



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 2336

BUENOS AIRES, 09 DE MARZO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000018-16-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 2336



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 2336



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial PROPRANOLOL CASSARÁ y nombre/s genérico/s PROPRANOLOL CLORHIDRATO , la que será elaborada según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 08/01/2016 15:16:55, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 08/01/2016 15:16:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 08/01/2016 15:16:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 08/01/2016 15:16:55 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

DISPOSICIÓN N° 2336



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000018-16-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

INFORMACION PARA EL PACIENTE

PROPRANOLOL CASSARÁ PROPRANOLOL CLORHIDRATO Solución oral

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- ✓ Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es PROPRANOLOL CASSARÁ / PROPRANOLOL CLORHIDRATO solución oral y para qué se utiliza
2. Antes de que su hijo empiece a tomar este medicamento.
3. Uso apropiado de PROPRANOLOL CASSARÁ / PROPRANOLOL CLORHIDRATO solución oral.
4. Efectos indeseables
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones
7. Modo de conservación y almacenamiento

1. Qué es PROPRANOLOL CASSARÁ / PROPRANOLOL CLORHIDRATO solución oral y para qué se utiliza

Este medicamento contiene como principio activo propranolol.

El propranolol pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como betabloqueantes.

Para qué se utiliza:

Este medicamento se utiliza para tratar una enfermedad llamada hemangioma. Un hemangioma es un acúmulo extra de vasos sanguíneos que han formado un bulto en la piel o debajo de la misma. El hemangioma puede ser superficial o profundo. A veces se llama "marca de fresa" porque la superficie de un hemangioma se parece un poco a una fresa.

El Propranolol se inicia en niños que tienen desde 5 semanas hasta 5 meses de edad, cuando:

- la localización y/o la extensión de las lesiones ponen en peligro la vida o la función de un órgano (podrían alterar órganos vitales o sentidos como la visión o la audición);
- el hemangioma está ulcerado y es doloroso, y/o no responde a medidas básicas de cuidado de heridas;
- hay riesgo de cicatrices permanentes o desfiguración.

2. ANTES DE QUE SU HIJO EMPIECE A TOMAR ESTE MEDICAMENTO

No use este medicamento

Si su hijo:

- ha nacido prematuramente y no ha alcanzado la edad corregida de 5 semanas (la edad corregida es la edad que tendría un lactante prematuro si hubiera nacido en la fecha prevista);
- es alérgico al propranolol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Una reacción alérgica puede incluir una erupción cutánea, picazón o dificultad respiratoria;
- tiene asma o antecedentes de dificultades respiratorias;
- tiene una frecuencia cardíaca lenta para su edad. Debe consultar con su médico si no está seguro/a;
- tiene un problema cardíaco (como trastornos del ritmo cardíaco e insuficiencia cardíaca);
- tiene una presión arterial muy baja;
- tiene problemas circulatorios que hacen que los dedos de los pies y de las manos estén entumecidos y pálidos;
- tiene propensión a una concentración baja de azúcar en sangre;
- tiene la presión arterial elevada por un tumor de la glándula suprarrenal. Esto se llama "feocromocitoma".

Si usted está amamantando a su hijo y si está tomando medicamentos que no se deben utilizar con propranolol (ver en 5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento: "Si está amamantando a su hijo" y "Uso con otros medicamentos"), **no administre** este medicamento a su hijo.

Antes de que su hijo empiece a tomar PROPRANOLOL CASSARÁ, informe a su médico:

- si su hijo tiene problemas de hígado o riñones. Este medicamento no se recomienda en caso de insuficiencia hepática o renal;
- si su hijo ha tenido alguna vez una reacción alérgica. Una reacción alérgica puede incluir una erupción cutánea, picor o dificultad respiratoria;
- si su hijo tiene psoriasis (una enfermedad de la piel que produce placas rojas y secas de piel endurecida), porque este medicamento puede empeorar los síntomas de esta enfermedad;
- si su hijo tiene diabetes: en este caso se debe aumentar la frecuencia de monitorización de la glucosa sanguínea de su hijo.
- si su hijo tiene síndrome PHACE (un trastorno que combina hemangioma y malformaciones vasculares que pueden afectar a los vasos sanguíneos cerebrales), porque este medicamento puede aumentar el riesgo de ictus cerebral.

3. Uso apropiado de PROPRANOLOL CASSARÁ / PROPRANOLOL CLORHIDRATO solución oral

El tratamiento de su hijo ha sido indicado e iniciado por un médico que tiene experiencia en el diagnóstico, el tratamiento y el manejo del hemangioma infantil. Siga exactamente las instrucciones de administración a su hijo de este medicamento. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Nunca modifique usted mismo la dosis que está administrando a su hijo. Todos los incrementos de dosis y todos los ajustes por el peso de su hijo los debe realizar su médico.

Dosis

- La dosis se basa en el peso del niño.

- La dosis inicial es de 1 mg/kg/día, que se debe administrar en dos dosis separadas (de 0,5 mg/kg, una por la mañana y otra a última hora de la tarde), con un intervalo mínimo de 9 horas entre las dos dosis.
- La dosis recomendada es de 3 mg/kg/día, administrada en dos dosis separadas de 1,5 mg/kg, y a la que se llega gradualmente con incrementos semanales bajo supervisión médica 1 mg/kg/día la primera semana, después 2 mg/kg/día la segunda semana, y después 3 mg/kg/día hasta el final del tratamiento).

Cada ml contiene 4,28 mg de propranolol clorhidrato, equivalente a 3,75 mg/ml de propranolol.

Cómo administrar PROPRANOLOL CASSARÁ a su hijo:

- El medicamento se debe administrar durante la alimentación del niño o inmediatamente después de la misma.
- La dosis siempre se debe medir con la jeringa que se suministra con el frasco.
- Administre PROPRANOLOL CASSARÁ directamente en la boca de su hijo utilizando la jeringa para uso oral que se incluye con el frasco. Cuando sea necesario, puede diluir el producto en una pequeña cantidad de leche infantil o de jugo de manzana y/o de naranja adaptado para la edad del niño, y administrarlo a su hijo en un biberón. No mezcle el medicamento con un biberón lleno de leche o jugo.
Para niños de hasta 5 kg de peso, puede mezclar la dosis con una cucharadita de leche infantil (aproximadamente 5 ml). Para niños de más de 5 kg de peso se puede mezclar la dosis con una cucharada de leche infantil o jugo de fruta (aproximadamente 15 ml).
Utilice la mezcla en las 2 horas siguientes a su preparación.
- Alimente con frecuencia a su hijo para evitar el ayuno prolongado
- Si su hijo no come, o si vomita, se recomienda omitir la dosis.
- Si su hijo vomita una dosis, o si no está segura/o de que haya recibido todo el medicamento, no le administre otra dosis, simplemente espere hasta la siguiente dosis programada.
- Una misma persona debe administrar PROPRANOLOL CASSARÁ y la alimentación del niño a fin de evitar el riesgo de hipoglucemia. Si participan personas diferentes, es esencial una buena comunicación para garantizar la seguridad de su hijo.

Instrucciones de uso:

Paso 1: Extraiga del estuche los diferentes elementos

El estuche contiene los siguientes **elementos** que necesitará para administrar el medicamento:

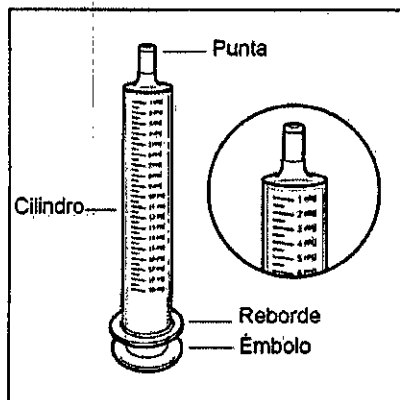
- El frasco conteniendo la solución oral de propranolol.
- La jeringa con adaptador para uso oral dosificadora en mg que se incluye con este medicamento.

Extraer del estuche el frasco y la jeringa para uso oral, y saque la jeringa de la bolsa de plástico.

Paso 2: Compruebe la dosis

Compruebe la dosis de PROPRANOLOL CASSARÁ en miligramos (mg) tal y como la ha recetado su médico.

Localice este número en la jeringa para uso oral.



Paso 3. Abra el frasco

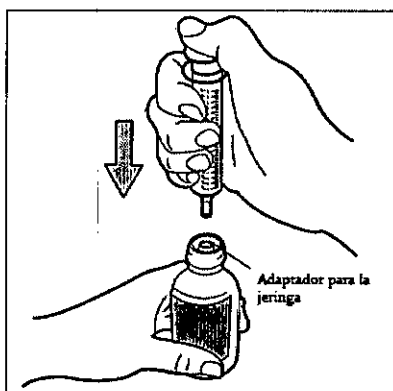
No agite el frasco antes de su uso.

Paso 4. Introduzca la jeringa

Introduzca para el primer uso el adaptador en la boca del frasco y luego la punta de la jeringa para uso oral en el adaptador ya colocado en el frasco en posición vertical, y empuje el émbolo en todo su recorrido.

No extraiga el adaptador para la jeringa de la boca del frasco

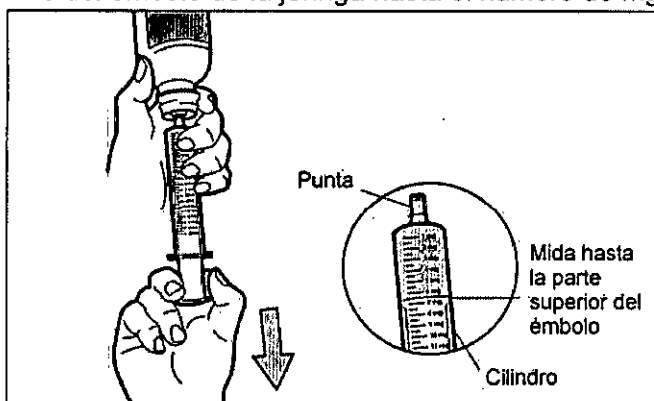
Utilice sólo la jeringa para uso oral que se suministra con el medicamento para medir y administrar la dosis. No utilice una cuchara ni ningún otro dispositivo dispensador.



Paso 5: Extraiga la dosis

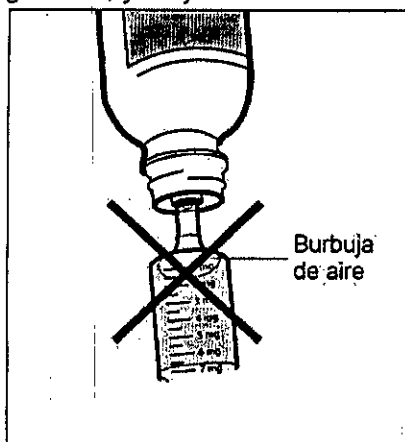
Con la jeringa para uso oral colocada, gire el frasco para ponerlo boca abajo.

Tire del émbolo de la jeringa hasta el número de mg que necesita.

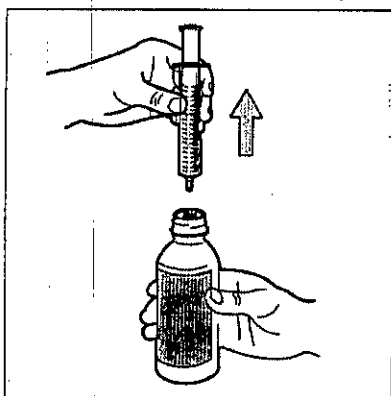


Paso 6: Compruebe la ausencia de burbujas de aire

Si ve burbujas de aire en la jeringa, sujete la jeringa verticalmente, empuje el émbolo hacia arriba lo suficiente para expulsar por completo todas las burbujas de aire grandes, y reajústelo hasta la dosis prescrita por el médico.

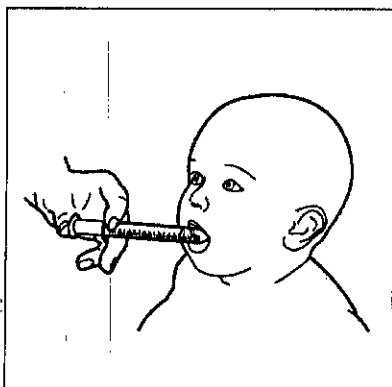
**Paso 7. Extraiga la jeringa**

Gire el frasco para ponerlo en posición vertical, y separe del frasco toda la jeringa. Tenga cuidado de no empujar el émbolo durante este paso.

**Paso 8. Cierre el frasco****Paso 9. Administre PROPRANOLOL CASSARÁ a su hijo**

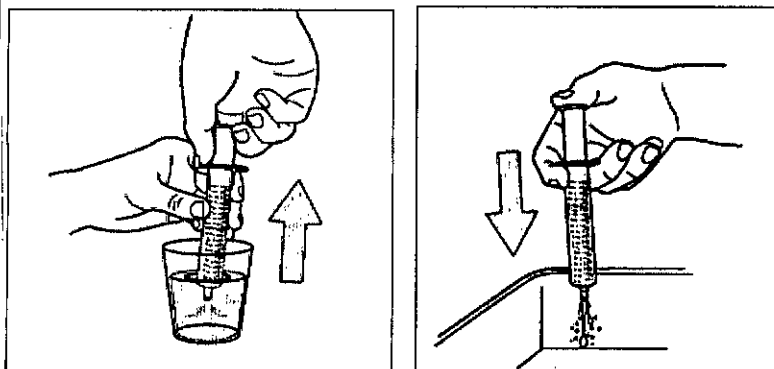
Introduzca la jeringa en la boca de su hijo y apóyela en la parte interna de la mejilla. Expulse lentamente PROPRANOLOL CASSARÁ desde la jeringa directamente en la boca de su hijo.

No acueste al niño inmediatamente después de administrarle el medicamento.



Paso 10: Limpie la jeringa.

- Una vez administrada la dosis a su hijo, limpie la jeringa:
No desmonte la jeringa. Lave la jeringa vacía en un vaso de agua limpia después de cada uso, de la siguiente manera:
 - 1- Tome un vaso de agua limpia
 - 2- Tire del émbolo hasta el extremo
 - 3- Tire el agua en el pileta .
 - 4- Repita este proceso 3 veces.



No utilice ningún producto con jabón o alcohol para limpiarla. Seque el exterior con un paño.

No introduzca la jeringa en un esterilizador ni en un lavaplatos.

Guarde el frasco y la jeringa juntos en el estuche hasta el siguiente uso, en un lugar seguro en el que el niño no lo pueda ver o al que no pueda llegar. Tire la jeringa cuando se haya acabado el frasco.

4. EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Después de la administración de propranolol solución oral, se deben buscar importantes signos de alarma de posibles efectos adversos como presión arterial baja, frecuencia cardíaca baja, concentración de azúcar en sangre baja o broncoespasmo.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- bronquitis (inflamación de los bronquios),
- trastornos del sueño (insomnio, sueño de mala calidad y dificultad para despertarse),
- diarrea y vómitos.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- broncoespasmo (dificultad respiratoria),
- bronquiolitis (inflamación de bronquios pequeños con dificultad respiratoria y silbidos en el pecho, asociada a tos y fiebre),
- disminución de la presión arterial,
- disminución del apetito,
- agitación, pesadillas, irritabilidad,
- extremidades frías,
- estreñimiento, dolor abdominal,
- eritema (enrojecimiento cutáneo).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- trastornos de conducción o de ritmo cardíaco (latidos cardíacos lentos o irregulares),
- urticaria (reacción alérgica de la piel), alopecia (pérdida de cabello),
- disminución de la concentración de azúcar en sangre,
- reducción del número de leucocitos (células de la serie blanca en la sangre).

La frecuencia de los siguientes efectos adversos es desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- convulsiones (crisis) relacionadas con la hipoglucemia (concentración anormalmente baja de glucosa en sangre),
- bradicardia (frecuencia cardíaca anormalmente baja),
- presión arterial baja,
- cifras muy bajas de leucocitos (células de la serie blanca en la sangre) que luchan contra las infecciones,
- problemas circulatorios que hacen que los dedos de los pies y de las manos estén entumecidos y pálidos,
- elevación de la concentración de potasio en sangre.

5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Signos importantes que se deben buscar después de la administración de este medicamento:

Riesgo de hipotensión y bradicardia (frecuencia cardíaca lenta)

El propranolol puede reducir la presión arterial (hipotensión) y la frecuencia cardíaca (bradicardia).

Por este motivo, su hijo debe ser sometido a una estrecha monitorización clínica y de la frecuencia cardíaca durante 2 horas después de la primera toma y después de un aumento de la dosis.

Posteriormente, durante el tratamiento su médico le realizará exploraciones clínicas periódicas a su hijo.

Llame inmediatamente a su médico si su hijo tiene cualquier signo como fatiga, sensación de frío, palidez, coloración azulada de la piel o desvanecimiento mientras toma este medicamento

Riesgos de hipoglucemia

Este medicamento puede enmascarar los signos de alarma de la hipoglucemia (también conocida como concentración baja de azúcar en sangre), especialmente si el niño está en ayunas, si tiene vómitos o en caso de sobredosis. Estos signos pueden ser:

- Leves: palidez, cansancio, sudoración, temblor, palpitaciones, ansiedad, hambre, dificultad para levantarse.
- Graves: somnolencia excesiva, dificultad para responder, problemas para alimentarlo, disminución de la temperatura corporal, convulsiones (crisis), pausas breves en la respiración, pérdida de la conciencia.

Para evitar los riesgos de hipoglucemia, debe alimentar con frecuencia a su hijo durante el tratamiento. Si su hijo no come, si presenta otra enfermedad o si vomita, se recomienda omitir la dosis. NO ADMINISTRE PROPRANOLOL CASSARÁ A SU HIJO HASTA QUE SE HAYA ALIMENTADO CORRECTAMENTE.

Si su hijo tiene algún signo de hipoglucemia mientras toma este medicamento, si es posible adminístrele un líquido oral que contenga azúcar y, si persisten los síntomas, llame rápidamente a su médico o vaya directamente al hospital.

Riesgos de broncoespasmo

Interrumpa el tratamiento y contacte inmediatamente con su médico si después de administrar este medicamento a su hijo observa los siguientes síntomas indicativos de broncoespasmo (restricción transitoria de los conductos bronquiales que produce dificultad respiratoria): tos, respiración rápida o difícil o silbidos, asociados o no a piel de color azulado.

Riesgo de hiperpotasemia

El propranolol puede aumentar la concentración sanguínea de potasio (hiperpotasemia) en caso de hemangioma ulcerado grande. En esta situación se debe medir la concentración sanguínea de potasio de su hijo.

Si a su hijo se le va a administrar anestesia general

Informe a su médico de que su hijo está tomando propranolol. Esto se debe a que su hijo puede tener la presión arterial baja si se le administran determinados anestésicos mientras toma este medicamento (ver "Uso de PROPRANOLOL CASSARÁ con otros medicamentos"). Podría ser necesario interrumpir la toma de este medicamento al menos 48 horas antes de la anestesia.

Si está amamantando a su hijo

- Informe a su médico antes de administrar este medicamento.
- No administre este medicamento a su hijo si usted está tomando medicamentos que no se deben utilizar con propranolol (ver "Uso de PROPRANOLOL CASSARÁ con otros medicamentos").

Uso con otros medicamentos

- Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está administrando, ha administrado recientemente o podría tener que administrar cualquier otro medicamento a su hijo. Esto se debe a que el propranolol puede modificar la forma en la que actúan otros medicamentos, y algunos medicamentos pueden influir en la forma en la que actúa el propranolol.

- Además, si está dando de amamantar a su hijo, es importante que informe a su médico, farmacéutico o enfermero de los medicamentos que está tomando usted, porque pueden pasar a la leche materna e interferir con el tratamiento de su hijo. Su médico le aconsejará si es necesario interrumpir la lactancia materna o no.

En particular, en caso de que esté dando de amamantar a su hijo, informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo está tomando:

- medicamentos para la diabetes;
- medicamentos para problemas del corazón y de los vasos sanguíneos, como latidos cardíacos irregulares, dolor en el pecho o angina, presión arterial elevada o insuficiencia cardíaca;
- medicamentos para tratar la ansiedad y la depresión, además de problemas más graves de salud mental, y la epilepsia;
- medicamentos para tratar la tuberculosis;
- medicamentos para tratar el dolor y la inflamación;
- medicamentos utilizados para reducir las grasas en la sangre;
- medicamentos utilizados para la anestesia.

Si tiene cualquier otra pregunta, consulte con su médico.

Si olvidó administrar PROPRANOLOL CASSARÁ a su hijo

No administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Continúe el tratamiento con la frecuencia habitual. Una dosis por la mañana y otra a última hora de la tarde.

Si administra a su hijo más PROPRANOLOL CASSARÁ del que debe

Si ha administrado a su hijo más PROPRANOLOL CASSARÁ del que debe acudir al médico inmediatamente o concurra al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/658-7777

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico .

6. PRESENTACIONES

Envases conteniendo 50 y 100 ml acompañados de una jeringa dosificadora.

7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No congelar.

Conservar el frasco y la jeringa juntos en el estuche entre cada uso.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV – Cdad. de Buenos Aires

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

Fecha de actualización del Prospecto: / / .



GUNTERBERG Giselda Anita Isabel
CUIL 27932769048



Laboratorio Pablo Cassara S.R.L.
CUIT 30525858274
Direccion de Operaciones



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

PROPRANOLOL CASSARÁ
PROPRANOLOL CLORHIDRATO
 Solución oral

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:**Cada mililitro contiene:**

<i>Componente</i>	<i>Cantidad</i>
PROPRANOLOL CLORHIDRATO (equivalentes a 3,75 mg de propranolol base)	4,28 mg
SACARINA SÓDICA	2,50 mg
BENZOATO DE SODIO	0,60 mg
ÁCIDO CÍTRICO C.S	pH
ESENCIA DE FRUTILLA	0,00026 mg
ESENCIA DE VAINILLA	0,00025 mg
AGUA PURIFICADA C.S.P.	1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente betabloqueante, no selectivo.
 Código ATC: C07AA05

INDICACIONES:

PROPRANOLOL CASSARÁ / PROPRANOLOL CLORHIDRATO solución oral está indicado para el tratamiento del hemangioma infantil proliferativo que precisa tratamiento sistémico:

- Hemangioma potencialmente mortal o que pone en peligro la capacidad funcional.
- Hemangioma ulcerado con dolor y/o ausencia de respuesta a las medidas básicas de cuidado de heridas.
- Hemangioma con riesgo de cicatrices permanentes o desfiguración.

Se debe iniciar el tratamiento en lactantes de 5 semanas a 5 meses de edad .

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**MECANISMO DE ACCIÓN:**

Los posibles mecanismos de acción del propranolol en el hemangioma infantil proliferativo descritos en la literatura podrían incluir diversos mecanismos, todos ellos muy relacionados:

- Efecto hemodinámico local (vasoconstricción, que es una consecuencia clásica del bloqueo beta adrenérgico, con disminución de la perfusión de la lesión del hemangioma infantil).
- Efecto antiangiógeno (disminución de la proliferación de las células endoteliales vasculares, reducción de la neovascularización y la formación de túbulos vasculares, reducción de la secreción de metaloproteínasa 9 de matriz).
- Efecto activador de la apoptosis de las células endoteliales capilares
- Reducción de las vías de transducción de señales tanto de VEGF como de bFGF, y de la consiguiente angiogenia/proliferación.

EFFECTOS FARMACODINÁMICOS:

El propranolol es un betabloqueante que se caracteriza por tres propiedades farmacológicas:

- Ausencia de actividad bloqueante beta-1 cardiosselectiva.
- Efecto antiarrítmico.
- Ausencia de actividad agonista parcial (o actividad simpaticomimética intrínseca).

FARMACOCINÉTICA:**Absorción y distribución:**

El propranolol se absorbe casi por completo después de la administración oral. Sin embargo, experimenta un extenso metabolismo de primer paso hepático, y en promedio tan sólo aproximadamente el 25% de propranolol llega a la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen aproximadamente 1-4 horas después de una dosis oral. La administración de alimentos ricos en proteínas aumenta la biodisponibilidad del propranolol en aproximadamente el 50%, sin modificar el tiempo hasta la concentración máxima.

El propranolol es un sustrato del transportador intestinal glicoproteína P (gp-P). Sin embargo, se ha visto que la gp-P no influye en la absorción intestinal del propranolol en el intervalo de dosis terapéutico habitual.

Aproximadamente el 90% del propranolol circulante está unido a proteínas plasmáticas (albúmina y glicoproteína ácida alfa1). El volumen de distribución del propranolol es de aproximadamente 4 L/kg.

El propranolol atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta, y pasa a la leche materna.

Biotransformación y eliminación:

El propranolol se metaboliza por tres vías principales: hidroxilación aromática (principalmente 4-hidroxilación), N-desalquilación seguida por oxidación adicional de las cadenas laterales, y glucuronidación directa. Las contribuciones porcentuales de estas vías al metabolismo total son el 42%, el 41% y el 17%, respectivamente, aunque hay mucha variabilidad de unas personas a otras. Los cuatro metabolitos finales principales son glucurónido de propranolol, ácido naftiloxiláctico y ácido glucurónido, y conjugados sulfatados de 4-hidroxiopropranolol. En estudios *in vitro* se ha visto que participan en el metabolismo del propranolol CYP2D6 (hidroxilación aromática), CYP1A2 (oxidación de cadenas) y en menor medida CYP2C19. En personas sanas no se observaron diferencias entre los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos para CYP2D6 en relación con el aclaramiento oral y la vida media de eliminación.

La vida media plasmática del propranolol varía desde 3 hasta 6 horas. Menos del 1% de una dosis se excreta como fármaco sin modificar en la orina.

Población pediátrica

Se ha investigado la farmacocinética de dosis repetidas de propranolol solución oral administrado a una dosis de 3 mg/kg/día en 2 tomas en 19 lactantes de 35 a 150 días de edad al comienzo del tratamiento. La evaluación farmacocinética se realizó en estado de equilibrio, después de 1 ó 3 meses de tratamiento.

El propranolol se absorbió rápidamente, y la concentración plasmática máxima en general se produjo 2 horas después de la administración, con un valor medio de aproximadamente 79 ng/ml, independientemente de la edad del lactante.

El aclaramiento oral aparente medio fue de 2,71 L/h/kg en lactantes de 65-120 días, y 3,27 L/h/kg en lactantes de 181-240 días de edad. Una vez corregidos por el peso corporal, los principales parámetros farmacocinéticos del propranolol (como el aclaramiento plasmático) determinados en lactantes fueron similares a los que se han descrito para adultos en la literatura médica.

Se cuantificó el metabolito 4-hidroxiopropranolol, y su exposición plasmática supuso menos del 7% de la exposición del fármaco original.

Durante este estudio farmacocinético de lactantes con hemangioma que ponía en peligro la capacidad funcional, hemangioma en determinadas localizaciones anatómicas que a menudo dejan cicatrices permanentes o deformidades, hemangioma facial grande, hemangioma de

menor tamaño en áreas expuestas, hemangioma ulcerado grande y hemangioma pedunculado, también se estudió la eficacia como criterio de evaluación secundario. El tratamiento con propranolol produjo una mejoría rápida (en los primeros 7-14 días) en todos los pacientes, y se observó resolución del hemangioma que precisaba tratamiento en el 36,4% de los pacientes a los 3 meses.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con PROPRANOLOL CASSARÁ / PROPRANOLOL CLORHIDRATO solución oral debe ser iniciado por un médico experimentado en el diagnóstico, tratamiento y manejo clínico del hemangioma infantil, en un contexto clínico controlado en el que se disponga de medios adecuados para el manejo de las reacciones adversas, incluidas aquellas que precisen medidas urgentes.

Posología

La posología se expresa como propranolol base.

La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg/día, administrada en dos dosis separadas de 0,5 mg/kg. Se recomienda aumentar la dosis hasta la dosis terapéutica bajo supervisión médica como sigue: 1 mg/kg/día durante 1 semana, después 2 mg/kg/día durante 1 semana, y después 3 mg/kg/día como dosis de mantenimiento.

La dosis terapéutica es de 3 mg/kg/día, que se debe administrar en 2 dosis separadas de 1,5 mg/kg, una por la mañana y otra a última hora de la tarde, con un intervalo mínimo de 9 horas entre las dos dosis.

Cada ml de solución oral contiene 4,28 mg de propranolol clorhidrato, equivalentes a 3,75 mg de propranolol base.

El medicamento se debe ingerir durante la alimentación del niño o inmediatamente después de la misma.

Si el niño no come, o si vomita, se recomienda omitir la dosis.

En caso de que el niño escupa una dosis o no tome todo el medicamento, no se debe dar otra dosis antes de la siguiente dosis programada.

Durante la fase inicial de ajuste de dosis, cada uno de los incrementos de dosis debe ser manejado y supervisado por un médico en las mismas condiciones que la administración de la dosis inicial.

Después de la fase inicial de ajuste de dosis, el médico volverá a ajustar la dosis de acuerdo con los cambios en el peso del niño.

Se debe realizar el seguimiento clínico del niño, y el reajuste de dosis, al menos cada mes.

Poblaciones específicas

En ausencia de datos de eficacia clínica y seguridad, no se debe utilizar propranolol en niños menores de 5 semanas.

No hay datos de eficacia clínica y de seguridad en los estudios clínicos realizados con propranolol que permitan recomendar su inicio en niños de más de 5 meses de edad.

Lactantes con insuficiencia hepática o renal

En ausencia de datos, no se recomienda la administración del producto a lactantes con insuficiencia hepática o renal.

Duración del tratamiento

PROPRANOLOL CASSARÁ / PROPRANOLOL CLORHIDRATO solución oral se debe administrar durante un período de 6 meses.

La suspensión del tratamiento no precisa una disminución progresiva de la dosis.

En la minoría de los pacientes que presentan una recaída de los síntomas después de la suspensión del tratamiento, el tratamiento puede reiniciarse en las mismas condiciones, obteniendo una respuesta satisfactoria.

Forma de administración

Para uso oral.

PROPRANOLOL CASSARÁ / PROPRANOLOL CLORHIDRATO solución oral se debe administrar durante la alimentación del niño o inmediatamente después de la misma, para evitar

el riesgo de hipoglucemia. Se debe administrar directamente en la boca del niño utilizando la jeringa para uso oral dosificadora, que se suministra con el frasco de la solución oral.

No se debe agitar el frasco antes de su uso.

Cuando sea necesario, el medicamento puede diluirse en una pequeña cantidad de leche infantil, de zumo de manzana y/o de naranja adaptado para la edad del paciente. No poner el medicamento en el biberón lleno.

Para niños de hasta 5 Kg de peso, se puede mezclar la dosis con una cucharadita de leche infantil (aproximadamente 5 ml). Para niños de más de 5 kg de peso se puede mezclar la dosis con una cucharada de leche infantil o zumo de fruta, (aproximadamente 15 ml) administrada en el biberón. La mezcla se debe utilizar en las 2 horas siguientes.

Una misma persona debe administrar PROPRANOLOL CASSARÁ / PROPRANOLOL CLORHIDRATO solución oral y la alimentación al niño a fin de evitar el riesgo de hipoglucemia. Si participan personas diferentes, es esencial una buena comunicación para garantizar la seguridad del niño.

Instrucciones de uso:

Paso 1: Extraiga del estuche los diferentes elementos

El estuche contiene los siguientes elementos que necesitará para administrar el medicamento:

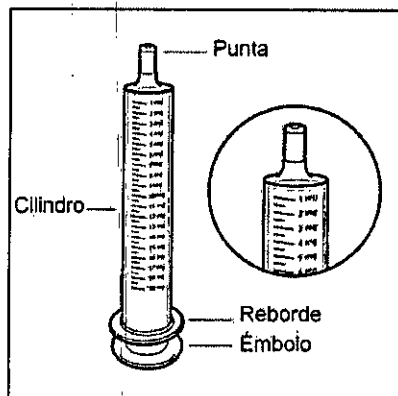
- El frasco conteniendo la solución oral de propranolol.
- La jeringa con adaptador para uso oral dosificadora en mg que se incluye con este medicamento.

Extraer del estuche el frasco y la jeringa para uso oral, y saque la jeringa de la bolsa de plástico.

Paso 2: Compruebe la dosis

Compruebe la dosis de PROPRANOLOL CASSARÁ en miligramos (mg) tal y como la ha recetado su médico.

Localice este número en la jeringa para uso oral.



Paso 3. Abra el frasco

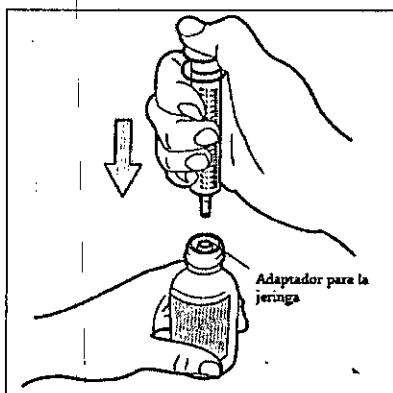
No agite el frasco antes de su uso.

Paso 4. Introduzca la jeringa

Introduzca para el primer uso el adaptador en la boca del frasco y luego la punta de la jeringa para uso oral en el adaptador ya colocado en el frasco en posición vertical, y empuje el émbolo en todo su recorrido.

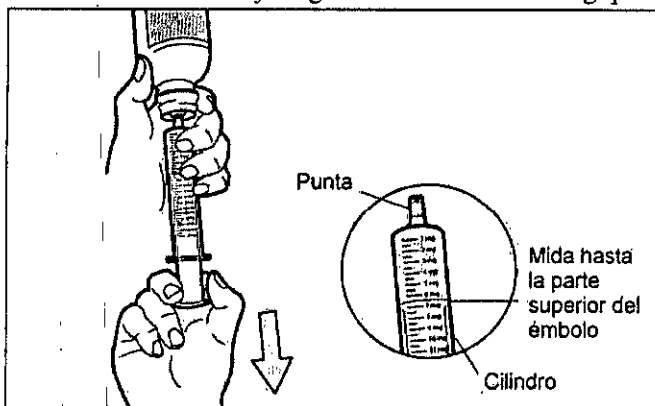
No extraiga el adaptador para la jeringa de la boca del frasco

Utilice sólo la jeringa para uso oral que se suministra con el medicamento para medir y administrar la dosis. No utilice una cuchara ni ningún otro dispositivo dispensador.



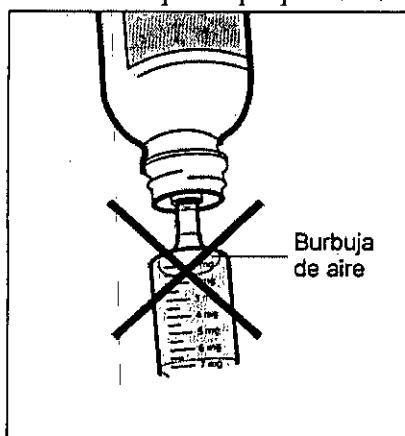
Paso 5: Extraiga la dosis

Con la jeringa para uso oral colocada, gire el frasco para ponerlo boca abajo. Tire del émbolo de la jeringa hasta el número de mg que necesita.



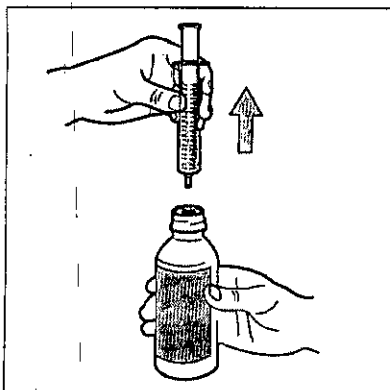
Paso 6: Compruebe la ausencia de burbujas de aire

Si ve burbujas de aire en la jeringa, sujete la jeringa verticalmente, empuje el émbolo hacia arriba lo suficiente para expulsar por completo todas las burbujas de aire grandes, y reajústelo hasta la dosis prescrita por el médico.



Paso 7. Extraiga la jeringa

Gire el frasco para ponerlo en posición vertical, y separe del frasco toda la jeringa. Tenga cuidado de no empujar el émbolo durante este paso.



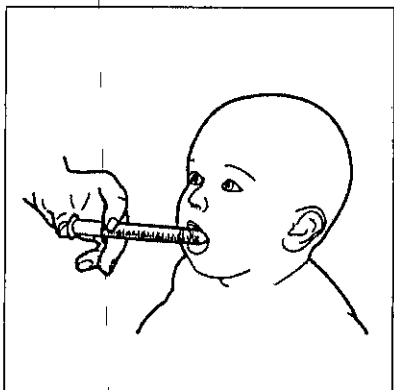
Paso 8. Cierre el frasco

Paso 9. Administre PROPRANOLOL CASSARÁ a su hijo

Introduzca la jeringa en la boca de su hijo y apóyela en la parte interna de la mejilla.

Expulse lentamente PROPRANOLOL CASSARÁ desde la jeringa directamente en la boca de su hijo.

No acueste al niño inmediatamente después de administrarle el medicamento.

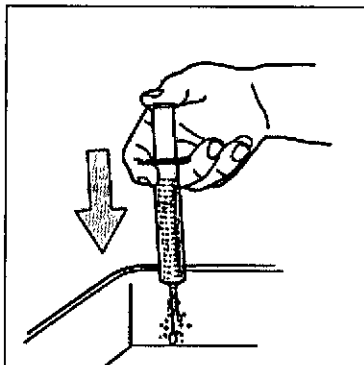
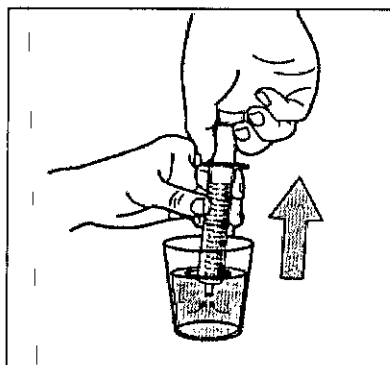


Paso 10: Limpie la jeringa.

- Una vez administrada la dosis a su hijo, limpie la jeringa:

No desmonte la jeringa. Lave la jeringa vacía en un vaso de agua limpia después de cada uso, de la siguiente manera:

- 1- Tome un vaso de agua limpia
- 2- Tire del émbolo hasta el extremo
- 3- Tire el agua en el piletá .
- 4- Repita este proceso 3 veces.



No utilice ningún producto con jabón o alcohol para limpiarla. Seque el exterior con un paño.
No introduzca la jeringa en un esterilizador ni en un lavaplatos.

Guarde el frasco y la jeringa juntos en el estuche hasta el siguiente uso, en un lugar seguro en el que el niño no lo pueda ver o al que no pueda llegar. Tire la jeringa cuando se haya acabado el frasco.

CONTRAINDICACIONES :

- Lactantes prematuros, en los que no se haya alcanzado la edad corregida de 5 semanas (la edad corregida se calcula restando el número de semanas de prematuridad de la edad real).
- Lactantes alimentados con lactancia materna, si la madre está recibiendo fármacos contraindicados con propranolol.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Asma o antecedentes de broncoespasmo.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.
- Enfermedad del nódulo sinusal (incluyendo bloqueo sinoauricular).
- Bradicardia por debajo de los siguientes límites:

Edad	0-3 meses	3-6 meses	6-12 meses
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	100	90	80

- Presión arterial baja por debajo de los siguientes límites:

Edad	0-3 meses	3-6 meses	6-12 meses
Presión arterial (mmHg)	65/45	70/50	80/55

- Shock cardiogénico.
- Insuficiencia cardíaca no controlada con medicación.
- Angina de Prinzmetal.
- Trastornos circulatorios arteriales periféricos graves (fenómeno de Raynaud).
- Lactantes propensos a hipoglucemia.
- Feocromocitoma.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS :

Antes de iniciar el tratamiento con propranolol se debe realizar una revisión para detectar riesgos asociados al uso de propranolol. Se debe realizar un análisis de la historia clínica y una exploración clínica completa que incluya la frecuencia cardíaca y la auscultación cardíaca y pulmonar.

En caso de sospecha de alteración cardíaca, se debe solicitar el consejo de un especialista antes de iniciar el tratamiento, para determinar cualquier contraindicación del paciente.

En caso de alteración broncopulmonar aguda, se debe posponer el inicio del tratamiento.

Trastornos cardiovasculares

El propranolol, debido a su acción farmacológica, puede producir o empeorar la bradicardia y las alteraciones de la presión arterial. Se debe diagnosticar bradicardia si la frecuencia cardíaca disminuye en más de 30 lpm respecto al valor inicial. La bradicardia se define por debajo de los siguientes límites:

Edad	0-3 meses	3-6 meses	6-12 meses
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	100	90	80

Después de la primera toma, y de cada uno de los incrementos de dosis, se debe realizar una exploración clínica, que incluya la presión arterial y la frecuencia cardíaca, al menos cada hora, durante al menos 2 horas. En caso de bradicardia sintomática o de bradicardia menor de 80 lpm se debe solicitar inmediatamente el consejo de un especialista.

En caso de bradicardia o de hipotensión grave y/o sintomática que se produzca en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el tratamiento y se debe solicitar el consejo de un especialista.

Hipoglucemia

El propranolol impide que se produzca la respuesta de las catecolaminas endógenas para corregir la hipoglucemia. Enmascara los signos de alerta adrenérgicos de la hipoglucemia, particularmente la taquicardia, los temblores, la ansiedad y el hambre. Puede agravar la hipoglucemia en niños, especialmente en caso de ayunas, vómitos o sobredosis.

Estos episodios hipoglucémicos asociados a la ingesta de propranolol se pueden manifestar excepcionalmente en forma de convulsiones y/o de coma.

Si se producen signos clínicos de hipoglucemia, es necesario hacer que el niño beba una solución líquida azucarada y suspender temporalmente el tratamiento. Hace falta un seguimiento adecuado del niño hasta que desaparezcan los síntomas.

En niños con diabetes se debe aumentar el seguimiento de la glucemia.

Trastornos respiratorios

En caso de infección respiratoria inferior asociada a disnea y sibilancias, se debe suspender temporalmente el tratamiento. Se pueden administrar agonistas beta2 y corticosteroides inhalados. Se puede considerar volver a administrar propranolol cuando el niño se haya recuperado por completo; en caso de recurrencia se debe suspender permanentemente el tratamiento.

En caso de broncoespasmo aislado, se debe suspender permanentemente el tratamiento.

Insuficiencia cardíaca:

La estimulación simpática puede ser un componente vital que mantenga la función circulatoria en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, y su inhibición con betabloqueantes puede precipitar una insuficiencia más grave.

Síndrome PHACE

Los datos disponibles sobre la seguridad del propranolol en el síndrome PHACE son muy limitados.

El propranolol puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con síndrome PHACE con malformaciones cerebrovasculares graves porque reduce la presión arterial y atenúa el flujo sanguíneo a través de vasos sanguíneos ocluidos, estrechos o estenóticos.

Los niños que presentan un hemangioma infantil facial grande deben ser sometidos a un reconocimiento exhaustivo para detectar una posible arteriopatía asociada al síndrome PHACE, realizando una angiografía por resonancia magnética de cabeza y cuello y un estudio de imagen cardíaca que incluya el cayado aórtico, antes de considerar su tratamiento con propranolol.

Se debe solicitar el consejo de un especialista.

Lactancia materna:

El propranolol pasa a la leche materna, por lo que las madres que reciben tratamiento con propranolol y están amamantando a su hijo deben informar de ello a su médico.

Insuficiencia hepática o renal

El propranolol se metaboliza en el hígado y se excreta por los riñones. En ausencia de datos en niños, no se recomienda el uso de propranolol en caso de insuficiencia renal o hepática.

Hipersensibilidad

En pacientes que tengan probabilidad de experimentar una reacción anafiláctica grave, independientemente de su origen, y particularmente con medios de contraste yodados, el tratamiento con betabloqueantes puede producir empeoramiento de la reacción y resistencia al tratamiento con adrenalina a dosis normales.

Anestesia general

Los betabloqueantes producen una atenuación de la taquicardia refleja y un aumento del riesgo de hipotensión. Es necesario alertar al anestesiólogo sobre el hecho de que el paciente está siendo tratado con betabloqueantes.

Cuando se programa cirugía en un paciente, se debe suspender el tratamiento con betabloqueantes al menos 48 horas antes de la intervención.

Hiperpotasemia

Se han descrito casos de hiperpotasemia en pacientes con hemangioma ulcerado grande. En estos pacientes se debe realizar una monitorización de los electrolitos.

Psoriasis

Se ha descrito empeoramiento de la enfermedad con betabloqueantes en pacientes que sufrían psoriasis. Por lo tanto, se debe evaluar detenidamente la necesidad de tratamiento.

Poblaciones específicas

En ausencia de datos de eficacia clínica y seguridad, no se debe utilizar propranolol solución oral en niños menores de 5 semanas.

No hay datos de eficacia clínica y de seguridad en los estudios clínicos realizados con propranolol solución oral que permitan recomendar su inicio en niños de más de 5 meses de edad.

Lactantes con insuficiencia hepática o renal

En ausencia de datos, no se recomienda la administración del producto a lactantes con insuficiencia hepática o renal.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En ausencia de estudios específicos en niños, las interacciones medicamentosas con el propranolol son las que se conocen en adultos. Ante cualquier combinación se deben considerar las dos situaciones siguientes (que no son mutuamente excluyentes):

-Lactantes que reciben cualquier otro medicamento, sobre todo los que se mencionan a continuación.

-Lactantes alimentados con lactancia materna por madres que toman cualquier otro medicamento, sobre todo los que se mencionan a continuación. En este caso se debe discutir la necesidad de interrumpir la lactancia materna.

Se debe realizar una estrecha vigilancia clínica de cualquier alteración de la tolerancia al propranolol.

No se recomienda el uso concomitante con bloqueantes de los canales de calcio inductores de bradicardia (diltiazem, verapamilo, bepridil). La administración simultánea con propranolol puede producir alteraciones del automatismo (bradicardia extrema, parada sinusal), alteraciones en la conducción sinoauricular y auriculoventricular, e incremento del riesgo de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado [*torsades de pointes*]), además de insuficiencia cardíaca.

Esta combinación sólo se debe administrar con una supervisión clínica estrecha y un ECG, particularmente al comienzo del tratamiento.

Interacciones que precisan precaución

Medicamentos cardiovasculares

Antiarrítmicos

- La propafenona tiene propiedades inotrópicas negativas y betabloqueantes que pueden ser aditivas a las del propranolol, a pesar de un estudio tranquilizador en voluntarios sanos.

- El metabolismo del propranolol se reduce por la administración simultánea de quinidina, lo que da lugar a un aumento de 2-3 veces de su concentración sanguínea y a mayores grados de beta bloqueo clínico.

- La amiodarona es un antiarrítmico con propiedades cronotrópicas negativas que pueden ser aditivas a las que se observan con los betabloqueantes, como el propranolol. Se espera que se produzcan trastornos del automatismo y de la conducción por la supresión de los mecanismos compensadores simpáticos.

- El metabolismo de la lidocaína se inhibe por la administración simultánea de propranolol, lo que da lugar a un aumento de la concentración de lidocaína del 25%. Se ha descrito toxicidad de la lidocaína (reacciones adversas neurológicas y cardíacas) después de la administración simultánea de propranolol.

Glucósidos digitálicos

Tanto los glucósidos digitálicos como los betabloqueantes ralentizan la conducción auriculoventricular y reducen la frecuencia cardíaca. Su uso simultáneo puede aumentar el riesgo de bradicardia.

Dihidropiridinas

Se debe tener precaución cuando pacientes tratados con un betabloqueante reciben una dihidropiridina.

Ambos fármacos pueden inducir hipotensión y/o insuficiencia cardíaca en pacientes cuya función cardíaca esté controlada parcialmente, por los efectos inotrópicos aditivos. Su uso simultáneo puede reducir la respuesta simpática refleja que se produce cuando hay vasodilatación distal excesiva.

Antihipertensivos (inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos, alfabloqueantes para cualquier indicación, antihipertensivos de acción central, reserpina, etc.)

Cuando se combinan con betabloqueantes, los fármacos que reducen la presión arterial pueden producir o empeorar la hipotensión, notablemente la hipotensión ortostática. En relación con los *antihipertensivos de acción central*, los betabloqueantes pueden empeorar la hipertensión de rebote que puede producirse después de la suspensión brusca de la clonidina, y el propranolol se debe retirar varios días antes de suspender la clonidina.

Medicamentos no cardiovasculares

Corticoesteroides

Los pacientes con hemangioma infantil pueden tener un incremento del riesgo si han recibido o reciben concomitantemente tratamiento con corticoesteroides, ya que la supresión suprarrenal puede dar lugar a pérdida de la respuesta contrarreguladora del cortisol, con aumento del riesgo de hipoglucemia. Esto también se aplica a los niños que son alimentados con lactancia materna por madres tratadas con corticoesteroides, en caso de dosis elevadas o tratamiento prolongado.

Antiinflamatorios no esteroideos

Se ha notificado que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) atenúan el efecto antihipertensivo de los fármacos bloqueantes de los receptores betaadrenérgicos.

Fármacos inductores de hipotensión ortostática

Los fármacos que inducen hipotensión postural (derivados de nitratos, inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, agonistas dopaminérgicos, levodopa, amifostina, baclofeno...) pueden sumar sus efectos a los de los betabloqueantes.

Inductores enzimáticos

Las concentraciones plasmáticas de propranolol pueden disminuir por administración simultánea de inductores enzimáticos como rifampicina y fenobarbital.

Hipoglucemiantes

Todos los betabloqueantes pueden enmascarar determinados síntomas de hipoglucemia: palpitaciones y taquicardia.

Se debe administrar con precaución propranolol junto al tratamiento hipoglucemiante en pacientes diabéticos ya que puede prolongar la respuesta hipoglucémica a la insulina. En este caso se debe informar al cuidador, y se debe aumentar el seguimiento de las concentraciones sanguíneas de glucosa, particularmente al inicio del tratamiento.

Medicamentos hipolipemiantes

La administración simultánea de colestiramina y colestipol con propranolol dio lugar a una disminución de la concentración de propranolol de hasta el 50%.

Anestésicos halogenados

Pueden reducir la contractilidad miocárdica y la respuesta compensadora vascular cuando se administran con propranolol. Se pueden utilizar fármacos betaestimulantes para contrarrestar el bloqueo beta.

Fertilidad:

Aunque algunos efectos reversibles sobre la fertilidad de machos y hembras fueron notificados en la literatura con ratas adultas tratadas con dosis elevadas de propranolol, en un estudio realizado en animales jóvenes no se encontró ningún efecto sobre la fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS:

En ensayos clínicos de hemangioma infantil proliferativo, las reacciones adversas descritas con más frecuencia en lactantes tratados con propranolol solución oral fueron los trastornos del

sueño y el agravamiento de infecciones del aparato respiratorio, como bronquitis y bronquiolitis, asociadas a tos y fiebre, diarrea y vómitos.

En conjunto, las reacciones adversas notificadas en programas de uso compasivo y en la literatura se relacionaron con hipoglucemia (y episodios relacionados, como convulsiones hipoglucémicas) y agravamiento de las infecciones respiratorias con dificultad respiratoria.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas, descritas con cualquier dosis y duración del tratamiento, en tres estudios clínicos en los que participaron 435 pacientes tratados con propranolol en dosis de 1 mg/kg/día o de 3 mg/kg/día, durante 6 meses como máximo

Su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); desconocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquiolitis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Trastorno del sueño	Agitación Pesadillas Irritabilidad		
Trastornos del sistema nervioso		Sonolencia		Convulsión hipoglucémica
Trastornos cardíacos			Bloqueo AV	Bradicardia
Trastornos vasculares		Frialdad periférica		Hipotensión Vasoconstricción Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos	Estreñimiento Dolor abdominal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema	Urticaria Alopecia	
Exploraciones complementarias		Disminución de la presión arterial	Disminución de la glucosa en la sangre Disminución de la frecuencia cardíaca Neutropenia	Agranulocitosis Hiperpotasemia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En relación con las infecciones del tracto respiratorio inferior como la bronquitis y la bronquiolitis, se ha observado agravamiento de los síntomas (incluyendo broncoespasmo) en pacientes tratados con propranolol solución oral debido al efecto broncoconstrictor del propranolol. Estos efectos raras veces llevan a la suspensión definitiva del tratamiento.

Los trastornos del sueño correspondieron a insomnio, mala calidad del sueño e hipersomnio. Se observaron otros trastornos del sistema nervioso central, principalmente durante los primeros periodos del tratamiento.

Se notificó diarrea con frecuencia, y no siempre se asoció a una enfermedad infecciosa gastrointestinal. La aparición de diarrea parece depender de la dosis entre 1 y 3 mg/kg/día. Ninguno de los casos fue grave, ni llevó a la suspensión del tratamiento.

Los episodios cardiovasculares notificados durante los estudios clínicos fueron asintomáticos. En el contexto de la monitorización cardiovascular de 4 horas durante los días de ajuste de dosis, se observó disminución de la frecuencia cardíaca (de aproximadamente 7 lpm) y de la presión arterial sistólica (menos de 3 mmHg) después de la administración del fármaco. Un caso de bloqueo auriculoventricular de segundo grado en un paciente con trastorno de conducción subyacente llevó a la suspensión definitiva del tratamiento. Casos aislados de bradicardia e hipotensión sintomáticas han sido notificados en la literatura.

Las disminuciones de la glucemia observadas durante los estudios clínicos fueron asintomáticas. Sin embargo, se han notificado varios casos de hipoglucemia con convulsiones hipoglucémicas relacionadas, especialmente en caso de un periodo de ayunas durante una enfermedad concomitante.

En la bibliografía médica se ha notificado hiperpotasemia en algunos pacientes con hemangiomas ulcerados grandes.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La toxicidad de los betabloqueantes es una extensión de sus efectos terapéuticos.

- Los síntomas cardíacos de la intoxicación leve a moderada son disminución de la frecuencia cardíaca e hipotensión. Puede producirse bloqueo auriculoventricular, retraso de la conducción intraventricular e insuficiencia cardíaca congestiva con una intoxicación más grave.
- Puede producirse broncoespasmo, particularmente en pacientes con asma.
- Puede producirse hipoglucemia, y las manifestaciones de la hipoglucemia (temblor, taquicardia) pueden estar enmascarados por otros efectos clínicos de la toxicidad del betabloqueante.

El propranolol es muy liposoluble y puede atravesar la barrera hematoencefálica y producir convulsiones.

Tratamiento sintomático y de soporte:

Se debe conectar al paciente a un monitor cardíaco y se deben monitorizar las constantes vitales, el estado mental y la glucemia. Deben administrarse líquidos intravenosos para la hipotensión, y atropina para la bradicardia. Se debe administrar glucagón, y después catecolaminas, si el paciente no responde adecuadamente a los líquidos intravenosos. Puede utilizarse isoproterenol y teofilina para el broncoespasmo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/658-7777

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 50 y 100 ml acompañados de una jeringa dosificadora.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C.

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No congelar.

Conservar el frasco y la jeringa juntos en el estuche entre cada uso.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV – Cdad. de Buenos Aires

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

Fecha de actualización del Prospecto: / / .



GUNTERBERG Giselda Anita Isabel
CUIL 27932769048



Laboratorio Pablo Cassara S.R.L.
CUIT 30525858274
Direccion de Operaciones



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**PROPRANOLOL CASSARÁ**
PROPRANOLOL CLORHIDRATO
Solución oralINDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 50 ml

Fórmula:**Cada mililitro contiene:**

Propranolol Clorhidrato (equivalentes a 3,75 mg de propranolol base) 4,28 mg

*Excipientes: c.s.***LOTE N°:****VENCIMIENTO:****CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C.
Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
No congelar.
Conservar el frasco y la jeringa juntos en el estuche entre cada uso.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV – Cdad. de Buenos Aires

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

Se deja constancia que este proyecto de rótulo será aplicable a los envases conteniendo 100 ml.



anmat

GUNTERBERG Giselda Anita Isabel
CUIL 27932769048



anmat

Laboratorio Pablo Cassara S.R.L.
CUIT 30525858274
Direccion de Operaciones



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

PROPRANOLOL CASSARÁ
PROPRANOLOL CLORHIDRATO
Solución oral

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 50 ml acompañado de
una jeringa dosificadora

Fórmula:

Cada mililitro contiene:

Propranolol Clorhidrato (equivalentes a 3,75 mg de propranolol base) 4,28 mg

Excipientes:

Sacarina sódica; Benzoato de Sodio; Ácido Cítrico c.s.p ajuste pH; Esencia de frutilla; Esencia de Vainilla; Agua purificada.

POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30° C.
Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
No congelar.
Conservar el frasco y la jeringa juntos en el estuche entre cada uso.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV – Cdad. de Buenos Aires

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

Se deja constancia que este proyecto de rótulo será aplicable a los envases conteniendo 100 ml acompañado de una jeringa dosificadora.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



GUNTERBERG Giselda Anita Isabel
CUIL 27932769048



Laboratorio Pablo Cassara S.R.L.
CUIT 30525858274
Direccion de Operaciones



13 de marzo de 2017

DISPOSICIÓN N° 2336

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58321

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000018-16-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

PROPRANOLOL CLORHIDRATO 4,28 mg/ml COMO PROPRANOLOL 3,75 mg/ml - SOLUCION
ORAL

645739



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Páramo de los 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 09 DE MARZO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 2336

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58321

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6867

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PROPRANOLOL CASSARÁ

Nombre Genérico (IFA/s): PROPRANOLOL CLORHIDRATO

Concentración: 4,28 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION ORAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PROPRANOLOL CLORHIDRATO 4,28 mg/ml COMO PROPRANOLOL 3,75 mg/ml
--

Excipiente (s)

SACARINA SODICA 2,5 mg/ml
BENZOATO DE SODIO 0,6 mg/ml
ACIDO CITRICO 100 % P/P 3,5 ajuste a pH
ESENCIA DE FRUTILLA 0,00026 mg/ml
ESENCIA DE VAINILLA 0,00025 mg/ml
AGUA PURIFICADA CSP 1 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PET INACTÍNICO CON TAPA + JERINGA DOSIFICADORA

Contenido por envase primario: 50 Y 100 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 50 Y 100 ML ACOMPAÑADOS DE UNA JERINGA DOSIFICADORA.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL FRASCO EN EL EMBALAJE EXTERIOR PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

NO CONGELAR.

CONSERVAR EL FRASCO Y LA JERINGA JUNTOS EN EL ESTUCHE ENTRE CADA USO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C07AA05

Acción terapéutica: AGENTES BETA-BLOQUEANTES,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PROPRANOLOL CASSARÁ / PROPRANOLOL CLORHIDRATO solución oral está indicado para el tratamiento del hemangioma infantil proliferativo que precisa tratamiento sistémico: • Hemangioma potencialmente mortal o que pone en peligro la capacidad funcional. • Hemangioma ulcerado con dolor y/o ausencia de respuesta a las medidas básicas de cuidado de heridas. • Hemangioma con riesgo de cicatrices permanentes o desfiguración. Se debe iniciar el tratamiento en lactantes de 5 semanas a 5 meses de edad

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L.	0950/10	LA ROSA S/N ENTRE AV. GRAL. PAZ Y SALADILLO	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO PABLO CASSARÁ SRL	1348/09	CARHUE 1096	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO PABLO CASSARÁ SRL	1348/09	CARHUE 1096	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161.
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO PABLO CASSARA SRL	1348/09	CARHUE 1096	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO PABLO CASSARA SRL	0950/10	LA ROSA S/N ENTRE AV. GRAL PAZ Y SALADILLO	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000018-16-1



CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA