurfunktion. AV-block av grad I. Kan förvärra en perifer arteriell cirkulationsrubbing. Vid dekompenenserad levercirros.

Kan maskera tecken på hypertyreos eller hypoglykemi (särskilt takykardi). Försiktighet måste iakttas hos diabetiker med samtidig hypoglykemisk behandling. Inderal kan hos dessa patienter ge upphov till och förlänga hypoglykemiska episoder. Inderal kan i enstaka fall ge hypoglykemi även hos icke-diabetiker, t ex nyfödda, spädbarn, barn, äldre, patienter i hemodialys, patienter med kronisk leversjukdom, patienter som tagit en överdos samt vid långvarig fasta.

Inderal bör inte ges till patienter med latent eller manifest hjärtinsufficiens utan samtidig behandling av denna.

Propranolol kan förstärka en anafylaktisk reaktion. Behandling med epinefrin (adrenalin) i normaldos ger inte alltid förväntad effekt.

Hos patienter med portahypertension kan propranolol öka risken för hepatisk encefalopati.

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Pediatrik population

I avvaktan på ytterligare klinisk erfarenhet bör Inderal inte ges till barn under 7 år vid profylaktisk behandling av migrän.

Inderal kan i enstaka fall ge hypoglykemi även hos icke-diabetiker, t ex hos nyfödda, spädbarn och barn.

## Interaktioner

#### Följande kombinationer med Inderal bör undvikas:

*Barbitursyraderivat:* Barbiturater (undersökt för pentobarbital) inducerar metabolismen av  $\beta$ -receptorblockerande medel (undersökt för alprenolol och metoprolol) genom enzyminduktion. Interaktionen inte undersökt för andra  $\beta$ -receptorblockerande medel. Kan inte förekomma för medel som utsöndras oförändrade via njurarna och inte metaboliseras.

*Propafenon:* När propafenon administrerades till friska försökspersoner, som intagit propranolol, steg plasmakoncentrationerna av propranolol med upp till 100 %. Detta sammanhänger sannolikt med att propranolol delvis metaboliseras av samma enzym som propafenon (cytokrom P450 2 D6). Kombinationen torde vara svårhanterlig eftersom propafenon dessutom har  $\beta$ -receptorblockerande egenskaper.

*Verapamil:* I kombination med  $\beta$ -receptorblockerare (har beskrivits för atenolol, propranolol och pindolol) kan verapamil framkalla bradykardi och blodtrycksfall. Kombinationen bör undvikas särskilt på patienter

med hjärtinkompensation. Kalciumantagonister och  $\beta$ -blockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion.

#### Följande kombinationer med Inderal kan kräva dosanpassning:

*Amiodaron:* Ett par fallrapporter talar för att patienter behandlade med amiodaron kan få uttalad sinusbradykardi när de samtidigt behandlas med propranolol. Amiodaron har en extremt lång halveringstid (ca 50 dagar), vilket innebär att interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet.

*Klass I-antiarytmika:* Klass I-antiarytmika och  $\beta$ -receptorblockerande medel har additiva negativt inotropa effekter vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammerfunktion. Kombinationen bör även undvikas vid "sick sinus syndrom" och patologisk AV-ledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

*Icke steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID):* Antiflogistika av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av  $\beta$ -receptorblockerande medel. Det är främst indometacin som har studerats. Denna interaktion tycks inte förekomma för sulindak. I en studie avseende diklofenak har ingen sådan interaktion kunnat påvisas. Uppgifter för COX-2-hämmare saknas.

*Cimetidin:* Cimetidin ökar halten av propranolol i plasma, sannolikt genom att hämma dess första passage metabolism. Risk för bl a bradykardi vid oförändrad oral dosering.

*Diltiazem:* Kalciumantagonister och  $\beta$ -receptorblockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion. Uttalad bradykardi har observerats (kasuistiker) vid kombinationsbehandling med diltiazem.

*Epinefrin:* Ett tiotal rapporter finns om uttalad hypertension och bradykardi hos patienter behandlade med icke-selektiva  $\beta$ -receptorblockerare (bl a pindolol och propranolol) som tillförts epinefrin (adrenalin). Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även föreslagits att epinefrin som tillsats till lokalanestetika kan utlösa dessa reaktioner vid intravasal administrering. Risken torde vara avsevärt mindre med kardioselektiva  $\beta$ -receptorblockerare.

*Fenylpropanolamin:* Fenylpropanolamin (norefedrin) i engångsdoser på 50 mg kan öka det diastoliska blodtrycket till patologiska värden hos friska försökspersoner. Propranolol motverkar i allmänhet den av fenylpropanolamin utlösta blodtrycksstegringen.  $\beta$ -receptorblockerare kan emellertid utlösa paradoxala hypertensiva reaktioner hos patienter som tar stora doser fenylpropanolamin. Hypertensiva kriser under behandling med enbart fenylpropanolamin har beskrivits i ett par fall.

*Fluvoxamin:* Behandling med fluvoxamin kan leda till kraftigt förhöjda halter av propranolol i plasma genom att dess metabolism hämmas.

*Kinidin:* Ett fall har beskrivits där ortostatisk hypotension utvecklades vid samtidig behandling med kinidin och propranolol. Effekten tillskrevs  $\alpha$ -receptorblockerande egenskaper hos kinidin. Kinidin har nyligen visats hämma metabolismen av propranolol med stegrade plasmakoncentrationer och förstärkt  $\beta$ -blockad som följd. Vid insättning av kinidin måste därför propranololdosen minskas.

*Klonidin:* Den hypertensiva reaktionen vid plötslig utsättning av klonidin kan förstärkas av  $\beta$ -blockerare.

*Klorpromazin:* Klorpromazin kan hämma metabolismen av propranolol och därmed förstärka dess effekter på puls och blodtryck. Ett fall med markant blodtrycksfall är beskrivet. Samtidigt kan propranolol hämma metabolismen av klorpromazin och därmed öka dess biotillgänglighet. Interaktionerna gäller peroral tillförsel.

*Lidokain:* Under infusion av lidokain kan plasmahalterna stiga ca 30 % om propranolol tillförs. Patienter som redan står på propranolol tenderar att få högre lidokainhalter än kontroller.

*Rifampicin:* Rifampicin inducerar metabolismen av propranolol. Detta kan leda till lägre plasmahalter än normalt och sämre  $\beta$ -blockad.

*Rizatriptan:* Vid samtidig behandling med propranolol hämmas första passage metabolismen av rizatriptan vars AUC ökar med 70-80 %. En dos av 5 mg rizatriptan rekommenderas vid kombinationsbehandling. Denna interaktion ses inte med metoprolol.

*Teofyllin:* Propranolol minskar metabol clearance av teofyllin med ungefär 30 % vid en dosering på 120 mg/dag och med 50% vid doser på 720 mg/dag. Vid kombinationsbehandling bör koncentrationen av teofyllin i plasma följas.

## Graviditet

Kategori C.

$\beta$ -receptorblockerare kan ge upphov till bradykardi hos fostret och det nyfödda barnet. Propranolol har även gett upphov till neonatal hypoglykemi. Under sista trimestern och i samband med partus bör därför dessa preparat förskrivas med beaktande av ovanstående.

## Amning

Grupp II.

Passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

## Trafik

Vid bilkörning och hantering av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel och trötthet kan förekomma.

## Biverkningar

Biverkningarna är mestadels relaterade till den farmakologiska effekten. Vanligast förekommande är trötthet, inklusive muskelsvaghet, som rapporterats i mellan 3-5%.

Biverkningar, relaterade till propranolol redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Undersökningar</i>	Mycket sällsynta	En ökad halt av antinukleära antikroppar (ANA) har setts, men den kliniska relevansen av detta är oklar.
<i>Hjärtat</i>	Vanliga	Bradykardi (hjärtfrekvens under 50 slag per minut i vila).

	Sällsynta	Försämring av hjärtinsufficiens, AV-block.
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Sällsynta	Trombocytopeni, agranulocytos.
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Sällsynta	Yrsel, parastesier.
	Mycket sällsynta	Enstaka fall av myasthenia gravis-liknande syndrom eller förvärrande av myasthenia gravis har rapporterats.
<i>Ögon</i>	Sällsynta	Torra ögon, synstörningar.
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga	Andfåddhet.
	Sällsynta	Bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller astma i anamnesen (fall med allvarlig utgång finns rapporterade).
<i>Magtarmkanalen</i>	Mindre vanliga	Kräkningar, diarré, illamående.
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Sällsynta	Alopeci, hudreaktioner såsom utslag, psoriasiform hudreaktion/exacerbation av psoriasis, purpura.
	Mycket sällsynta	Enstaka fall av hyperhidros har rapporterats.
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens	Hypoglykemi hos nyfödda, spädbarn, barn, äldre, patienter i hemodialys, patienter med samtidig annan antidiabetisk behandling, patienter som fastar långvarigt och patienter med kronisk leversjukdom. Allvarlig hypoglykemi har i sällsynta fall gett krampanfall och/eller koma.
<i>Blodkärl</i>	Vanliga	Raynauds fenomen.
	Sällsynta	Postural hypotension eventuellt med synkope, försämring av claudicatio intermittens.
<i>Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället</i>	Vanliga	Trötthet/muskelsvaghet, perifer kyla i extremiteter.
<i>Psykiska störningar</i>	Vanliga	Sömnstörningar, mardrömmar.
	Sällsynta	Hallucinationer, psykoser, depression, konfusion.

Om biverkningar såsom sömnstörningar uppträder med lipidlösliga  $\beta$ -receptorblockerare kan en vattenlöslig  $\beta$ -receptorblockerare prövas.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

## Överdoser

Det är känt att propranolol kan orsaka allvarlig intoxikation vid överdosering. Patienter bör informeras om vilka tecken som kan vara förknippade med intag av för stora doser av läkemedlet samt instrueras att omedelbart söka vård om en större mängd propranolol än förskrivet intagits.

### Symtom

*Hjärta:* Bradykardi, hypotension och kardiogen chock kan uppstå. QRS komplex förlängning, QT förlängning (enstaka fall), ventrikulär takykardi, AV block I-III, blodtrycksfall, dålig perifer genomblödning, hjärtsvikt, kammarflimmer eller asystoli kan också uppstå. Sannolikheten för att utveckla kardiovaskulära komplikationer är större om andra kardioaktiva läkemedel, särskilt kalciumkanalblockerare, digoxin, cykliska antidepressiva medel eller neuroleptika också har intagits.

*CNS:* Dåsighet, krampanfall och i allvarliga fall kan koma inträffa.

*Övriga symptom:* Bronkospasm, hyperkalemi, trötthet, apné, yrsel, medvetslöshet, finvågig tremor, svettningar, parestesier, illamående, kräkningar, ev. oesofagusspasm, hypoglykemi (särskilt hos barn) eller hyperglykemi, nedsatt njurfunktion, övergående myastent syndrom och ibland kan CNS medierad andningsdepression inträffa.

*Behandling:* Vid signifikant överdos föreligger risk för allvarliga och livshotande tillstånd med hjärtarytmier, hjärtsvikt, medvetandepåverkan och kramper. Avancerad cirkulationsunderstödjande och antiarytmisk behandling kan bli aktuellt, kontakta lokal Giftinformationscentral för råd om behandling.

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

Propranolol är en blockerare av adrenerga  $\beta_1$ - och  $\beta_2$ -receptorer. Propranolol har en svag membranstabiliserande effekt. Propranolol är fritt från  $\beta$ -receptorstimulerande egenskaper.  $\beta$ -receptorblockerare har negativ inotrop och kronotrop effekt.

Propranolol är ett racemat och S-enantiomeren är den aktiva formen. Propranolol hämmar effekten av katekolaminer i samband med psykisk och fysisk belastning och ger lägre hjärtfrekvens, hjärtminutvolym och blodtryck. Förhöjda  $T_3$ -värden vid hypertyreos kan sänkas något av propranolol.  $T_4$  påverkas inte.

Propranolol sänker trycket i portavenen och minskar flödet i de portosystemiska kollateralerna hos patienter med levercirros.

## Farmakokinetik

### Absorption

Den biologiska tillgängligheten av Inderal tabletter är ca 25%. Den interindividuella variationen av plasmakoncentrationen efter intag av Inderal är 20-faldig. Den biologiska tillgängligheten ökar något med patientens ålder. Samtidigt intag av föda ökar den biologiska tillgängligheten för Inderal.

### Distribution

Maximal plasmakoncentration uppnås efter 1-2 timmar. Plasmaproteinbindningen är cirka 95% och distributionsvolymen ca 3 l/kg.

#### Metabolism

Propranolol metaboliseras huvudsakligen i levern och aktiva metaboliter, bl.a. 4-hydroxi-propranolol, har beskrivits.

#### Eliminering

Inom 48 timmar utsöndras ca 90 % med urinen och mindre än 5 % med feces. Plasmakoncentration och eliminationshastighet är beroende av leverfunktionen. Halveringstiden i plasma under kronisk behandling är 4-6 timmar medan effekten på puls och blodtryck är i stort sett oförändrat fortfarande 12 timmar efter sista tablettintag.

## **Prekliniska uppgifter**

-

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

En filmdragerad tablett innehåller:

Propranololhydroklorid 10 mg respektive 40 mg

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Laktosmonohydrat 79,0 mg respektive 147,4 mg

### **Förteckning över hjälpämnena**

#### **Tablettkärna**

Laktosmonohydrat

Karmelloskalcium

Gelatin

Magnesiumstearat

#### **Dragering**

Hypromellos

Glycerol

Titandioxid (E 171)

Karmin (E 120)

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

### *Propranolol*

Miljörisk: Användning av propranolol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Propranolol bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Propranolol har låg potential att bioackumuleras.



## Detaljerad miljöinformation

$$PEC/PNEC = 0.016 \mu\text{g/L} / 0.23 \mu\text{g/L} = 0.070$$

$$PEC/PNEC \leq 0.1$$

## Environmental Risk Classification

### *Predicted Environmental Concentration (PEC)*

PEC is based on following data:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$PEC (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2017, data from IQVIA (former IMS Health and Quintiles).

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 1)

(Note: The factor  $10^9$  converts the quantity used from kg to  $\mu\text{g}$ ).

A = 819.85 kg propranolol hydroklorid

R = 87%. The removal during sewage treatment (86.5%) is estimated using the EUSES model (which contains Simple Treat) described in the ECHA Technical Guidance Document (Ref. 2), where following assumptions have been made: propranolol is readily biodegradable, with vapor pressure (VP)  $< 5 \cdot 10^{-6}$  Pa, water solubility 97.9 g/L (Ref. 26) and  $K_{d, \text{sludge}} = 480$  L/kg (Ref. 28). Propranolol is an involatile solid with negligible VP at ambient conditions, a measured VP is not available and therefore the nominal value used in this calculation assumes no losses to the atmosphere.

$$PEC = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 819.85 \cdot (100 - 87) = 0.016 \mu\text{g/L}$$

### **Metabolism and excretion**

Propranolol hydrochloride is extensively metabolized in the body and excreted mainly via the urine with less than 5% of the given dose via faeces (Ref. 3). Minimal amounts are excreted as the parent compound; however, approximately 17% of the given dose is excreted as a conjugated propranolol which could potentially de-conjugate back to the parent propranolol during sewage treatment (Ref. 4).

### **Ecotoxicity Data**

#### *Propranolol Hydrochloride*

Endpoint	Species	Common name	Time	Result (mg/L)	Method	Reference
NOEC Growth	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	Cyano-bacterium	96 h	0.35	Growth inhibition test	5

Endpoint	Species	Common name	Time	Result (mg/L)	Method	Reference
NOEC Growth	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	Diatom	96 h	0.094	Growth inhibition test	5
EC10 Growth rate	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	Diatom	72 h	0.09	Growth inhibition test	6
NOEC Growth	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Green algae	96 h	5.0	Growth inhibition test	5
NOEC Growth				0.11		7
NOEC Biomass			72 h	<0.78	OECD 201 (microplate fluorescence method)	8
NOEC Growth	<i>Lemna minor</i>	Common duckweed	7 d	>100	DIN AK 2000	9
NOEC Reproduction	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Rotifer	48 h	1	ISO/DIN 20666	8
				0.18	AFNOR T90-377	5
NOEC Fecundity	<i>Daphnia magna</i>	Giant water flea	9 d	0.055	Modified USEPA 1994	10
NOEC Growth				0.22		
NOEC Fecundity			21 d	<0.05	Adapted OECD 211	11
NOEC Immobilisation				0.20		
NOEC Fecundity	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Water flea	7 d	0.009	US EPA Method 1002.0	5
NOEC Egg production and Hatchability	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead minnow	21 d	0.11	Non-standard adult reproduction	12
NOEC Growth	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Rainbow trout	10 d	1.0	OECD 215	13
NOEC Growth	<i>Danio rerio</i>	Zebra Fish	10 d	2	ISO 12890	5
NOEC Hatching rate			96h	4	Based on OECD 236	14
NOEC Growth	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead minnow	7 d	<0.128	US EPA Method 1000.0	10

**Propranolol (as free base)**

Endpoint	Species	Common name	Time	Result (mg/L)	Method	Reference
		Water flea	7 d	0.125		15

Endpoint	Species	Common name	Time	Result (mg/L)	Method	Reference
NOEC Reproduction	<i>Ceriodaphnia dubia</i>				US EPA 1991 <sup>n</sup> ote 1	
NOEC Larval Length	<i>Paracentrotus lividus</i>	Sea urchin	48 h	0.005	Non-standard embryo development <sup>n</sup> ote 2	16
NOEC Larval Abnormality				0.002		
NOEC Mortality & Hatching rate	<i>Danio rerio</i>	Zebra fish	80 hours post fertilization	1.25	OECD 212	16

Note 1: Other species were tested within this study, however the testing methodology and/or reporting for these species' tests were assessed according to Klimisch *et. al.* 1997 (Ref. 31) to be Category 3 or 4 and therefore not suitable for this assessment.

Note 2: Non-standard literature study assessed according to Klimisch *et. al.* 1997 (Ref. 31) to be a category 2 study -reliable with restrictions (non-standard, non-GLP study, without analysis of test concentrations).

### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Reliable long-term ecotoxicity data for propranolol hydrochloride is available for representatives from three trophic levels (algae, invertebrates and fish) and for propranolol (as free base) from two trophic levels (invertebrates and fish). The lowest NOEC is 0.002 mg/L, since the effect concentration was derived for propranolol free base (molecular weight 259.343 g/mol) and the assessment is for the hydrochloride salt (molecular weight 295.808 g/mol) the NOEC is adjusted, by a factor of 1.14, based on the molecular weight and an assessment factor of 10 is applied to derive the PNEC, in accordance with ECHA guidance (Ref. 2).

$$\text{PNEC} = (2.0 \mu\text{g/L} \times 1.14) / 10 = 0.23 \mu\text{g/L}$$

### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.016 \mu\text{g/L} / 0.23 \mu\text{g/L} = 0.070$$

i.e.,  $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$  which justifies the phrase "Use of propranolol has been considered to result in insignificant environmental risk".

**In Swedish:** "Användning av propranolol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan." under the heading "Miljörisk".

### Environmental Fate Data

#### *Propranolol (as free base)*

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
Biodegradation	Based on OECD 301B at sludge conc. 30 mg/L	0.01 and 0.1 mg/L	10 d	> 60% Readily biodegradable	17

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
	Based on OECD 301B at sludge conc. 3000 mg/L	0.01 and 0.1, 100 mg/L			
Percentage Mineralisation	Modified OECD 301B and OECD 302B	low sludge; 0.1, 1, 10 and 100 mg/L	80 d	15.9 - 30.9%	18
		high sludge; 0.1, 1 and 10 mg/L		20.5 - 30.8%	
		high sludge; 100 mg/L		70.6%	
Biodegradation Half life	OECD 301A - DOC die-away	100 µg/L	28 d	DT50: 120 h DT50: 620 h	19
Biodegradation	OECD 301A and OECD 310	0.1 and 1.0 mg/L	28 d	≥ 60% biodegradation	20
Transformation Half life	OECD 309 study, degradation in freshwater	1.0 and 0.1 mg/L in two River Waters	60 d	Water at 20°C DT50: 52.1 d DT50: 54.6 d DT50: 16.2 d DT50: 24.2 d	21
	Similar to OECD 308	5 µg/vessel at 22°C Burgen sediment (TOC 0.74%, clay/silt 10%) Dausenau Sediment (TOC 4.36%, clay/silt 47%)		Total system DT50: 33 d DT50: 9.9 d	22
Bioconcentration Factor (Whole Body)	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (Baltic Sea Blue Mussels) Method unknown	0.001 - 10 mg/L	8 d	BCF = 160	23
Partition Coefficient Octanol Water	OECD 107	pH 4, 20°C pH 5, 20°C pH 6, 20°C pH 7, 20°C pH 8, 20°C pH 9, 20°C		Log P = 1.6 Log P = 1.4 Log P = -0.12 Log P = 0.72 Log P = 1.6 Log P = 2.6	24
	pH Metric Method	Neutral form		Log P = 3.48	25

### Propranolol Hydrochloride

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
Partition Coefficient Octanol Water	OECD 107	pH 5 pH 6 pH 9	-	Log P = 1.42 Log P = 0.018 Log P = 2.82	26
		pH 5 pH 7 pH 9		Log P = 1.39 Log P = 0.722 Log P = 2.63	24

### Degradation

Under conditions of the OECD301B test, propranolol fulfilled the criteria for ready biodegradability at 0.1 mg/L, more than 60% mineralization was achieved. In the highest concentration of propranolol (100 mg/L) with the lowest concentration of sludge (30 mg/L), propranolol could not be classified as readily biodegradable. However, at higher sludge concentration (3000 mg/L), comparable to those of most sewage treatment works, propranolol was found to be readily biodegradable at 100 mg/L.

Based on this information, propranolol has been assigned the risk phrase: "Propranolol is degraded in the environment."

**In Swedish:** "Propranolol bryts ner i miljön." under the heading "Nedbrytning".

### Bioaccumulation

Since BCF < 500, and Log P < 4 at pH intervals 4-9, propranolol has low potential to bioaccumulate and the phrase "Propranolol has low potential for bioaccumulation." is assigned.

**In Swedish:** "Propranolol har låg potential att bioackumuleras." under the heading "Bioackumulering".

### Physical Chemistry Data

#### *Propranolol Hydrochloride*

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Solubility Water	UV Spectrophotometry	25°C	97.9 g/L	27
Dissociation Constant	Unknown	-	9.53	28
Sludge Adsorption Coefficient	OPPTS 835.110	0.1 mg/L, 20°C	Kd = 390- 420	29
Adsorption characteristics	OECD 106	Low Organic Carbon, High Clay Soil, pH 6.8	Kd = 16.3 Koc = 4405	28
		High Organic Carbon, Low Clay Soil, pH 4.3	Kd = 199 Koc = 2803	

#### *Propranolol (as free base)*

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Solubility Water	Unknown	-	609.4 mg/L	5
Dissociation Constant	Unknown	-	9.53	25
Sediment Adsorption Coefficient	OECD 106	River Burgen Sediment, Clay/Silt 10 %, pH 6.6	Log Koc = 2.66	30
		River Dausenau River Sediment, Clay/Silt 47%, pH 6.5	Log Koc = 2.43	
Adsorption characteristics	OECD 106	Akui River Sediment, pH 6.7	Kd = 2.2 Koc = 2900	19
		Tamiya River Sediment, pH 6.6	Kd = 100 Koc = 10000	
		Tatara River Sediment, pH 5.7	Kd = 160 Koc = 9400	
		Elliot Silt Loam Soil, pH 6.6	Kd = 1100 Koc = 50000	

## References

- [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (Version 3.0). February 2016.
- [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. May 2008.
- Dollery C. Propranolol (hydrochloride). Therapeutic drugs. 2nd edition. 259-265. Edinburgh. Edinburgh: Churchill Livingstone, Harcourt Brace & Company Ltd. (1999).
- Holm G., Murray-smith R. AstraZeneca Existing Products Review: Propranolol Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No. BL7441/B (2007).
- Ferrari B.; Mons R.; Vollat B.; Fraysse B.; Paxeus N.; Giudice R.L.; Pollio A.; Garric J. Environmental Risk Assessment of Six Human Pharmaceuticals: Are the Current Environmental Risk Assessment Procedures Sufficient for the Protection of the Aquatic Environment? *Environ. Toxicol. Chem.* 2004, 23, 5, 1344-1354.
- Claessens M, Vanhaecke L, Wille K, Janssen CR. 2013. Emerging contaminants in Belgian marine waters: Single toxicant and mixture risks of pharmaceuticals. *Marine Pollution Bulletin*, 71: 41-50.
- Yamamoto H.; Nakamura Y.; Nakamura Y.; Kitani C.; Imari T.; Sekizawa J.; Takao Y.; Yamshita N.; Hirai N.; Oda S.; Tatarazako N. Initial Ecological Risk Assessment of Eight Selected Human Pharmaceuticals in Japan. *Environ. Sci.* 2007 14, 4, 177-193.
- Liu Q.T.; Williams T.D.; Cumming R.I.; Holm G.; Hetheridge M.J.; Murray-Smith R. Comparative Aquatic Toxicity of Propranolol and its Photodegraded Mixtures: Algae and Rotifer Screening. *Environ. Toxicol. Chem.* 2009, 28, 12, 2622-2631.
- Maszkowska J, Stolte S, Kumirska J, Łukaszewicz P, Mioduszevska K, Puckowski A, Caban M, Wagil M, Stepnowski P, Białk-Bielińska A. 2014. Beta-blockers in the environment: Part II. Ecotoxicity study. *Science of the Total Environment* 493: 1122-1126.

10. Dzialowski E.M.; Turner P.K.; Brooks B.W. Physiological and Reproductive Effects of Beta Androgenic Receptor Antagonists in *Daphnia magna*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2006, 50, 4, 503-510.
11. Stanley J.K.; Ramirez A.J.; Mottaleb M.; Chambliss C. K.; Brooks B.W. Enantiospecific Toxicity of the  $\beta$ -blocker Propranolol to *Daphnia magna* & *Pimephales promelas*. *Environ. Toxicol. Chem.* 2006, 25, 7, 1780-1786.
12. Giltrow E.; Eccles P.D.; Winter M.J.; McCormack P.J.; Rand-Weaver M.; Hutchinson T.H.; Sumpter J.P. Chronic Effects Assessment and Plasma Concentrations of the beta-Blocker Propranolol in Fathead Minnows (*Pimephales promelas*). *Aquat. Toxicol.* 2009, 95, 3, 195-202.
13. Owen S.F.; Huggett D.B.; Hutchinson T.H.; Hetheridge M.J.; Kinter L.B.; Ericson J.F.; Sumpter J.P. Uptake of Propranolol, a Cardiovascular Pharmaceutical, from Water into Fish Plasma and its Effects on Growth and Organ Biometry. *Aquat. Toxicol.* 2009, 93, 217-224.
14. Sun L, Xin L, Peng Z, Jin R, Jin Y, Qian H, Fu Z. 2014. Toxicity and Enantiospecific Differences of Two  $\beta$ -blockers, Propranolol and Metoprolol, in the Embryos and Larvae of Zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology*, 29: 1367-1378.
15. Huggett D.B.; Brooks B.W.; Peterson B.; Foran C.M. Schlenk D. Toxicity of Select Beta Adrenergic Receptor-Blocking Pharmaceuticals ( $\beta$ -Blockers) on Aquatic Organisms. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2002, 43, 2, 229-235.
16. Ribeiro S, Torres T, Martins R, Santos MM. 2015. Toxicity screening of Diclofenac, Propranolol, Sertraline and Simvastatin using *Danio rerio* and *Paracentrotus lividus* embryo bioassays. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 114: 67-74.
17. Daniel M., Gillings E., Roberts G.C. Propranolol hydrochloride: Biodegradation in a modified OECD 301B (Ready biodegradability) and a modified 302B (Inherent biodegradability) test. Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No BL8033 (2006).
18. Good J., Gillings E. Roberts G.C. Propranolol hydrochloride: The effect of biomass and test substance concentration on the observed biodegradation. Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No BL7808. (2006).
19. Yakamoto H.; Nakamura Y.; Moriguchi S.; Nakamura Y.; Honda Y.; Tamura I.; Hirata Y.; Hayashi A.; Sekizawa J. Persistence and Partitioning of Eight Selected Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: Laboratory Photolysis, Biodegradation, and Sorption Experiments. *Water Research* 2009, 43, 2, 351-36.
20. Roberts G, Daniel M, Campbell A. 2012. Influence of inoculum source on the biodegradability of propranolol and atenolol. Poster presentation number WE 179. SETAC Gothenburg.
21. Oliver R., Bilyk M. Atenolol and Propranolol River die Away. Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No BR0028. (2011).
22. Ramil M.; El A.T; Fink G.; Scheurer M.; Ternes T.A. Fate of beta Blockers in Aquatic-Sediment Systems: Sorption and Biotransformation. *Environ. Sci. Technol.* 2010, 44, 3, 962-70.
23. Ericson H.; Thorsen G.; Kumblad L. Physiological Effects of Diclofenac, Ibuprofen and Propranolol on Baltic Sea Blue Mussels. *Aquat. Toxicol.* 2010, 99, 2, 223-31.
24. Bamforth J.E. Propranolol hydrochloride: determination of n-octanol-water partition coefficient at extended pH range. Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No BL7942. (2005).
25. Avdeef A.; Box K.J.; Comer J.E.A.; Hibbert C.; Tam K.Y. pH-Metric Log P.10. Determination of Liposomal Membrane-Water Partition Coefficient of Ionisable Drugs. *Pharm. Res.* 1998, 15, 209-218.
26. Bowles, A. J. Propranolol Hydrochloride: Determination of n-octanol-water partition coefficient. Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No BL7543. (2005).
27. Thomas E.; Rubino J. Solubility, Melting Point and Salting-out Relationships in a Group of Secondary Amine Hydrochloride Salts. *Int. J. Pharm.* 1996, 130, 179-185.
28. Drillis P.; Stamatelatos K.; Lyberatos G. Fate and Mobility of Pharmaceuticals in Solid Matrices. *Chemosphere* 2005, 60, 1034-1044.
29. MacLean S.A., Roberts G. Propranolol hydrochloride: Adsorption and desorption to sewage sludge. Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No BL8001 ( 2006).

30. Ramil M.; El A.T; Fink G.; Scheurer M.; Ternes T.A. Fate of beta Blockers in Aquatic-Sediment Systems: Sorption and Biotransformation. *Environ. Sci. Technol.* 2010, 44, 3, 962-70.
31. Klimisch H. J.; Andreae M.; Tillmann U. A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 1997, 25, 1-5.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år. För dosdispensering gäller att Inderal tabletter har begränsad hållbarhet (3 månader) utanför originalförpackningen.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fukt- och ljuskänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett, rosa-färgad.

Tablettdimensioner: 6,5 mm (10 mg) respektive 8,5 mm (40 mg).

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 10 mg (rosa-färgad, skåra, 6,5 mm)*

100 styck blister, 85:-, F

30 styck blister, *tillhandahålls ej*

*Filmdragerad tablett 40 mg (rosa-färgad, skåra, 8,5 mm)*

100 x 1 styck blister, 98:99, F

30 styck blister, *tillhandahålls ej*