

Inderal[®]

MR (F)

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

.

Texten nedan gäller för:

Inderal[®] filmdragerad tablett 10 mg och 40 mg

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

*Villkor för begränsad subvention finns, välj läkemedelstext
"Förpackningar, förmån och priser" för villkor per förpackning*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-06-17.

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 cirkulationsrubbing. Patienter där risken för hypoglykemi är påtagligt ökad, t. ex. efter långvarig fasta eller hos diabetiker med hypoglykemiska episoder.

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 β -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 β -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 α -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 β -receptorblockerande medel (undersökt för alprenolol och metoprolol) genom enzyminduktion. Interaktionen inte undersökt för andra β -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 β -receptorblockerande egenskaper.

Verapamil: I kombination med β -receptorblockerare (har beskrivits för atenolol, propranolol och pindolol) kan verapamil framkalla bradykardi och blodtrycksfall. Kombinationen bör undvikas särskilt på patienter med hjärtinkompensation. Kalciumantagonister och β -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 β -receptorblockerande medel har additiva negativt inotropa effekter vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion. 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 β -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 β -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 β -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 β -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.

β -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 α -receptorblockerande egenskaper hos kinidin. Kinidin har nyligen visats hämma metabolismen av propranolol med stegrade plasmakoncentrationer och förstärkt β -blockad som följd. Vid insättning av kinidin måste därför propranololdosen minskas.

Klonidin: Den hypertensiva reaktionen vid plötslig utsättning av klonidin kan förstärkas av β -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 β -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.

β -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 Mycket sällsynta	Yrsel, parastesier. Enstaka fall av myasthenia gravis-liknande syndrom eller förvärrande av myasthenia gravis har rapporterats.
<i>Ögon</i>	Sällsynta	Torra ögon, synstörningar.
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Vanliga Sällsynta	Andfåddhet. 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 Mycket sällsynta	Alopeci, hudreaktioner såsom utslag, psoriasiform hudreaktion/exacerba tion av psoriasis, purpura. 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 Sällsynta	Raynauds fenomen. 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 Sällsynta	Sömnstörningar, mardrömmar. Hallucinationer, psykoser, depression, konfusion.

Om biverkningar såsom sömnstörningar uppträder med lipidlösliga β -receptorblockerare kan en vattenlöslig β -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. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Toxicitet: 2,4 g till vuxen gav letal intoxikation. 400 mg till vuxen gav lindrig, 2 g till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Symtom: Hjärt-kärlsymtomen viktigast, men i vissa fall, speciellt hos barn och ungdomar kan CNS-symtom och andningsdepression dominera. Bradykardi, AV-block I-III, QT-förlängning (enstaka fall), asystoli, blodtrycksfall, dålig perifer genomblödning, hjärtinkompensation, kardiogen chock. Andningsdepression, apné. Övrigt: Trötthet, omtöckning, medvetslöshet, finvågig tremor, kramper, svettningar, parestesier, bronkospasm, illamående, kräkningar, ev. oesofagusspasm, hypoglykemi, (särskilt hos barn) eller hyperglykemi, hyperkalemi. Njurpåverkan. Övergående myastent syndrom.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. OBS! Atropin bör ges före ventrikeltömningen (pga risk för vagusstimulering). Intubation och respiratorbehandling bör ske på mycket vid indikation. Adekvat volym-substitution. Glukosinfusion.

EKG-övervakning. Atropin eventuellt upprepat (främst mot vagala symtom). Vid cirkulationssvikt lämpligt att monitorera hemodynamiken och med ledning härav ge vätska intravenöst, dobutamin och eventuellt noradrenalin (initialt 0,05 µg/kg/min, ökas vid behov med 0,05 µg/kg/min var 10:e minut). Glukagon 10 mg till vuxna (barn 50-150 µg/kg) intravenöst under 2 minuter eventuellt följt av infusion och fosfodiesterashämmare (t ex amrinon) kan också prövas vid svårbehandlad myokarddepression. Infusion av natrium (-klorid eller -bikarbonat) vid breddökade QRS-komplex och arytmier. Eventuellt pacemaker. Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat. Vid bronkospasm eventuellt terbutalin (via injektion eller inhalation). Symtomatisk terapi.

Pediatrik population

Toxicitet: 40 mg till 1-åring gav lindrig intoxikation. 400 mg till 12-åring gav efter ventrikeltömning måttlig intoxikation.

Symtom: Hjärt-kärlsymtomen viktigast, men i vissa fall, speciellt hos barn och ungdomar kan CNS-symtom och andningsdepression dominera.

Behandling: Glukagon 10 mg till vuxna (barn 50-150 µg/kg) intravenöst under 2 minuter eventuellt följt av infusion och fosfodiesterashämmare (t ex amrinon).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Propranolol är en blockerare av adrenerga β_1 - och β_2 -receptorer.

Propranolol har en svag membranstabiliserande effekt. Propranolol

är fritt från β -receptorstimulerande egenskaper.

β -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.

Innehåll

1 filmdragerad tablett innehåller: propranololhydroklorid 10 mg respektive 40 mg, laktosmonohydrat 79,0 mg respektive 147,4 mg, karmelloskalcium, gelatin, magnesiumstearat, hypromellos, glycerol, titandioxid (E 171), karmin (E 120).

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

$$\text{PEC/PNEC} = 0.018 \mu\text{g/L} / 0.23 \mu\text{g/L} = 0.078 \rightarrow \text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on following data:

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

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

A (kg/year) = total actual API sales (active moiety) in Sweden 2014.

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)

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

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

A = 902.920 kg. This figure is based on sales figures from IMS for 2014 for propranolol hydrochloride.

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 1) 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 $Kd_{\text{sludge}} = 480$ 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.

$$\text{PEC} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 902.920 \cdot (100 - 87) = 0.018 \mu\text{g/L}$$

Metabolism and excretion

Propranolol hydrochloride is extensively metabolized in the body, and excreted mainly via the urine, less than 5% of the given dose via faeces (Ref 2). Only a little part is excreted as the parent compound however, approximately 17% of the given dose is excreted as a conjugated propranolol which could potentially de-conjugate to parent propranolol during sewage treatment (Ref 3).

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	4
NOEC Growth	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	Diatom	96 h	0.094	Growth inhibition test	4
EC10 Growth rate	<i>Phaeodactylum tricoratum</i>	Diatom	72 h	0.09	Growth inhibition test	5
NOEC Growth	<i>Pseudokirchneriella</i>	Green algae	96 h	5.0	Growth inhibition test	4

Endpoint	Species	Common name	Time	Result (mg/L)	Method	Reference
NOEC Growth	<i>subcapitata</i>			0.11		6
NOEC Biomass			72 h	<0.78	OECD 201 (microplate fluorescence method)	7
NOEC Growth	<i>Lemna minor</i>	Common duckweed	7 d	>100	DIN AK 2000	8
NOEC Reproduction	<i>Brachionus calyciflorus</i>	Rotifer	48 h	1	ISO/DIN 20666	7
				0.18	AFNOR T90-377	4
NOEC Fecundity	<i>Daphnia magna</i>	Giant water flea	9 d	0.055	Modified USEPA 1994	9
NOEC Growth				0.22		
NOEC Fecundity			21 d	<0.05	Adapted OECD 211	10
NOEC Immobilisation				0.20		
			7 d	0.009		4

Endpoint	Species	Common name	Time	Result (mg/L)	Method	Reference
NOEC Fecundity	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Water flea			US EPA Method 1002.0	
NOEC Egg production and Hatchability	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead minnow	21 d	0.11	Non-standard adult reproduction	11
NOEC Growth	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Rainbow trout	10 d	1.0	OECD 215	12
NOEC Growth	<i>Danio rerio</i>	Zebra Fish	10 d	2	ISO 12890	4
NOEC Hatching rate			96h	4	Based on OECD 236	13
NOEC Growth	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead minnow	7 d	<0.128	US EPA Method 1000.0	9

Propranolol Base

Endpoint	Species	Common name	Time	Result (mg/L)	Method	Reference
NOEC Reproduction	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Water flea	7 d	0.125	US EPA 1991	14
NOEC			48 h	0.005		15

Endpoint	Species	Common name	Time	Result (mg/L)	Method	Reference
Larval Length	<i>Paracentrotus lividus</i>	Sea urchin			Non standard Embryogenesis ^{not e1}	
NOEC Larval Abnormality				0.002		
NOEC Mortality & Hatching rate	<i>Danio rerio</i>	Zebra fish	80 hpf ^a	1.25	OECD 212	15

^a hpf = hours post fertilization

Note 1: further detail of the study design and endpoints are given in Appendix 1

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 base for representatives from two trophic levels (invertebrates and fish). The lowest NOEC is 0.002 mg/L, since the effect concentration was derived for propranolol 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 the guidance.

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

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.018 \mu\text{g/L} / 0.23 \mu\text{g/L} = 0.078$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

The PEC/PNEC ratio decides the wording of the aquatic environmental risk phrase, and the risk phrase for $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ reads as follows:

“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 Base

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
Biodegradation	Based on OECD 301B @ sludge	0.01 and 0.1 mg L ⁻¹	10d	> 60% Readily biodegradable	16

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
	conc. 30 mg/L				
	Based on OECD 301B @ sludge conc. 3000 mg/L	0.01 and 0.1, 100 mg L ⁻¹			
Percentage Mineralisation	Modified OECD 301B & OECD 302B	low sludge; 0.1, 1, 10 & 100 mg/L	80d	15.9 - 30.9%	17
		high sludge; 0.1, 1, 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	18
				DT50: 620 h	
Biodegradation		0.1 and 1.0 mg/L	28d		19

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
	OECD 301A and OECD 310			≥60% biodegradation	
Transformation Half life	OECD 309 study, degradation in freshwater	1.0 and 0.1 mg/L in two River Waters	60d	Water at 20°C DT50: 52.1 d DT50: 54.6 d DT50: 16.2 d DT50: 24.2 d	20
	similar to OECD 308	5 µg/vessel at 22°C Burgen sediment (TOC 0.74%, clay/silt 10%) Dausenau Sediment (TOC		Total system DT50: 33 d DT50: 9.9 d	21

Endpoint	Method	Test Substance Concentra tion	Time	Result	Reference
		4.36%, clay/silt 47%)			
Bioconcen trat-ion Factor (Whole Body)	<i>Mytilus edulis trossulus</i> (Baltic Sea Blue Mussels) Method unknown	0.001 - 10 mg/L	8 d	BCF = ca 160	22
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	23
	pH Metric Method	Neutral form		Log P = 3.48	24

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	25
		pH 5 pH 7 pH 9		Log P = 1.39 Log P = 0.722 Log P = 2.63	23

Degradation

Under conditions of the OECD301B test, propranolol hydrochloride fulfilled the criteria for ready biodegradability at 0.1 mg/L, more than 60% mineralization was achieved. In the highest concentration of propranolol hydrochloride (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".

For estimating PEC, the removal during sewage treatment (R) is estimated using the ECHA Technical Guidance Document (Ref 1) where following assumptions have been made: propranolol is readily biodegradable, with vapor pressure $<5 \cdot 10^{-6}$ Pa, water solubility 97.9 g/L (Ref 26) and $Kd_{\text{sludge}} = 480$ L/kg (Ref 28), ending up in $R = 86.5\%$.

Bioaccumulation

Since $BCF < 500$, and $\text{Log } P < 4$ 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	26
Dissociation Constant	Unknown	-	9.53	27
			$Kd =$	28

Sludge Adsorption Coefficient	OPPTS 835.110	0.1 mg/L, 20 °C	390- 420	
Adsorption characteristics	OECD 106	Low Organic Carbon, High Clay Soil, pH 6.8	Kd = 16.3 Koc = 4405	27
		High Organic Carbon, Low Clay Soil, pH 4.3	Kd = 199 Koc = 2803	

Propranolol Base

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Solubility Water	Unknown	-	609.4 mg L	4
Dissociation Constant	Unknown	-	9.53	24
Sediment Adsorption Coefficient	OECD 106	River Burgen Sediment, Clay/Silt 10 %, pH 6.6	Log Koc = 2.66	29
		River Dausenau River Sediment, Clay/Silt 47%, pH 6.5	Log Koc = 2.43	
			Kd = 2.2	18

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Adsorption characteristics		Akui River Sedimen, pH 6.7	Koc = 2900	
		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

1. [ECHA] European Chemicals Agency. 2008. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information)
2. Dollery C. Propranolol (hydrochloride). Therapeutic drugs. 2nd edition. 259-265. Edinburgh. Edinburgh: Churchill Livingstone, Harcourt Brace & Company Ltd. (1999)
3. Holm G., Murray-smith R. AstraZeneca Existing Products Review: Propranolol Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No. BL7441/B (2007)
4. 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

5. 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.
6. Yamamoto H.; Nakamura Y.; Nakamura Y.; Kitani C.; Imari T.; Sekizawa J.; Takao Y.; Yamashita 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Stanley J.K.; Ramirez A.J.; Mottaleb M.; Chambliss C. K.; Brooks B.W. Enantiospecific Toxicity of the β -blocker Propranolol to *Daphnia magna* & *Pimephales promelas*. *Environ. Toxicol. Chem.* 2006, 25, 7, 1780-1786
11. 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

12. 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
13. Sun L, Xin L, Peng Z, Jin R, Jin Y, Qian H, Fu Z. 2014. Toxicity and Enantiospecific Differences of Two b-blockers, Propranolol and Metoprolol, in the Embryos and Larvae of Zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology*, 29: 1367-1378
14. Huggett D.B.; Brooks B.W.; Peterson B.; Foran C.M. Schlenk D. Toxicity of Select Beta Adrenergic Receptor-Blocking Pharmaceuticals (β -Blockers) on Aquatic Organisms. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2002, 43, 2, 229-235
15. 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.
16. 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).
17. 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).
18. 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

19. 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.
20. Oliver R., Bilyk M. Atenolol and Propranolol River die Away. Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No BR0028. (2011).
21. 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
22. 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
23. Bamforth J.E. Propranolol hydrochloride: determination of n-octanol,-water partition coefficient at extended pH range. Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No BL7942. (2005).
24. 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
25. Bowles, A. J. Propranolol Hydrochloride: Determination of n-octanol-water partition coefficient. Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No BL7543. (2005).
26. 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

27. Drillia P.; Stamatelatou K.; Lyberatos G. Fate and Mobility of Pharmaceuticals in Solid Matrices. *Chemosphere* 2005, 60, 1034-1044
28. MacLean S.A., Roberts G. Propranolol hydrochloride: Adsorption and desorption to sewage sludge. Brixham Environmental Laboratory, UK. Report No BL8001 (2006)
29. 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

Appendix 1

Experiments involving the fertilisation and development of sea urchin eggs and embryos have been accepted internationally as appropriate for toxicity tests (U.S. EPA, 1995; Environment Canada, 1997; CETESB, 1999). Direct measurement of growth and development are considered relevant for PNEC derivation. A summary of the experimental design reported in Ribero et al 2015 (Ref 15) is presented below, based on the criteria of Klimisch et al 1997, reliability category 2 is assigned.

Organisms: sea urchins were collected in Portugal (N41° 2'26, 18", W -8° 39'2, 24"), eggs and sperm were extracted and toxicity tests were performed when fertilisation rate was >97%.

Media: Artificial seawater; Potassium chloride (0.67 g/L), Calcium chloride (1.36 g/L), Magnesium chloride hexahydrate (4.66 g/L), Magnesium sulphate (2.04 g/L), Sodium chloride (24.6 g/L) and Sodium bicarbonate (0.39 g/L).

Test Vessels: 24-well plates containing 3 ml solution (20 eggs/mL), 8 well replicates per treatment.

Test concentrations: Prepared by serial dilution, stock solutions prepared Dimethylsulfoxide (DMSO), experimental solutions obtained via dilution with artificial sea water, final DMSO concentration 0.01%.

Experimental design: Control and solvent control (grouped for statistical analysis) seven test concentrations; 0.8, 2.0, 5.0, 12.5, 125, 1250, 12500 µg/L.

48 hour exposure, at 20°C in the dark.

At the end of the exposure embryos were fixed by adding three drops of 37% formaldehyde and directly observed under an inverted microscope. Assessment criteria for development are described within the paper. End points; larval length (n = 240 for controls; n = 120 for exposed groups), Percentage total abnormalities (n = 320 for controls; n = 160 for exposed groups). The number of analyzed individuals for the two criteria was based on Saco-Álvarez et al (2010).

Results: All data were tested for normality and homogeneity of variances prior to testing for significance analysis using appropriate parametric/non-parametric tests as required. Statistically significant reductions ($P < 0.05$) in larval length at ≥ 12.5 µg/L. Statistically significant increase in the percentage of abnormal organisms at ≥ 5 µg/L.

48 hour larval length NOEC = 5 µg/L

48 hour larval abnormality NOEC = 2 µg/L

Appendix 1 References:

CETESB. – 1999. Método de ensaio: Água do mar - Teste de toxicidade crônica de curta duração com *Lytechinus variegatus*, Lamarck, 1816 (Echinodermata: Echinoidea). L5.250. Cia. De Tecnologia de Saneamento Ambiental do Estado de São Paulo, Brasil., 22 pp.

Environment Canada. – 1992. Biological test method: Fertilization assay using echinoids (sea urchins and sand dollars), amended November 1997. EPS 1/RM/27. North Vancouver, BC., 97 pp

U.S. Environmental Protection Agency. – 1995. Short-term methods for estimating the chronic toxicity of effluents and receiving waters to west coast marine and estuarine organisms. EPA/ 600/ R-95-136. Cincinnati, Ohio.

Saco-Álvarez, L., Beiras, R., Durán, I., Lorenzo, J. I., 2010. Methodological basis for optimization of marine sea-urchin embryo test (SET) for the ecological assessment of coastal water quality. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 73, 491–499.

Hållbarhet, förvaring och hantering

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

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

Förpackningsinformation

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

100 styck blister, 85:-, (F)

100 x 1 styck blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

30 styck blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

250 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

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

100 x 1 styck blister, 98:99, (F)

30 styck blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

200 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

250 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*