

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)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСНАЗВАНЕТО	
Прилагане към разрешение за употреба №	11-4585/11-4586 22.12.01
695/27.11.01	<i>[Signature]</i>

2. Количествен и качествен състав

Активно 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

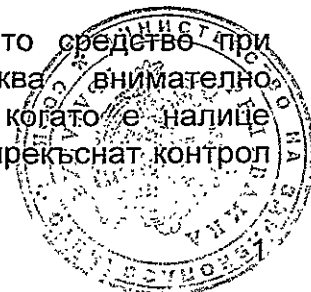
4. Клинични данни

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 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 на повече от 25 % или на PQ-интервала на 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 пропрафенон.

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

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

Понякога се налага покачване на дневната доза на 900 мг (3 пъти дневно по две филм-таблетки Propafenon AL 150 (Пропафенон АЛ 150), респективно 3 пъти дневно по 1 филм-таблетка Propafenon AL 300 (Пропафенон 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 (предозиране). При контрол на ЕКГ и определяне на плазмените концентрации, обаче, дори тези пациенти могат да бъдат включени на терапия с Propafenon AL (Пропафенон 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

Propafenon 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 синуатриални, 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 възбуда, 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 при необходимост отново да се програмира.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия



Едновременното прилагане на медикаменти с локално-анестетично действие (например при поставяне на пейс-мейкър, хирургични или стоматологични процедури), както и на други лекарства, които предизвикват забавяне на сърдечната честота и/или на контрактилитета на сърдечния мускул (например блокери на бета-рецепторите, трициклични антидепресанти) трябва да се има предвид възможността за усилване 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 наблюдаване 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) (в следствие на повишаване на плазмената концентрация на пропафенон), действието на пропафенон може да се усили.

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

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 ритъмните 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.

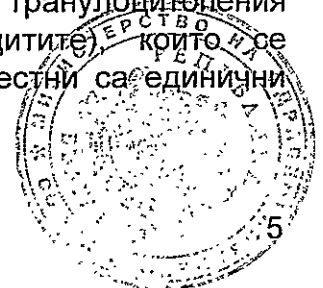
Рядко може да се стигне до уморяемост, главоболие, психични нарушения като страх и обърканост, безпокойство, кошмари и нарушения в съня, както и изключително рядко при предозиране – до гърчови явления.

Рядко се стига до поява на екстрапирамидални симптоми (нарушения в протичането на неволевите движения), 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 хиперергично - алергична реакция и/или нарушение в чернодробната функция.

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

В единични случаи са описани покачване на антинуклеарните антитела, лупус еритематодес подобен синдром, левкоцитопения, респективно гранулоцитопения или тромбоцитопения (намаление на броя на гранулоцитите), които се възстановяват след спиране на приема на пропифенон. 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 изразява в смущения при пораждането на импулси и в провеждането им като: удължение на PQ-интервала, разширяване на QRS-комплекса, потискане на автоматиката 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 хипотензия (падане 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, сомноленции, 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 кстимулация 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 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 продължително откапване на адреналин. Скоростта на откапване трябва да бъде нагласена според клиничния отговор.

В случай на конвулсии:

Прилага се интра венозно диазепам, подsigуряване 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 /АВС-правила/:

Освобождаване и поддържане на дихателните пътища, респективно интубиране. Осигуряване на адекватно обдишване, ако е възможно увеличаване достъпа на кислород. Подsigуряване 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 бикарбонат 8.4 %, първоначално 1 мл/кг интра венозно, като се повтаря всеки 15 минути. В случай на вентрикуларна фибрилация, дефибрилати.

При неуспешно терапия, се повтаря даването 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 интра венозно
- 40 % разтвор на сорбитол 1 мл/кг интра венозно
- Пейс-мейкър

Симптоматични интензивно-медицински мерки. Елиминирането на хемоперфузията е малко ефективно. Хемодиализата, в резултат на високото



плазмено свързване на белтъците (>95 %) и големия разпределителен обем 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 Ic Vaughan Williams).

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

Пропафенон удължава атриалния, AV-нодалния и вентрикуларния период.

При пациенти със синдром на Wolff-Parkinson-White (WPW), пропафенон увеличава рефрактния период на спомагателния път.

5.2. Фармакокинетични свойства

Пропафенон се резорбира добре след орален прием. Максималната плазмена концентрация след 2-3 часа достига t_{max} . Ниското систематично биоразпределение (приблизително 50%) от единичната доза се обяснява чрез екстензивна пресистематична биотрансформация (метаболизиране на първия чернодробен пасаж). При многократен прием, плазмената концентрация се увеличава и биоразпределението чрез насищане на метаболизма с първия пасаж в черния дроб. Скоростта на метаболизъм се различава (варира) между екстензивна (при 90 % от населението) и „слабо“ метаболизиране (в зависимост от способността за метаболизиране на Debrisoquine). Главният метаболит, 5-хидрокси пропафенон, има подобен антиаритмичен ефект в сравнение с непромененото изходно съединение (пропафенон).

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

Елиминацията полуживот е 2.8 - 11 часа –за екстензивния метаболизъм и около 17 часа за „слабия“ метаболизъм. 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.

Propafenon AL 150 Пропафенон АЛ 150

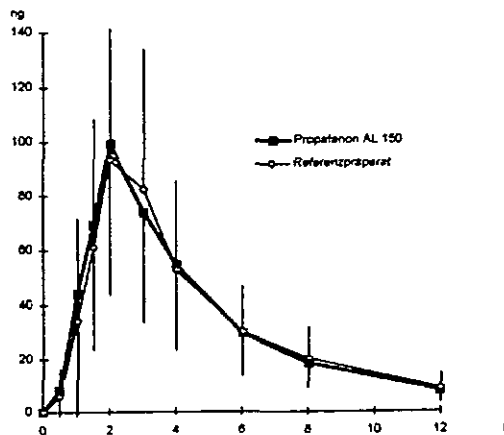
Едно проучване относно бионаличност, проведено през 1988 г. върху доброволци даде следните резултати, сравнени с референтния продукт



	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация C_{max} [нг/мл]	114.42 +/- 61.44	18.58 +/- 59.01
Време на максимална серумна концентрация t_{max} [h]	2.04 +/- 0.69	2.00 +/- 0.56
Повърхност на пика на серумната концентрация/време (AUC_{0-last} [ng/mlxh])	421.85 +/- 203.79	420.23 +/- 201.9

Mean +/- 2 SDDs

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



Propafenon AL 300 Пропафенон АЛ 300

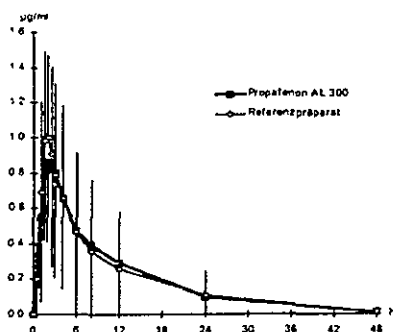
Едно проучване относно бионаличност, проведено през 1990 върху 12 доброволци даде следните резултати, сравнени с референтния продукт:

	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация C_{max} [нг/мл]	1.11 +/- 0.46	1.12 +/- 0.42
Време на максимална серумна концентрация t_{max} [h]	2.38 +/- 1.30	2.08 +/- 1.31
Повърхност на пика на серумната концентрация/време (AUC_{0-last} [ng/mlxh])	9.56 +/- 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

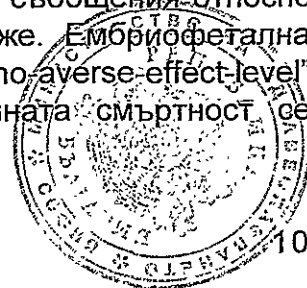
При проучване на субхронична и хронична токсичност при маймуни (от 2мг/кг//ден), зайци (от 0.5мг/кг//ден) и кучета (при 5 мг/кг//ден), но не при плъхове, след интравенозно приложение показват нерегулярно реверсивно смущение при сперматогенезата. При мъже, в единични случаи води до реверсивно спадане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

с) мутагенен и туморогенен потенциал

Пропафенон е проучен многократно чрез *in vivo* и *in vitro* тестове. Не се наблюдават никакви значителни данни (указания) относно мутагенно въздействие. Дългосрочни проучвания върху мишки и плъхове не дават никакви основания за туморогенен потенциал.

д) репродуктивна токсикология

Въпреки, че проучванията относно фертилност при плъхове не дават основания за някакви увреждания, разстройването на сперматогенезата е доказано при различни други видове животни. Съществуват също няколко съобщения относно реверсивно спадане на броя на сперматозоидите при мъже. Ембриофетална токсичност е наблюдавана при плъхове и зайци, при това "no-averse-effect-level" при чувствителните видове при 15 мг/кг/ден. Неонаталната смъртност се



увеличава в областта на токсични за майката дози. Не са провеждани проучвания относно потенциален дългосрочен ефект на пренатално и постнатално излагане.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Cellulose, microcrystalline, Colloidal anhydrous silica, Povidone, , Povidone, Modified maize strach, 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
Hydromellose	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
Hydromellose	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 възлиза на 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 20 филм-таблетки

Оригинална опаковка от 50 филм-таблетки

Оригинална опаковка от 100 филм-таблетки

Propafenon AL 300 Пропафенон АЛ 300

Оригинална опаковка от 20 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^R 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

