

Фармацевтичен производител:

ALIUD PHARMA GmbH

Propafenon AL
Пропафенон АЛ

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА PROPAFENON AL

SPC

1. Име на лекарствения продукт

Propafenon AL 150
Пропафенон АЛ 150
(150 мг филмирани таблетки)

Propafenon AL 300
Пропафенон АЛ 300
(300 мг филмирани таблетки)

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: Propafenone hydrochloride (пропафенон хидрохлорид)

Propafenon AL 150 Пропафенон АЛ 150

Всяка филм таблетка съдържа: 150 мг Propafenone hydrochloride (пропафенон хидрохлорид)

Propafenon AL 300 Пропафенон АЛ 300

Всяка филм таблетка съдържа: 300 мг Propafenone hydrochloride (пропафенон хидрохлорид)

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

4. Клинични данни

4.1 Показания

За лечение на камерни аритмии при болни без лявокамерна дисфункция, симптоматични суправентрикуларни тахиаритмии, изискващи терапевтична интервенция; като напр. AV-нодална тахикардия, суправентрикуларна тахикардия при WPW – синдром или пароксизмално предсърдно мъждене. Тежки симптоматични камерни тахиаритмии, ако по преценка на лекаря са животозастрашаващи.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Установяването на индивидуалната доза на антиаритмичното средство при пациенти с вентрикуларни ритъмни нарушения изисква внимателно кардиологично наблюдение и може да се извърши само когато е налице кардиологична апаратура за спешни случаи и апаратура за непрекъснат контрол на ЕКГ. По време на лечението е необходимо на регулярни интервали да се

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	12.04.07 11-16450-1
712/13.03.07	<i>Менц</i>



провеждат контролни прегледи (например в интервал от 1 месец, включващо стандартно ЕКГ, респективно на 3 месеца с холтер ЕКГ и съответно ЕКГ при натоварване).

При влошаване на отделните параметри, например удължаване на QRS-интервала, респективно на QT-интервала с повече от 25 % или на PQ-интервала с повече от 50 %, респективно удължаване на QT-интервала на повече от 500 милисекунди или нарастване на броя или степента на смущенията на сърдечния ритъм, е необходимо да се проведе проверка на лечението. Контрол на QT-интервала се изисква при всеки болен на лечение с пропafenон.

Дозирането трябва да се установи индивидуално при всички болни на лечение с пропafenон. Дозирание – упътване:

За фазата на уточняване и поддържане на дозата за пациенти с телесно тегло около 70 kg се е утвърдила дневна доза от 450 – 600 mg (3 пъти дневно по една филм-таблетка Propafenon AL 150 (Пропafenон АЛ 150) до 2 пъти дневно по 2 филм-таблетки Propafenon AL 150 (Пропafenон АЛ 150), респективно 3 пъти дневно по половин филм-таблетка Propafenon AL 300 (Пропafenон АЛ 300) до 2 пъти дневно по 1 филм-таблетка Propafenon AL 300 (Пропafenон АЛ 300)

Понякога се налага покачване на дневната доза на 900 mg (3 пъти дневно по две филм-таблетки Propafenon AL 150 (Пропafenон АЛ 150), респективно 3 пъти дневно по 1 филм-таблетка Propafenon AL 300 (Пропafenон АЛ 300). При пациенти с по-ниско тегло дневните дози трябва съответно да бъдат намалени

Повишаване на дозата е възможно едва след интервал от 3-4 дни

Установяването на индивидуалната поддържаща доза трябва да се извършва при внимателен контрол на ЕКГ и кръвно налягане (фаза на установяване)

При пациенти в напреднала възраст или пациенти със значително намалена лявоventрикуларна функция (LVEF < 35%) или органични заболявания на миокарда, дозирането трябва да се извърши особено внимателно (постепенно). Същото се отнася и за поддържащата терапия

При тези пациенти не се препоръчва увеличаване на терапевтично необходимата доза преди да е изминал интервал от около 5-8 дни.

При пациенти с нарушена чернодробна и/или бъбречна функция терапевтичните дози могат да доведат до кумулиране (натрупване). При контрол на ЕКГ и определяне на плазмените концентрации, обаче, дори тези пациенти могат да бъдат включени на терапия с Propafenon AL (Пропafenон АЛ) 150.

Филмираните таблетки трябва да се приемат цели (несдъвкани и неразтворени), без да се смучат, с малко течност или вода, след хранене

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар

Забележка:



При употреба трябва да се има предвид, че досега за нито един представител на клас I антиаритмични медикаменти не е доказано, че лечението на ритъмните нарушения на сърцето с него, води до увеличаване продължителността на живот.

4.3. Противопоказания

Propafenone AL (Пропафенон АЛ) не трябва да се прилага при пациенти с:

- Манифестна сърдечна недостатъчност
- Кардиогенен шок, освен ако не е предизвикан от ритъмно нарушение на сърцето
- Тежка симптоматична брадикардия През първите три месеца след прекаран инфаркт на миокарда или при ограничена сърдечна функция (лявокамерен обем на изтласкване по-малък от 35 %) освен при пациенти с животозастрашаваща вентрикуларна аритмия
- Налични високостепенни синусатриални, атриовентрикуларни и вътрекамерни нарушения в провеждане импулсите на сърцето
- Синдром на болния синусов възел
- Изразена хипотония
- Манифестни нарушения в електролитното равновесие (например нарушения в метаболизма на калий)
- Тежка обструктивна болест на дихателните пътища
- Миастения гравис
- Известна свръхчувствителност към активното вещество пропафенон или към някое от помощните вещества

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Относно приложението на пропафенон при деца липсват достатъчно данни

При възрастни пациенти или при пациенти със силно увреден сърдечен мускул е необходимо по време на фазата на уточняване особено предпазливо и постепенно да се си повишават дозите.

При лечение на пароксизмално предсърдно мъждене е възможно превръщане на артериалното мъждене до артериална трептене, което е свързано с риск 2:1 или 1:1 за атриовентрикуларна проводимост, водеща до много бърз вентрикуларен отговор (напр. повече от 180 удара в минута).

При лечение с пропафенон може да се промени пейсинг- и сензинг- прага на пейс-мейкърите. Функцията на пейс-мейкъра трябва да се провери и при необходимост отново да се програмира.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременно прилагане на медикаменти с локално-анестетично действие (например при поставяне на пейс-мейкър, хирургични или интервенционни процедури), както и на други лекарства, които предизвикват забавяне на сърдечната честота и/или на контрактилитета на сърдечния мускул (например блокери на бета-рецепторите, трициклически антидепресанти), трябва да се има предвид възможността за усиляване действието на пропафенон.



Освен това, при лечение с пропафенон хидрохлорид са описани още повишение в плазмените концентрации, респективно нивото на пропранолол, метопролол, дезипрамин, циклоспорин и дигоксин в кръвта. Това може да доведе до повишаване на действието на тези препарати. В един случай, при допълнително даване на пропафенон (действащото вещество при Propafenon AL (Пропафенон АЛ)) е наблюдавано удвояване на теофилиновата плазмена концентрация. При поява на съответните явления на предозиране трябва да се определят плазмените концентрации (теофилин) и при необходимост да се намали дозата му (теофилин).

При едновременната употреба с циметидин, респективно хинидин и Propafenon AL (Пропафенон АЛ) може да се усили действието му (в следствие на повишаване на плазмената му концентрация).

При едновременно приемане на пропафенон с фенобарбитал, респективно рифампицин е възможно да се стигне до понижаване на антиаритмичното му действие (в следствие на намаляване на плазмената му концентрация)

При пациенти, приемащи орални антикоагуланти (например фенпрокумон (Phenprocoumon)) се препоръчва стриктен контрол на коагулационния статус, тъй като при едновременното приемане на Propafenon AL (Пропафенон АЛ) действието на тези медикаменти може да се усили.

4.6. Бременност и кърмене

Липсват достатъчни данни с приложението на пропафенон по време на бременност и кърмене. В единични съобщения при жени, приемащи пропафенон бременността и кърменето протичат нормално и новородените не показват клинична аномалност. При проучвания върху животни, третирани с клинични дози не се наблюдават пренатални или перинатални увреждания на поколението. Но тъй като пропафенон преминава плацентарната бариера, достигайки развиващото се неродено дете и се излъчва през майчиното мляко е необходимо да се прецени ползата от такова лечение по време на бременност или кърмене с допустимия риск за детето.

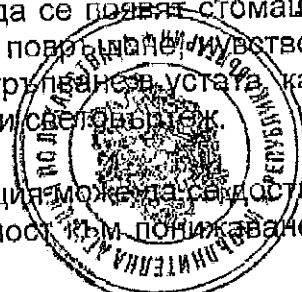
4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Това лекарство може и при нормално дозиране да промени възможността за реагиране и да повлияе значително участието в уличното движение, работа с машини или работата без сигурна опора. Това важи в засилена степен в началото на лечението, увеличаване на дозата или при смяна на препарата, както и при едновременната му употреба с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Понякога, особено при висока начална дозировка, могат да се появят стомашно-чревни нарушения (като напр. загуба на апетит, гадене, повръщане, чувство за пълнота, запек, съхнене на устата, също горчив вкус и изтръпване в устата, както и парестезии (сетивни нарушения), нарушения в зрението и световъртеж.

При по-възрастни пациенти с ограничена миокардна функция може да се достигне до нарушена регулация на кръвообращението със склонност към понижаване на



артериалното налягане, която се предизвиква от изправено положение на тялото или от продължително стоене (ортостатичен синдром).

Може да се достигне до проаритмични ефекти под формата на промяна или засилване на ритмните нарушения на сърцето, които могат да доведат до тежко засягане на сърдечната дейност и като възможно последствие – до спиране на сърдечната дейност.

Тези проаритмични ефекти се проявяват също или като силно забавяне на сърдечния ритъм (брадикардия), или като синуатриален, атриовентрикуларен или вътрекамерен блок или като ускоряване на сърдечния ритъм - нова поява на камерни тахикардии.

В много редки случаи може да се стигне и до камерно мъждене или трептене. Сърдечната недостатъчност може да се влоши.

Рядко може да се стигне до уморяемост, главоболие, психични нарушения като страх и обърканост, безпокойство, кошмари и нарушения в съня, както и изключително рядко при предозиране – до гърчови явления.

Рядко се стига до поява на екстрапирамидални симптоми, алергични кожни реакции (като например зачервяване, сърбеж, екзантем или уртикария) и бронхоспазъм при пациенти, които имат повишена склонност към бронхоспазъм.

В редки случаи може да настъпи холестаза (задръжка на жлъчна секреция) като израз на хиперергична алергична реакция и/или нарушение в чернодробната функция.

В някои случаи, след високо дозиране на пропафенон, е наблюдавано намаляване на потентността и броя на сперматозоидите. Тези явления отшумяват след прекратяване на лечението. Тъй като лечението с пропафенон е жизнено важно, то не трябва да се прекъсва поради тези странични явления без лекарски съвет.

В единични случаи са списани покачване на антинуклеарните антитела, лупус еритематодес- подобен синдром, левкопения, респективно гранулоцитопения или тромбоцитопения (намаление на броя на гранулоцитите), които се възстановяват след спиране на приема на пропафенон. Известни са единични случаи на агранулоцитоза.

Указание:

При лечение с пропафенон може да се промени пейсинг- и сензинг- прага на пейс-мейкърите. Функцията на пейс-мейкъра трябва да се провери и при необходимост отново да се програмира.

4.9. Предозиране

а) Симптоми на предозиране

• Сърдечни симптоми

Токсичното въздействие на пропафенон върху сърцето се проявява в смущения при пораждаването на импулси и в провеждането им, като удължение на PQ-интервала, разширяване на QRS-комплекса, потискане на автоматизма



на синусовия възел, AV-блок, камерна тахикардия, камерно мъждене и камерно трептене. Освен това намаляването на сърдечния контрактилитет (отрицателен инотропен ефект) може да доведе до хипотония (понижение на кръвното налягане) до кардиогенен шок.

- *Екстракардиални (други) симптоми*

Често могат да се наблюдават главоболие, световъртеж, смущения в зрението, парестезии (сетивни нарушения), тремор, гадене, запек и сухост в устата. При тежки интоксикации (отравяне) може да се достигне до клонично-тонични конвулсии (гърчове), парестезии, безсъние, сънливост, кома и спиране на дишането.

б) Терапевтични мерки при интоксикация

Заедно с общоприетите мерки е необходимо, в условия на интензивен медицински надзор, да се следят жизнените параметри и ако е необходимо да се коригират.

Специфични мерки:

- *Брадикардия*

Намаляване на дозите или спиране на лекарството. Назначаване на атропин, ако е показано.

- *Втора и трета степен на SA или AV блок*

атропин

орципреналин

пейс-мейкър терапия, ако е необходимо

- *Интравентрикуларен блок (BBB)*

Намаляване на дозите или спиране на лекарството. Ако е необходимо, използване на електростимулация, тъй като липсва сигурен антидот за отстраняване на интравентрикуларен блок, причинен от антиаритмични средства, клас I. Ако електрошоковата стимулация не е възможна, трябва да се опита с високи дози орципреналин да се намали QRS - продължителността.

- *Миокардиална недостатъчност с падане на кръвното налягане*

спиране на лекарството

даване на сърдечни гликозиди

В случай на белодробен оток се дават високи дози нитроглицерин, диуретици, а ако е необходимо, катехоламини /например адреналин и/или допамин и добутамин/.

- *Мерки при тежки потенциално фатални интоксикации /например очакван летален край/*

В случай на тежка хипотония и брадикардия /пациента ще бъде обикновено в безсъзнание/:

атропин 0.5 - 1 мг интравенозно, адреналин 0.5 - 1 мг интравенозно, евентуално адреналин под формата на продължителна венозна инфузия. Скоростта на инфузия трябва да бъде адаптирана според клиничния отговор.

В случай на конвулсии:



Прилага се интравенозно диазепам, подсигуряване на дихателните пътища, ако е необходимо интубиране и провеждане на контролирана вентилация с мускулна релаксация /панкурониум 2-6 мг/.

- В случай на спиране на циркулацията на кръвта, дължащо се на асистолии или вентрикуларни трептения /фибрилации/:

Прилагат се основни мерки за кардиопулмонална реанимация /ABC-правила/:
Освобождаване и поддържане на дихателните пътища, респективно интубиране. Осигуряване на адекватно обдишване, ако е възможно увеличаване достъпа на кислород. Подсигуряване на достатъчна циркулация чрез външен сърдечен масаж /ако е необходимо за няколко часа/.

Прилагане на адреналин интравенозно 0.5 - 1 мг или 1.5 мг, разреден с 10 мл нормален физиологичен разтвор през тръбата интратрахеално.

Многократно се повтаря до получаване на клиничен отговор.

Прилагане на натриев хидрокарбонат 8.4 %, първоначално 1 мл/кг интравенозно, като се повтаря всеки 15 минути. В случай на вентрикуларна фибрилация, се провежда дефибрилация.

При неуспешна терапия, се повтаря прилагането на 5-15 mEq разтвор на калиев хлорид интравенозно.

Добавяне на катехоламини (адреналин и/или допамин/добутамин) към инфузията.

Може също да се наложи да се добави концентриран разтвор на натриев хлорид (80-100 mEq/l) към инфузията до достигане на серумна натриева концентрация от 145-150 mEq/l.

- Промивка на стомаха
- Дексаметазон 25-50 мг интравенозно
- 40 % разтвор на сорбитол 1 мл/кг интравенозно
- Пейс-мейкър

Симптоматични интензивно-медицински мерки. Елиминирането чрез хемоперфузията е малко ефективно. Хемодиализата, в резултат на високата степен на свързване с плазмените протеини (>95 %) и големия обем на разпределение също не е ефективна.

5. Фармакологични данни.

5.1. Фармакодинамични свойства

Пропафенон представлява мембранно-стабилизиращо, блокиращо натриевия канал, антиаритмично средство (клас Ic Vaughan Williams).

Той притежава също бета-адреноцепторна блокираща активност (клас II Vaughan Williams).

Пропафенон намалява покачващата скорост на активния потенциал и чрез това води до намаляване на провеждането на импулсите (отрицателен промотропен ефект).



Пропафенон удължава атриалния, AV-нодалния и вентрикуларния период.

При пациенти със синдром на Wolff-Parkinson-White (WPW), пропафенон увеличава рефракторния период на аномалния път на провеждане.

5.2. Фармакокинетични свойства

Пропафенон се резорбира почти напълно след перорален прием. Максималната плазмена концентрация се достига след 2-3 часа. Ниската системна бионаличност (приблизително 50%) от единичната доза се обяснява чрез екстензивна пресистемна биотрансформация (ефект на първо преминаване през черния дроб). Многократния прием води до увеличаване на плазмената концентрация и бионаличността на пропафенон в резултат на насищане на "first pass" чернодробния метаболизъм. Скоростта на метаболизъм варира между екстензивна (при 90% от населението) и тази при слаби метаболизатори (в зависимост от способността за метаболизиране на Debrisoquine). Главният метаболит 5-хидрокси пропафенон, има подобен антиаритмичен ефект в сравнение с непромененото изходно съединение (пропафенон).

Степента на свързване с плазмените протеини варира от 85 – 90%, а обема на разпределение от 1.1 – 3.61 л/кг.

Елиминационният полуживот е 2.8 - 11 часа – за екстензивния метаболизъм и около 17 часа при слабите метаболизатори. Само около 1 % непроменен пропафенон се екскретира ренално (през бъбреците).

Терапевтичната плазмена концентрация варира от 100 – 1500 ng/ml.

Установено е, че пропафенон преминава през плацентата при хората и се екскретира в майчиното мляко.

Propafenone AL 150 Пропафенон АЛ 150

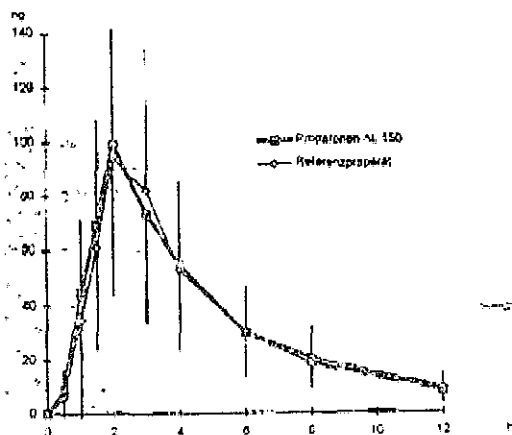
Едно проучване относно бионаличност, проведено през 1988 върху 12 доброволци даде следните резултати, сравнени с референтния продукт

	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация C_{max} [ng/ml]	114.42 +/- 61.44	108.58 +/- 59.01
Време за достигане на максимална серумна концентрация t_{max} [h]	2.04 +/- 0.69	2.00 +/- 0.56
Площ под кривата серумна концентрация/време (AUC_{0-last}) [ng/mlxh]	421.85 +/- 203.79	420.23 +/- 201.9

Mean +/- 2.SDDs

Средната серумна концентрация – време диаграма на профил към референтен продукт:





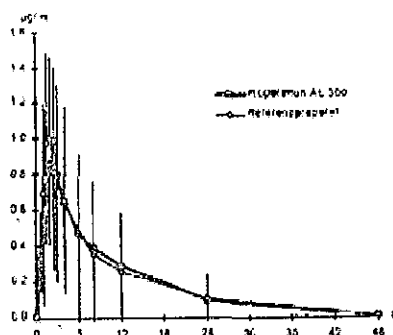
Propafenon AL 300 Пропафенон АЛ 300

Едно проучване относно бионаличност, проведено през 1990 върху 12 доброволци даде следните резултати, сравнени с референтния продукт:

	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация C_{max} [нг/мл]	1.11 +/- 0.46	1.12 +/- 0.42
Време за достигане на максимална серумна концентрация t_{max} [h]	2.38 +/- 1.30	2.08 +/- 1.31
Площ под кривата серумната концентрация/време (AUC _{0-12h}) [нг/млх]	9.50 +/- 9.58	9.12 +/- 8.67

Mean +/- 2 SDs

Средната серумна концентрация – диаграма на временен профил към референтен продукт:



5.3. Предклинични данни за безопасност

а) остра токсичност



Вид	Пол	LD ₅₀ i.v. Мг/кг тегло на тялото	LD ₅₀ орално Мг/кг тегло на тялото
Мишки	М	29.3	650
	Ж	31.1	605
Плъхове	М	18.6	1316
	Ж	16.8	1250

б) субхронична/хронична токсичност

При проучване на субхронична и хронична токсичност при маймуни (от 2мг/кг/ден), зайци (от 0.5мг/кг/ден) и кучета (при 5 мг/кг/ден), но не при плъхове, след интравенозно приложение показват нерегулярно обратимо смущение при сперматогенезата. При мъже, в единични случаи води до обратимо спадане на броя на сперматозоидите.

с) мутагенен и туморогенен потенциал

Пропafenон е проучен многократно чрез *in vivo* и *in vitro* тестове. Не се наблюдават значими съобщения относно мутагенно въздействие. Дългосрочни проучвания върху мишки и плъхове не дават никакви основания да се счита че притежава туморогенен потенциал.

д) репродуктивна токсичност

Въпреки, че проучванията на фертилността при плъхове не дават доказателства за увреждания, смущения в сперматогенезата са доказани при различни други животински видове. Съществуват също няколко съобщения относно обратимо спадане на броя на сперматозоидите при мъже. Ембриофетална токсичност е наблюдавана при плъхове и зайци, като NOAEL е било 15 мг/кг/ден при почувствителните видове. Неонаталната смъртност нараства в областта на токсични за майката дози. Не са провеждани проучвания относно потенциален дългосрочен ефект при пренатално и постнатално излагане.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Cellulose, microcrystalline, Colloidal anhydrous silica, Povidone, , Povidone, Modified maize starch, Magnesium stearate, Macrogol 6000, Sodium Lauril sulphate, Hypromellose, Talc, Titanium dioxide (E 171)

Микрокристална целулоза, колоиден силициев анхидрид, повидон, царевично нишесте, модифицирано (разтворимо) царевично нишесте, магнезиев стеарат, макрогол 6000, натриев лаурил сулфат, хипромелоза, талк, титаниев диоксид (E 171).

Propafenon AL 150 Пропафенон АЛ 150

Cellulose, microcrystalline	48.80 мг
Colloidal anhydrous silica	1.20 мг



Povidone	6.00 мг
Povidone	9.00 мг
Modified maize strach	4.00 мг
Magnesium stearate	1.00 мг
Филмово покритие:	
Macrogol 6000	1.72 мг
Sodium Lauryl sulfate	0.08 мг
Hydromellöse	2.72 мг
Talc	4.64 мг
Titanium dioxide (E 171)	0.84 мг

Propafenon AL 300 Пропафенон АЛ 300

Cellulose, microcrystalline	97.60 мг
Colloidal anhydrous silica	2.40 мг
Povidone	12.00 мг
Povidone	18.00 мг
Modified maize strach	8.00 мг
Magnesium stearate	2.00 мг
Филмово покритие:	
Macrogol 6000	2.58 мг
Sodium Lauryl sulfate	0.12 мг
Hydromellöse	4.08 мг
Talc	6.96 мг
Titanium dioxide (E 171)	1.26 мг

6.2. Физико-химични несъвместимости

До момента не са познати.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 5 години.

След изтичане на срока на годност, показан на опаковката, лекарството не трябва да се използва повече

6.4. Специални условия на съхранение

Няма.

6.5. Данни за опаковката.

Propafenon AL 150 Пропафенон АЛ 150

Оригинална опаковка от 25 филм-таблетки

Оригинална опаковка от 50 филм-таблетки

Оригинална опаковка от 100 филм-таблетки

Propafenon AL 300 Пропафенон АЛ 300

Оригинална опаковка от 25 филм-таблетки

Оригинална опаковка от 50 филм-таблетки



Оригинална опаковка от 100 филм-таблетки

6. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ALIUD® PHARMA GmbH & Co.KG

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen

Germany

Tel. ++49-7333-96510

Fax ++49-7333-21499

E-mail: info@aliud.de

Internet: <http://www.aliud.de>

7. Регистрационен №

9. Дата на актуализация на текста
май 2000

