

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Dociton® 160 mg retard Hartkapseln, retardiert
Dociton® 80 mg retard Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dociton 160 mg retard

1 Retardkapsel Dociton 160 mg retard enthält 160 mg Propranololhydrochlorid in retardierter Form.

Dociton 80 mg retard

1 Retardkapsel Dociton 80 mg retard enthält 80 mg Propranololhydrochlorid in retardierter Form.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Arterielle Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Reinfarktprophylaxe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dociton retard unzerkaut und unzerteilt mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) morgens einnehmen.

Die Dosierung soll individuell – vor allem nach dem Behandlungserfolg – festgelegt werden.

Ansonsten gelten, soweit nicht anders verordnet, folgende Dosierungsrichtlinien:

Arterielle Hypertonie

Falls mit niedrigeren Dosen keine ausreichende Wirkung erzielt wird, 1-mal täglich 1 Retardkapsel Dociton 160 mg retard (entsprechend 160 mg Propranololhydrochlorid) oder 1–2 Retardkapseln Dociton 80 mg retard (entsprechend 80–160 mg Propranololhydrochlorid) morgens. Falls erforderlich kann die Dosis auf 2 Retardkapseln Dociton 160 mg retard oder 4 Retardkapseln Dociton 80 mg retard (entsprechend 320 mg Propranololhydrochlorid) erhöht werden.

Koronare Herzkrankheit, tachykarde Herzrhythmusstörungen

Falls mit niedrigeren Dosen keine ausreichende Wirkung erzielt wird, 1-mal täglich 1 Retardkapsel Dociton 160 mg retard (entsprechend 160 mg Propranololhydrochlorid) oder 1–2 Retardkapseln Dociton 80 mg retard (entsprechend 80–160 mg Propranololhydrochlorid) morgens oder abends. Die optimale Erhaltungsdosis muss individuell eingestellt werden.

Reinfarktprophylaxe

Die Behandlung sollte zwischen dem 5. und 21. Tag nach dem Infarkt mit 3-mal täglich 40 mg Propranololhydrochlorid während 2 bis 3 Tagen beginnen. Hierfür stehen Dociton 40 mg, Filmtabletten, zur Verfüg-

ung. Anschließend wird die Therapie mit 1-mal täglich 1 Retardkapsel Dociton 160 mg retard oder 2 Retardkapseln Dociton 80 mg retard (entsprechend 160 mg Propranololhydrochlorid) fortgesetzt.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Bei stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Elimination von Dociton retard reduziert, so dass unter Umständen eine Reduzierung der Dosis erforderlich ist.

Die Dauer der Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Betarezeptorenblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- AV-Block II. und III. Grades und Sick-Sinus-Syndrom bei Patienten ohne Herzschrittmacher
- Höhergradiger sinuatrialer Block
- Bradykardie (Ruhepuls vor Behandlungsbeginn unter 50 Schlägen pro Minute)
- nichtkompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- Prinzmetal-Angina
- Schock
- Hypotonie (unter 90 mm Hg systolisch)
- pulmonale Hypertonie
- Asthma bronchiale oder Bronchospasmus
- chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen
- gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern und anderen adrenerge Impulse verstärkenden Medikamenten
- gleichzeitige Behandlung mit Calciumantagonisten mit negativ inotroper Wirkung wie Verapamil und Diltiazem (eine Therapieumstellung von einer auf die andere Substanz sollte erst einige Tage nach Absetzen erfolgen)
- nach langer Nahrungskarenz
- Urämie
- Metabolische Azidose
- schwere periphere Durchblutungsstörungen
- Hypoglykämieeigung, z. B.: Patienten, die längere Zeit gefastet haben oder eine diesbezüglich eingeschränkte gegenregulatorische Reserve haben (siehe auch Abschnitt 4.4)
- unbehandeltes Phäochromozytom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz muss eine ausreichende Kompensation vor Beginn und während der Therapie gewährleistet sein. Vorsicht ist geboten bei geringer Herzreserve.

Periphere arterielle Durchblutungsstörungen

Periphere arterielle Durchblutungsstörungen (z. B. Raynaud-Syndrom, Claudicatio intermittens) können durch Gabe von Beta-blockern verstärkt werden.

Ausschleichen der Therapie

Die Beendigung der Therapie (vor allem bei ischämischen Herzerkrankungen) soll langsam über mehrere Tage erfolgen (Rebound-Effekt).

Abruptes Absetzen kann zu Angina pectoris bis hin zu plötzlichem Herztod führen.

Die äquivalente Dosierung kann mit einem anderen Betablocker ersetzt werden, oder Dociton wird schrittweise abgesetzt.

Wurden Propranolol und Clonidin zugleich gegeben, sollte zuerst Propranolol langsam abgesetzt und erst einige Tage später Clonidin schrittweise reduziert werden.

AV-Block I. Grades

Bei AV-Block I. Grades ist besonders bei Behandlungsbeginn und Wahl der Anfangsdosis eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hypoglykämie/Diabetes

Dociton retard kann die Anzeichen und Symptome von Hypoglykämie (insbesondere Tachykardie) blockieren/verändern.

Propranolol verursacht gelegentlich Hypoglykämien, sogar bei Nichtdiabetikern z. B. bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern, älteren Patienten, Patienten, die hämodialysiert werden müssen oder bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (durch Beeinflussung der catecholamininduzierten Glykogenolyse).

Bei Überdosierung und Hypoglykämie kommt es häufig zu Anfällen und Koma (Dociton retard ist hoch lipophil).

Vorsicht ist geboten bei Diabetes-Patienten unter antidiabetischer Therapie, die gleichzeitig Dociton retard erhalten. Dociton retard kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verlängern (siehe auch Abschnitt 4.5). Die Blutzuckerwerte sind in kürzeren Abständen zu überwachen.

Hyperthyreose

Bei Patienten mit Hyperthyreose können die klinischen Zeichen einer Thyreotoxikose (Tachykardie und Tremor) maskiert sein.

Bradykardie

Dociton retard verringert aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung die Herzfrequenz.

Im Falle des Auftretens von Bradykardiebedingten Symptomen wie Schwindel oder Synkope nach Therapiebeginn sollte die Dosis entsprechend verringert werden.

Anaphylaktische Reaktionen/Allergien/Desensibilisierungstherapie

Betarezeptorenblocker können die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Vorsicht und eine strenge Indikationsstellung sind geboten bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte sowie unter Desensibilisierungstherapie. Es ist möglich, dass solche Patienten auf die üblichen Dosen von Adrenalin, welche zur Behandlung von allergischen Reaktionen verwendet werden, nicht ansprechen.

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Dociton retard ist bei Patienten mit nicht kompensierter Zirrhose mit Vorsicht anzuwenden.

Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion und bei älteren Patienten ist besonders bei Behandlungsbeginn und Wahl der Anfangsdosis eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Dociton® 160/80 mg retard

Bei Patienten mit portaler Hypertonie kann sich die Leberfunktion verschlechtern und es kann sich eine hepatische Enzephalopathie entwickeln. Es gibt Berichte, dass die Behandlung mit Propranolol das Risiko für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie erhöhen kann.

Narkose

Wird bei Patienten, die unter Betablockertherapie stehen, eine Allgemeinnarkose durchgeführt, so ist ein Narkosemittel mit möglichst geringer negativ inotroper Wirkung zu wählen.

Bronchokonstriktion

Eventuell auftretende Bronchospasmen können durch die üblichen Bronchodilatoren (wie Salbutamol, Isoprenalin) gelöst werden.

Phäochromozytom

Bei Phäochromozytom darf Propranolol grundsätzlich nur zusammen mit einem Alpha-rezeptorenblocker gegeben werden.

Psoriasis

Bei Patienten mit einer Psoriasis in der Eigen- oder Familienanamnese sollte die Verordnung von Dociton-Filmtabletten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Kontaktlinsenträger

Vorsicht wegen Verminderung der Tränenproduktion.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Dociton retard kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Dociton retard als Dopingmittel können nicht abgesehen werden; schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Insulin, orale Antidiabetika

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Dociton retard und hypoglykämischer Therapie bei Patienten mit Diabetes.

Dociton retard kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verlängern (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die Warnzeichen einer Hypoglykämie, insbesondere Tachykardie und Tremor, sind maskiert oder abgemildert. Daher sind regelmäßige Blutzuckerkontrollen erforderlich.

Rizatriptan (Serotonin-Rezeptor-Agonist)

Die gleichzeitige Anwendung von Rizatriptan und Propranolol kann zu einer erhöhten Rizatriptan AUC und C_{max} um etwa 70–80% führen. Die erhöhten Rizatriptanspiegel sind vermutlich auf die Hemmung der Monoaminoxidase-A und die daraus folgende Hemmung des First-Pass-Metabolismus von Rizatriptan zurückzuführen. Werden diese Arzneimittel in Kombination angewendet, wird eine Rizatriptandosis von 5 mg empfohlen.

Antiarrhythmika

Klasse I-Antiarrhythmika (z. B. Disopyramid) und Amiodaron (Klasse III-Antiarrhythmikum) können eine verstärkte Wirkung auf die

atriale Reizleitungsgeschwindigkeit haben und eine negativ inotrope Wirkung hervorrufen. Durch die Addition der kardiodepressiven Wirkungen kommt es möglicherweise zu Hypotonie, Bradykardie, AV-Block bis hin zur Asystolie.

Lidocain (Klasse Ib-Antiarrhythmikum)

Siehe Narkotika/Anästhetika

Herzglykoside

Digitalisglykoside in Verbindung mit Betablockern können die atrioventrikuläre Reizleitungszeit verlängern.

Parasympathomimetika, Nitrate und andere Antihypertensiva (besonders Reserpin, α -Methyldopa und Guanfacin)

Diese führen zu einem stärkeren Absinken der Herzfrequenz bzw. zu einer Überleitungsverzögerung und zur Hypotonie. Patientenüberwachung ist erforderlich!

Calciumkanalblocker

Die kombinierte Anwendung von Betablockern und Calciumkanalblockern mit negativ inotropen Wirkungen (z. B. Verapamil, Diltiazem) kann zu einer Verschlechterung dieser Wirkungen besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Ventrikelfunktion und/oder Sinuatrialer- oder AV-Leitungsanomalien führen. Das kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie und Herzversagen führen. Weder der Betablocker noch der Calciumkanalblocker dürfen intravenös innerhalb von 48 Stunden nach Absetzen des jeweils anderen verabreicht werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Dihydropyridin-Calciumkanalblockern, z. B. Nifedipin, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen und es kann zu einem Herzversagen bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz kommen.

Sympathomimetika

Die gleichzeitige Anwendung von Sympathomimetika, z. B. Adrenalin, kann der Wirkung von Betablockern entgegenwirken. Besondere Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen parenteralen Anwendung von Zubereitungen, die Adrenalin enthalten, da es zu einer Vasokonstriktion, Hypertonie und Bradykardie kommen kann.

Cimetidin (H₂-Antagonist), Hydralazin (Vasodilatator)

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin oder Hydralazin erhöht die Plasmaspiegel von Propranolol.

Alkohol

Die gleichzeitige Gabe von Alkohol kann den Plasmaspiegel von Dociton retard erhöhen.

Clonidin (zentraler Alpha-2-Adrenozeptor-Agonist)

Betablocker können eine Rebound-Hypertonie nach Absetzen von Clonidin verschlechtern. Werden die beiden Arzneimittel gleichzeitig verabreicht, sollte der Betablocker einige Tage vor dem Absetzen von Clonidin abgesetzt werden.

Bei einem Ersetzen von Clonidin durch eine Betablockertherapie sollte die Einführung des Betablockers nach Absetzen von Clonidin um einige Tage verzögert erfolgen.

Mutterkornalkaloide

Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Ergotamin, Dihydroergotamin oder ver-

wandten Verbindungen in Kombination mit Dociton retard, da bei ein paar Patienten über vasospastische Reaktionen berichtet wurde.

Nicht-steroidale Antirheumatika

Die gleichzeitige Anwendung von Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren (z. B. Ibuprofen und Indometacin) kann die blutdrucksenkende Wirkung von Dociton retard abschwächen.

Dextropropoxyphen (Opioidanalgetikum)

Dextropropoxyphen erhöht die Bioverfügbarkeit von Propranolol.

ZNS-wirksame Arzneimittel (z. B. Hypnotika, Tranquillizer, tri-/tetrazyklische Antidepressiva [z. B. Fluoxetin, Fluvoxamin], Neuroleptika)

Diese führen zu einer Verstärkung der antihypertensiven Wirkung.

Die gleichzeitige Anwendung von Dociton retard und Chlorpromazin (Neuroleptikum) kann zu einem Anstieg der Plasmaspiegel beider Arzneimittel führen. Das kann zu einer verstärkten antipsychotischen Wirkung von Chlorpromazin und zu einer verstärkten antihypertensiven Wirkung von Dociton retard führen.

Narkotika/Anästhetika

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Anästhetika zusammen mit Dociton retard.

Der Anästhesist ist zu informieren, und die Wahl des Anästhetikums sollte auf ein solches mit so geringer negativ inotroper Wirkung wie möglich fallen.

Die Anwendung von Betablockern mit Anästhetika kann zu einer Verringerung der Reflertachykardie und einer Zunahme des Hypotonierisikos führen.

Anästhetika, die eine Depression des Myokards verursachen (z. B.: Äther, Cyclopropan, Trichlorethylen), sind am besten zu vermeiden.

Die Verabreichung von Dociton retard während einer Infusion von Lidocain kann die Plasmakonzentration von Lidocain um ca. 30% erhöhen. Die Kombination soll vermieden werden.

MAO-Hemmer

Diese sind wegen möglicher überschießender Hypertonie nicht zusammen mit Dociton retard zu verabreichen.

Periphere Muskelrelaxantien (z. B.: Suxamethonium, Tubocurarin):

Die neuromuskuläre Blockade wird durch Betarezeptorenhemmung verstärkt.

Barbiturate, Nikotin, Cholestyramin, Antacida

Diese führen zu einer Wirkungsabschwächung von Propranolol.

Malaria-Mittel (Halofantrin, Mefloquin und Chinin)

Diese können Störungen der Erregungsleitung auslösen und sind deshalb nur mit Vorsicht anzuwenden.

In einem Einzelfall kam es zu Herzkreislaufstillstand nach einer Einzeldosis von Mefloquin bei einem Patienten, der unter Propranolol-Therapie stand.

Chinidin (Klasse Ia-Antiarrhythmikum), Propafenon (Klasse Ic-Antiarrhythmikum), Rifampicin (bakterizides Antibiotikum), Theophyllin (Bronchospasmodikum), Warfarin (Antikoagulans), Thioridazin (Neuroleptikum) und Dihydropyridin-Calciumkanalblocker (wie Nifedipin, Nisoldipin und Isradipin) Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass die angeführten Substanzen aufgrund von Wirkungen auf Enzymsysteme in der Leber, die sowohl Propranolol als auch diese Substanzen metabolisieren, mit Propranolol interferieren können. Wenn die Blutkonzentration einer Substanz beeinflusst wird, kann eine entsprechende klinische Dosisanpassung erforderlich sein. Siehe auch die o.g. Wechselwirkung hinsichtlich der gleichzeitigen Therapie mit Dihydropyridin-Calciumkanalblockern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ausreichende Studien zur Anwendung von Propranololhydrochlorid bei schwangeren Frauen liegen nicht vor.

In der Schwangerschaft soll Propranolol nur nach strenger Indikationsstellung und Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gegeben werden. Es muss dabei auf eine mögliche Wehenauslösung und auf unerwünschte Wirkungen auf den Fötus (intrauterine Wachstumsretardierung, Bradykardie) geachtet werden.

Betablocker verringern die Durchblutung der Plazenta, was zum intrauterinen Tod des Fötus und zu Frühgeburten führen kann. Wegen Gefahr von Hypoglykämie, Bradykardie und Atemdepression beim Neugeborenen sollte die Therapie 48–72 Stunden vor dem errechneten Geburtstermin beendet werden. Ist dies nicht möglich, müssen die Neugeborenen in den ersten 48–72 Stunden nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Die meisten Betablocker, besonders lipophile Verbindungen, gelangen in unterschiedlichem Ausmaß in die Muttermilch. Das Stillen wird daher bei Behandlung mit solchen Verbindungen nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 4

Wird durch die oben genannten Reaktionen das Befinden des Patienten beeinträchtigt, sollte entsprechend der klinischen Beurteilung ein Absetzen des Arzneimittels erwogen werden.

Der Abbruch der Therapie mit einem Betablocker hat schrittweise zu erfolgen.

Im seltenen Fall einer Unverträglichkeit, die sich durch Bradykardie und Blutdruckabfall äußert, ist das Arzneimittel abzusetzen und wenn nötig, eine Behandlung wie bei Überdosierung durchzuführen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Das klinische Bild ist in Abhängigkeit vom Ausmaß der Intoxikation im Wesentlichen von kardiovaskulären und zentralnervösen Symptomen geprägt. Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Bradykardie bis zur Herzinsuffizienz, zum Herzstillstand und kardiogenen Schock führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und gelegentlich auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

Therapeutische Maßnahmen

Brochospasmen können in der Regel durch Beta-2-Sympathomimetika wie Salbutamol zum Inhalieren (bei ungenügender Wirkung auch intravenös) behoben werden. Zur Erhebung der durch Propranololhydrochlorid herbeigeführten Betablockade können hohe Dosen erforderlich sein, die entsprechend ihrer Wirkung titriert werden sollten. Auch Aminophyllin i.v., Ipratropiumbromid als Inhalationsnebel oder Glucagon (1–2 mg i.v.) können gegeben werden. In schweren Fällen können Sauerstoffbehandlung oder künstliche Beatmung erforderlich sein.

Bei Überdosierung oder bedrohlichem Abfall der Herzfrequenz oder des Blutdrucks muss die Behandlung mit Dociton retard abgebrochen werden. Neben allgemeinen Maßnahmen der primären Giftelimination müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Als Gegenmittel können gegeben werden:

- Atropin 0,5–2 mg i.v. als Bolus,
- Glukagon initial 1–10 mg i.v., anschließend 2–2,5 mg/h als Dauerinfusion.
- Sympathomimetika in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Effekt: z. B. Orciprenalin (0,25–0,5 mg), Dobutamin, Isoprenalin und Adrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine temporäre Schrittmachtherapie durchgeführt werden.

Bei generalisierten Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, nichtselektiv
 ATC-Code: C07AA05

Propranololhydrochlorid ist ein lipophiler nichtkardioselektiver Betarezeptorenblocker mit membranstabilisierender Wirkung ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA). Propranololhydrochlorid hemmt sowohl die Beta-1- als auch die Beta-2-Rezeptoren.

Die Substanz senkt in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-Renin-Aktivität. Propranololhydrochlorid kann durch Hemmung von Beta-2-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Propranololhydrochlorid zu mehr als 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die biologische Verfügbarkeit von oral verabreichtem Propranololhydrochlorid liegt bei 34–46 %. Propranololhydrochlorid unterliegt einem ausgeprägten „First-pass-Effekt“. Die absolute systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 30 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1–2 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung von Propranololhydrochlorid beträgt ca. 90 %, das relative Verteilungsvolumen beträgt 3,6 l/kg.

Einer der beim Abbau von Propranololhydrochlorid in der Leber entstehenden Metabolite (4-Hydroxypropranolol) besitzt ebenfalls betablockierende Wirkung. Konzentration und Halbwertszeit sind jedoch gering. Propranololhydrochlorid und seine Metabolite werden zu über 90 % – davon weniger als 1 % der applizierten Dosis unverändert – renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Propranololhydrochlorid liegt bei normaler Nierenfunktion im Durchschnitt zwischen 3 und 4 Stunden.

Bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion muss wegen der dann verminderten Metabolisierungsrate – insbesondere bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung – mit einer verlängerten Wirkung von Propranololhydrochlorid gerechnet werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen traten keine toxischen Nebenwirkungen auf.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf relevante mutagene Wirkungen. In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

Dociton® 160/80 mg retard

Organsystemklassen (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	Leukopenie, Agranulozytose, transiente Eosinophilie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hypoglykämie ¹⁾ Verschlechterung von Diabetes, Verminderung des HDL-Cholesterins, Anstieg der Triglyzeride ²⁾	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen, Alpträume,		Halluzinationen, Psychosen (nach abruptem Absetzen), Stimmungsschwankungen		
Erkrankungen des Nervensystems	insbesondere zu Behandlungsbeginn: Schwindel, Verwirrtheit	Myastenia gravis-ähnliches Syndrom	Parästhesie	Verschlechterung einer Myastenia gravis, Nervosität, Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen	
Augenerkrankungen			Trockene Augen, Sehstörungen	Konjunktivitis	
Herzkrankungen	Bradykardie, orthostatische Hypotonie, Synkopen, Palpitationen, AV-Überleitungsstörungen, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz				
Gefäßerkrankungen	Kalte Extremitäten, Raynaud-Phänomen		Verschlechterung einer Claudicatio intermittens		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmen und Atemnot ³⁾ , Fälle mit tödlichem Ausgang sind beschrieben		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Obstipation	Mundtrockenheit		
Leber- und Gallenerkrankungen					Verschlechterung der Leberfunktion und Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie ⁴⁾
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Allergische Hautreaktionen (Rötung, Juckreiz, Exantheme), Haarausfall		Nicht-thrombozytopenische Purpura, Alopezie, psoriasiforme Hautreaktionen (auch nach Jahren), Verschlechterung einer Psoriasis	Hyperhidrosis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Schmerzhafte proximale Myopathie, Muskelkrämpfe; bei Langzeittherapie: Arthropathie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Verschlechterung der Nierenfunktion ⁵⁾	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Libido- und Potenzstörungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit und/oder Abgeschlagenheit (oft vorübergehend)		Benommenheit		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Organsystemklassen (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Untersuchungen				ANA-Anstieg mit unklarer klinischer Relevanz, Erhöhung der Transaminasen (GOT, GPT) im Serum	

- bei älteren Patienten, Hämodialysepatienten und Patienten mit gleichzeitiger antidiabetischer Therapie, bei länger dauerndem Fasten und bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen.
- Bei meist normalem Gesamtcholesterin wurde eine Verminderung des HDL-Cholesterins und eine Erhöhung der Triglyzeride im Plasma beobachtet.
- bei Patienten mit Neigung zu bronchospastischen Reaktionen (insbesondere obstruktiven Atemwegserkrankungen) infolge einer möglichen Erhöhung des Atemwegswiderstandes
- bei Patienten mit portaler Hypertonie.
- bei schweren Nierenfunktionsstörungen. Deshalb sollte während der Therapie mit Dociton die Nierenfunktion entsprechend überwacht werden.

Reproduktionstoxizität

Das embryotoxische Potential von Propranolol wurde an zwei Tierarten (Ratte und Maus) untersucht. Bei hohen Dosierungen wurden bei den behandelten Muttertieren extrem kleine Föten gefunden.

Bei beiden Tierarten ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Propranololhydrochlorid.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Gelatine
Ethylcellulose
Hydromellose
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Schellack

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister in einem Umkarton.

Dociton 160 mg retard
Packungen mit je 30, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert.
Anstaltspackungen zu 500 (10 × 50) Hartkapseln, retardiert.

Dociton 80 mg retard
Packungen mit je 30, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert.
Anstaltspackungen zu 500 (10 × 50) Hartkapseln, retardiert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dociton 160 mg retard: 9389.00.00
Dociton 80 mg retard: 9389.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Dociton 160 mg retard:
27. März 1995/27. Oktober 2006

Dociton 80 mg retard:
27. März 1995/27. Oktober 2006

10. STAND DER INFORMATION

08.2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt