

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PROPAFENON ALKALOID-INT 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg propafenonijskega klorida, kar ustreza 135,54 mg propafenona.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 9,61 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje in zdravljenje:

- atrijske fibrilacije,
- paroksizmalne nadprekatne tahikardije (PSVT),
- nadprekatne aritmije,
- prekatne tahikardije,

Zdravljenje supraventrikularne tahikardije pri bolnikih z Wolff-Parkinson-Whitovim sindromom (WPW sindrom).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je individualno. Potekati mora pod skrbnim kardiologovim nadzorom, večkratnim opravljanjem EKG in kontroliranjem krvnega tlaka ter vzdrževanjem elektrolitskega ravnotežja.

Tako kot druga antiaritmična zdravila je treba tudi propafenon uporabljati zelo previdno pri bolnikih, pri katerih je treba njegov odmerek prilagoditi. To še posebej velja za starejše bolnike in tiste, ki imajo okvaro srčne mišice. Odmerek je treba na podlagi bolnikovega odziva in prenašanja določiti za vsakega posebej.

Odrasli

Priporočen začetni odmerek je 150 mg na vsakih 8 ur (450 mg/dan). Odmerek se lahko čez 3 do 4 dni zveča na 225 mg, ki ga bolnik vzame na vsakih 8 ur (675 mg/dan), ali, če je to

potrebno, na 300 mg na vsakih 8 ur (900 mg/dan). Učinkovitost in varnost jemanja dnevnih odmerkov, večjih od 900 mg, nista dokazani.

Če se kompleks QRS bistveno podaljša ali zveča incidenca AV-bloka II. ali III. stopnje, je treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje s propafenonom ustaviti, dokler se EKG ne normalizira.

Starejši

Starejšim in bolnikom s hudo okvaro srčne mišice je treba začetni odmerek propafenona (podobno kot drugih antiaritmčnih zdravil) zvečevati počasi. Zvečanje odmerka, ki je morda potrebno, se sme opraviti šele po 5 do 8 dneh zdravljenja.

Pediatrična populacija

Uporabi propafenona pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let se je treba izogibati, saj varnost in učinkovitost uporabe pri njih nista dokazani.

Bolniki z jetrno in/ali ledvično okvaro

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in/ali ledvic se lahko po standardnih terapevtskih odmerkih pojavi kopičenje zdravila. Kljub temu je mogoče ob spremljanju EKG in koncentracije v plazmi zdravilo PROPAFENON ALKALOID-INT titrirati tudi pri takšnih bolnikih.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Tablete morate pogoltniti, ne da bi jih žvečili. Najbolje je, da jih vzamete po jedi in z nekaj vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Brugada sindrom
- Pomembna strukturna bolezen srca kot:
 - Miokardni infarkt v zadnjih 3 mesecih
 - Nenadzorovano kongestivno srčno popuščanje, kjer iztisni delež levega ventrikla znaša manj kot 35 %
 - Kardiogeni šok, razen če je povzročen z aritmijo
 - Huda simptomatska bradikardija
 - Disfunkcija sinusnega vozla, okvare atrijskega prevajanja, AV blok II. ali večje stopnje, kračni blok ali distalni blok (v odsotnosti srčnega spodbujevalnika)
 - Huda hipotenzija
- Očitno neravnovesje elektrolitov (kot so na primer motnje presnove kalija)
- Huda obstruktivna pljučna bolezen
- Miastenija gravis
- Sočasno zdravljenje z ritonavirjem

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nujno je, da se vsakega bolnika preden se mu predpiše propafenon elektrokardiografsko in klinično oceni in med zdravljenjem določi ali odgovor na propafenon podpira nadaljnje zdravljenje.

Brugada sindrom je lahko nemaskiran ali pa so EKG spremembe, ki so značilne za Brugada sindrom, lahko izzvane po izpostavljenosti propafenonu pri prej asimptomatskih nosilcih

sindroma. Po uvedbi zdravljenja s propafenonom je potrebno narediti EKG, da se izključijo spremembe, ki so značilne za Brugada sindrom.

Propafenonijev klorid lahko spremeni prag stimulacije in prag zaznavanja umetnih srčnih spodbujevalnikov. Srčne spodbujevalnike je zato med zdravljenjem potrebno ustrezno preverjati in programirati.

Obstaja možnost za konverzijo paroksizmalne atrijske fibrilacije v atrijsko undulacijo s spremljajočim 2:1 ali 1:1 blokom prevajanja (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri drugih antiaritmikih iz skupine IC so lahko bolniki z izrazito strukturno boleznijo srca dovzetni za resne neželene učinke, zato je zdravljenje s propafenonom pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Pri zdravljenju bolnikov z astmo je, zaradi antagonističnega učinka na adrenergične receptorje beta, potrebna previdnost.

Opozorili za pomožne snovi

Zdravilo PROPAFENON ALKALOID-INT vsebuje pomožno snov laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo PROPAFENON ALKALOID-INT vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na največji priporočeni odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki zavirajo CYP2D6, CYP1A2 in CYP3A4 kot so na primer ketokonazol, cimetidin, kinidin, eritromicin in grenivkin sok lahko povzročijo povečane koncentracije propafenona. Ko se propafenon uporablja z zaviralci teh encimov, je bolnike potrebno skrbno nadzirati in odmerek ustrezno prilagoditi. Opazili niso nobenih pomembnih učinkov na farmakokinetiko propafenona in lidokaina, ki bi sledili njuni sočasni uporabi pri ljudeh. Vendar pa so poročali, da sočasna uporaba propafenona in lidokaina poveča tveganja neželenih učinkov lidokaina na centralni živčni sistem.

Kombinirano zdravljenje z amiodaronom in propafenonijevim kloridom lahko vpliva na prevajanje in repolarizacijo in vodi do anomalij, ki imajo proaritmični učinek. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka obeh zdravil, glede na terapevtski odgovor.

Zvišane koncentracije propafenona v plazmi se lahko pojavijo, ko se propafenon uporablja sočasno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRIs), kot sta na primer fluoksetin in paroksetin. Sočasna uporaba propafenona in fluoksetina pri bolnikih z izdatnim presnavljanjem poveča C_{max} za 39 % in AUC za 50 % S-propafenona in C_{max} za 71 % in AUC za 50 % R-propafenona. Za doseganje željenega terapevtskega odgovora lahko zadostujejo nižji odmerki propafenona.

Možno povečanje neželenih učinkov se lahko pojavi med jemanjem propafenona v povezavi z lokalnimi anestetiki (na primer med vsaditvijo srčnega spodbujevalnika, kirurškim posegom ali stomatološko operacijo) in drugimi zdravili, ki imajo zaviralni učinek na srčni utrip in/ali krčljivost miokarda (na primer antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, triciklični antidepressivi).

Sočasna uporaba propafenonijskega klorida z zdravili, ki se presnavljajo z izoencimom CYP2D6 (kot je venlafaksin) lahko povzročijo povečane koncentracije teh zdravil. Med

zdravljenjem s propafenonom so poročali o povečanih plazemskih koncentracijah in/ali koncentracijah v krvi za propranolol, metoprolol, dezipramin, ciklosporin, teofilin in digoksin. Odmerke teh zdravil je potrebno ustrezno zmanjšati, če se opazi znake prevelikega odmerjanja.

Sočasna uporaba propafenona in fenobarbitala in/ali rifampicina (induktorja CYP3A4) lahko zmanjša antiaritmični učinek propafenona kot posledica zmanjšanja plazemskih koncentracij propafenona. Med sočasnim dolgotrajnim zdravljenjem s fenobarbitalom in/ali rifampicinom je zato potrebno spremljati odgovor na zdravljenje s propafenonom.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo peroralne antikoagulate (kot sta na primer fenprokumon in varfarin), se priporoča natančno nadzorovanje stanja koagulacije, ker propafenon lahko poveča plazemske koncentracije teh zdravil, posledično pa se podaljša protrombinski čas. Če je potrebno, je odmerke teh zdravil potrebno prilagoditi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah ni. Propafenon se sme med nosečnostjo uporabljati samo, kadar je njegova možna korist večja od morebitnega tveganja za plod. Znano je, da propafenon prehaja skozi placentalno bariero pri ljudeh. Poročali so, da znaša koncentracija propafenona v popkovini približno 30 % njegove koncentracije v krvi matere.

Dojenje

Izločanje propafenona v materino mleko pri ljudeh ni raziskano. Omejeni podatki nakazujejo, da bi se lahko pri ljudeh propafenon izločal v materino mleko. Propafenon je treba pri doječih materah uporabljati previdno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zamegljen vid, omotica, utrujenost in ortostatska hipotenzija lahko vplivajo na hitrost reagiranja bolnika in poslabšajo bolnikovo sposobnost za upravljanje s stroji ali vožnjo motornih vozil.

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši in zelo pogosti neželeni učinki povezani z zdravljenjem s propafenonom so omotica, motnje srčnega prevajanja in palpitacije.

b) Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Preglednica v nadaljevanju prikazuje neželene učinke o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v izkušnjah v obdobju trženja s propafenonom.

Neželeni učinki, ki so smatrani vsaj za možno povezane s propafenonom, so prikazani po organskih sistemih in pogostnosti po sledečem dogovoru:

- Zelo pogosti: $\geq 1/10$,
- Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$,
- Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$,
- Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki prikazani po padajoči resnosti, če se resnost lahko oceni.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija	agranulocitoza, levkopenija, granulocitopenija
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost ¹
Presnovne in prehranske motnje			zmanjšan apetit	
Psihiatrične motnje		anksioznost, motnje spanja	nočne more	stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	omotica ²	glavobol, disgevizija	sinkopa, ataksija, parestezije	konvulzije, ekstrapiramidni simptomi, nemir
Očesne bolezni		zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavica	
Srčne bolezni	motnje srčnega prevajanja ³ , palpitacije	sinusna bradikardija, bradikardija, tahikardija, atrijska undulacija	ventrikularna tahikardija, aritmija ⁴	ventrikularna fibrilacija, srčno popuščanje ⁵ , zmanjšan srčni utrip
Žilne bolezni			hipotenzija	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja		
Bolezni prebavil		abdominalne bolečine, bruhanje, navzea, driska, zaprtje, suha usta	napihnjenost trebuha, flatulenca	bljuvanje, gastrointestinalna motnja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalna jetrna funkcija ⁶		hepatocelularna okvara, holestaza, hepatitis, zlatenica
Bolezni kože in podkožja			urtikarija, pruritus, izpuščaj, eritem	
Bolezni mišično-skeletnega				sindrom podoben eritematoznemu lupusu

sistema in vezivnega tkiva				
Motnje reprodukcije in dojk			erektilna disfunkcija	zmanjšanje števila spermijev ⁷
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečine v prsnem košu, astenija, utrujenost, zvišana telesna temperatura		

1 Se lahko kaže s holestazo, krvnimi diskrazijami in izpuščajem.

2 Brez vrtoglavice

3 Vključno z sinoatrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom in intraventrikularnim blokom

4 Propafenon je lahko povezan s proaritmičnimi učinki, ki se kažejo kot povečan srčni utrip (tahikardija) ali ventrikularna fibrilacija. Nekatere od teh aritmij so lahko življenje-ogrožujoče in zahtevajo oživljanje za preprečitev možnega smrtnega izida.

5 Pojavi se lahko poslabšanje obstoječe kardialne insuficience.

6 Ta izraz zajema nenormalne teste jetrnega delovanja, kot so povečana aspartat aminotransferaza, povečana alanin aminotransferaza, povečana gama-glutamyltransferaza in povečana krvna alkalna fosfataza.

7 Po ukinitvi propafenona je zmanjšanje števila spermijev reverzibilno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Kardialni simptomi: Učinki prevelikega odmerjanja propafenona na miokard se kažejo kot motnje nastajanja in prevajanja impulzov kot so na primer podaljšanje intervala PQ, razširitev QRS kompleksa, zavrtje avtomatizma sinusnega vozla, AV blok, ventrikularna tahikardija in ventrikularna fibrilacija. Zmanjšanje krčljivosti (negativni inotropni učinek) lahko povzroči hipotenzijo, ki v hudih primerih lahko vodi v srčnožilni šok.

Nekardialni simptomi: Pogosto se lahko pojavijo glavobol, omotica, zamegljen vid, parestezije, tremor, navzea, zaprtje in suha usta. V skrajno redkih primerih so pri prevelikem odmerjanju poročali o konvulzijah. Poročali so tudi o smrtnih primerih.

V hudih primerih zastrupitve se lahko pojavijo klonično-tonične konvulzije, parestezije, somnolenca, koma in zastoj dihanja.

Zdravljenje

Poleg splošnih nujnih ukrepov je potrebno v okolju za intenzivno nego nadzirati bolnikove vitalne funkcije in jih korigirati, kot je ustrezno.

Defibrilacija pa tudi infuzija dopamina in isoprotenerola sta bili učinkoviti pri nadzoru ritma in krvnega tlaka. Konvulzije je ublažil intravenski diazepam. Potrebna sta lahko splošna podpora ukrepa kot sta mehanska podpora dihanja in zunanja masaža srca.

Poskusi za odstranitev s hemoperfuzijo so omejeno učinkoviti. Zaradi velike vezave na beljakovine (> 95 %) in velikega volumna porazdelitve je hemodializa neučinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiaritmiki skupine IC

Oznaka ATC: C01BC03

Propafenon je zelo učinkovit antiaritmik. Zavira prenos natrija skozi membrano v celico in tako stabilizira celično membrano. Deluje lokalno anestetsko in delno zavira adrenergične receptorje beta ter kalcijeve kanale.

Zaradi teh mehanizmov delovanja se podaljša akcijski potencial in efektivna refraktarna doba, zviša prag vzdražnosti in upočasnita prevodnost in spontana diastolična depolarizacija.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Propafenon se po peroralni uporabi skoraj v celoti absorbira iz prebavil; učinkovati začne 30 minut po zaužitju tablet, njegova koncentracija pa je največja čez 2 do 3 ure.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže več kot 95 odstotkov propafenona, predvsem na alfa-1-glikoprotein. Njegova koncentracija je največja v pljučih.

Biotransformacija

Presnavlja se v jetrih; obseg presnove je gensko določen. Za ljudi z obsežnim presnovnim fenotipom je značilen izrazit učinek prvega prehoda, ko nastaneta dva aktivna presnovka – 5-hidroksi-propafenon in N-depropilpropafenon – in drugi manj pomembni neaktivni presnovki. Pri majhnem delu ljudi, ki imajo počasen presnovni fenotip, nastane malo ali nič 5-hidroksi-propafenona. Propafenon in njegovi presnovki se glukuronizirajo.

Sistemska biološka uporabnost je od 5- do 50-odstotna; učinek prvega prehoda je velik. Tako obsežna sistemska biološka uporabnost je povezana z dvema dejavnikoma. Hrana pri tistih, ki propafenon obsežno presnovijo, zveča njegovo biološko uporabnost (pri več kot 90 odstotkih bolnikov). Zveča pa se tudi z večanjem odmerka. Absolutna biološka uporabnost po zaužitju 150-miligranske tablete je 3,4-odstotna, po zaužitju 300 mg pa 10,6-odstotna.

Izločanje

V obliki konjugiranih presnovkov se izloča s sečem (38 odstotkov) in blatom (58 odstotkov). Razpolovna doba izločanja traja pri ljudeh, pri katerih se obsežno presnovi, 2 do 10 ur, pri

tistih, ki presnavljajo počasi, pa od 10 do 32 ur. To omogoča dolgotrajno zaščito pred paroksizmalno tahikardijo in tahiaritmijo.

Propafenon prehaja skozi placentno.

Zdravilo se z dializo ne izloči iz organizma.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnega odmerka so preučevali pri podganah, miših in psih.

Pri podganah, ki so šest mesecev dobivale peroralne odmerke propafenona in sicer 180 in 360 mg/kg telesne mase/dan (12 do 24-krat večji odmerek od največjega priporočenega za ljudi) so opazili spremembe v ledvicah; teh sprememb po odmerkih 90 mg/kg telesne mase/dan ni bilo. V ledvičnih tubulih so odkrili tako vnetne kot nevnetne spremembe in spremljajoči intersticijski nefritis. Te okvare so bile reverzibilne, saj jih pri podganah, ki so dobivale navedene odmerke zdravila po šestih tednih ni bilo več.

Degenerativne spremembe v jetrnem maščobnem tkivu so ugotovili pri podganah po dolgotrajni uporabi 19-krat večjega odmerka kot je največji priporočen odmerek propafenona za ljudi.

Pri kuncih, psih in opicah so se po intravenskem odmerjanju letalnih in subletalnih odmerkov pojavile motnje spermatogeneze. Te motnje spermatogeneze so bile reverzibilne in jih pri peroralni uporabi propafenona niso odkrili. Teh učinkov niso opazili pri podganah, pri katerih so uporabili bodisi peroralne bodisi intravenske odmerke propafenona.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete :

mikrokristalna celuloza (E460),
povidon,
magnezijev stearat (E470b),
smukec (E553b),
laktoza monohidrat,
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A),
natrijev lavrilsulfat.

Filmska obloga tablete:

titanov dioksid (E171),
hipromeloza (E464),
makrogol 400.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 40 filmsko obloženimi tabletami v 4 pretisnih omotih iz PVC/Al folije (4x10).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenija

tel: +386 (0)1 300 42 90

faks: +386 (0)1 300 42 91

e-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/01293/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 04. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 07. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 01. 2019