

9800302
B6/MMP-48755

27-11-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пропастад 300 mg филмирани таблетки
Propastad 300 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Пропастад 300 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg пропафенонов хидрохлорид (*propafenone hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Пропастад 300 mg филмирани таблетки.

Бяла, кръгла, биконвексна филмирана таблетка с черта от едната страна. Таблетката може да се разделя на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Симптоматични надкамерни тахиаритмии, изискващи лечение като AV-тахикардии, надкамерна тахикардия при пациенти с WPW- синдром (синдром на Wolff-Parkinson-White) или пароксизмално предсърдно мъждене.
- Тежка симптоматична камерна тахиаритмия, ако по преценка на лекаря са животозастрашаващи.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Започването на терапия с Пропастад трябва да се провежда в болнично заведение под наблюдение на лекар с опит в лечението на аритмии. Индивидуалната поддържаща доза трябва да се определя под наблюдение на кардиолог с непрекъснат ЕКГ запис и контрол на кръвното налягане. При удължаване на QRS интервала с повече от 20%, дозата трябва да се намали или да се прекъсне терапията, докато електрокардиограмата се нормализира.

Възрастни:

Като начално лечение, 150 mg три пъти на ден, като дозата се увеличава след минимален интервал от три дни до 300 mg два пъти дневно и ако е необходимо, до 300 mg три пъти дневно.

Таблетките трябва да се поглъщат цели и да се приемат с течност след хранене. При пациенти с телесно тегло под 70 kg, дневната доза трябва да се понижи.

Пациенти в старческа възраст

По-високи плазмени концентрации на пропафенон са наблюдавани при тези пациенти по време на лечението. Пациенти в старческа възраст могат да имат клиничен отговор при по-ниска доза.

Деца:

Дозовите форми на Пропастад не са подходящи при деца.



Пациенти с увредена чернодробна функция:

Пропастад се метаболизира основно от черния дроб от наситените чернодробни оксидози. С оглед на увеличена бионаличност и елиминационен полуживот на пропафенон е необходимо намаляване на препоръчаната доза.

Пациенти с увредена бъбречна функция

Въпреки че елиминирането на пропафенон и неговия основен метаболит не се влияе от бъбречно увреждане, Пропастад трябва да се приема особено внимателно.

Метод и продължителност на употреба

Филмираните таблетки не трябва да се смучат или дъвчат, а да се поглъщат цели след хранене с достатъчно количество течност (например 1 чаша вода).

Продължителността на лечението се определя от Вашия лекар.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към пропафенов хидрохлорид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Миокарден инфаркт през последните 3 месеца
- Значимо структурно сърдечно заболяване като:
 - Неконтролирана застойна сърдечна недостатъчност с левокамерна фракция на изтласкване под 35%
 - кардиогенен шок (освен ако е предизвикан от ритмично нарушение)
 - тежка симптоматична брадикардия
 - Дисфункция на синусовия възел, предсърдни дефекти на провеждането, AV-блок II степен, синусатриален и бедрен блок при отсъствие на кардиостимулатор (пейсмейкър).
 - електролитен дисбаланс
 - тежка обструктивна белодробна болест
 - Тежка хипотония.
 - миастения гравис.
 - Едновременно лечение с ритонавир

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради високото съдържание на активното вещество, Пропастад не е подходящ за приложение при деца.

Поради наличието на бета-блокиращ ефект трябва да се обърне особено внимание при лечението на пациенти с бронхообструктивни заболявания или астма. Всеки пациент, който е приемал Пропастад, трябва да бъде изследван клинично и електрокардиографски по време на лечението, за да се определи дали отговорът към Пропастад предполага продължаване на лечението.

Дозирането при пациенти в старческа възраст или структурно заболяване на миокарда трябва да е особено внимателно и при постепенно увеличаване на дозата по време на фазата на титриране.

При лечение на пристъпно предсърдно мъждене, то често може да премине в трептене при провеждане 2:1 или 1:1, и е възможно да се развие много висока сърдечна честота (напр. >180 удара/ мин).



По време на терапията с пропафенонов хидрохлорид честотата и чувствителността на сърдечните кардиостимулатори могат да се променят. Функцията на кардиостимулатора трябва да се провери и ако е необходимо да се препрограмира.

При пациенти със структурно заболяване на миокарда могат да се появят сериозни нежелани реакции по време на лечение с пропафенонов хидрохлорид, както и при други клас Ic антиаритмични лекарства.

Предупреждение:

Трябва да се има предвид, че досега не е установено удължаване на преживяемостта с което и да е лекарство от Клас I антиаритмични лекарства.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на лекарства с локални анестетични свойства (напр. по време на имплантация на кардиостимулатор, хирургични или стоматологични процедури), както и лекарства с потискащ ефект върху сърдечния ритъм и/или контрактилитет (напр. бета-блокери, трициклични антидепресанти) могат да засилят ефектите на това лекарство.

Пропафеноновият хидрохлорид може да предизвика повишаване на плазмените концентрации или кръвните нива на пропранолол, метопролол, дезипрамин, циклоспорин и дигоксин. Това може да доведе до засилване на ефектите на тези лекарства. Съобщен е един случай на двойно повишаване плазмените концентрации на теофилин при едновременно приложение с пропафенон. Ако се появят симптоми на предозиране на споменатите лекарства, трябва да се мониторираат плазмените концентрации и ако е необходимо дозата да се намали.

Едновременното приложение на циметидин, хинидин, кетоконазол, трописетрон, долазетрон, мизоластин, еритромицин или сок от грейпфрут (лекарства инхибиращи цитохром P450 изоензимите CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4) и пропафенонов хидрохлорид може (следствие повишаване плазмените концентрации на пропафенон) да засили ефекта на пропафеновия хидрохлорид.

Едновременното приложение на пропафенонов хидрохлорид и фенобарбитал или рифампицин може (следствие понижаване плазмените концентрации на пропафенон) да намали антиаритмичния ефект на пропафеновия хидрохлорид.

Пропастад повишава плазмените нива на пероралните антикоагуланти, със съпътстващо повишение на протромбиновото време, което може да наложи намаляване на дозата на пероралните антикоагуланти.

Препоръчва се коагулационният статус на пациентите, приемащи перорални антикоагуланти (напр. фенпрокумон, варфарин), да бъде внимателно проследяван, тъй като едновременният прием на пропафенонов хидрохлорид може да повлияе ефикасността на тези лекарства.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене



При проучвания с животни не са наблюдавани тератогенни ефекти, но няма данни за употребата на лекарственият продукт при бременност при жени. Пропастад не трябва да се приема по време на бременност и кърмене.

Пропафенон преминава през плацентата и поради тази причина трябва да се прилага само след точна преценка на съотношението на очакваните ползи по отношение на потенциалния риск за детето. Той се екскретира в кърмата и ако се налага бременни жени да приемат този лекарствен продукт, кърменето трябва да се преустанови.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори когато се прилага както е предписано, това лекарство може да намали вниманието до такава степен, че способността за активно участие в пътното движение, работа с машини или без използване на сигурна опора да бъде увредена. Това се отнася особено за началото на лечението, при повишаване на дозата, смяна на лекарството както и при едновременен прием с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системно-органи класове и честота, дефинирана както следва:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Сърдечни нарушения

Много чести: Сърдечни проводни нарушения ³, палпитации

Чести: Синусова брадикардия, брадикардия, тахикардия, предсърдно трептене

Нечести: камерна тахикардия, аритмия ⁴

С неизвестна честота: камерно мъждене, сърдечна недостатъчност ⁵, понижена сърдечна честота

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения

Редки: левкопения или гранулоцитопения които са били обратими след спиране на лечението с пропафенон. Агранулоцитоза.

Нарушения на нервната система

Много чести: замаяност ², синкоп, парестезия.

Чести: главоболие, нарушение на вкуса

Нечести: синкоп, атаксия, парестезия

С неизвестна честота: конвулсии, екстрапирамидни симптоми, безпокойство

Нарушения на очите

Чести: неясно зрение

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

чести: диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Чести: коремна болка, гадене, повръщане, констипация, диария, сухота в устата

Нечести: подуване на корема, флатуленция

С неизвестна честота: гадене, стомашно-чревен дискомфорт



Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: еритема, сърбеж, обрив, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота: лупус еритематозес подобен синдром

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: понижен апетит

Съдови нарушения

Нечести: хипотония

С неизвестна честота: ортостатична хипотония

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: болка в гърдите, пирексия, астения, умора

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: свръхчувствителност¹

Хепато-билиарни нарушения:

Чести: увредена чернодробна функция⁶

С неизвестна честота: хепатоцелуларна увреда, холестаза, хепатит, жълтеница

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: еректилна дисфункция

С неизвестна честота: високи намален брой на сперматозоидите.

Психични нарушения

Чести: тревожност, нарушение на съня

Нечести: кошмари

С неизвестна честота: състояние на обърканост

¹ Може да се манифестира като холестаза, кръвна дискразия и обрив

² с изключение на вертиго

³ Включително сино-атриален блок, атрио-вентрикуларен блок и интравентрикуларен блок

⁴ Пропадад може да бъде асоцииран с проаритмогенен ефект, който се проявява с повишаване на сърдечната честота (тахикардия) или камерно мъждене. Някои от тези аритмии може да бъдат животозастрашаващи и да изискват реанимация за превенция на потенциален фатален изход.

⁵ Може да се влоши съществуваща сърдечна недостатъчност

⁶ Този термин покрива отклонения в чернодробните функционални тестове, като повишаване на аспартат аминотрансферазата, повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на гамаглутамат трансфераза и повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта

⁷ Намаляването на броя на сперматозоидите е обратимо след прекъсване приложението на Пропадад

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на



съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Миокардни симптоми

Ефектът от предозирането на Пропастан върху миокарда се проявява с генериране на импулси и проводни нарушения като удължаване на PQ интервала, разширяване на QRS-комплекса, потискане на автоматизма на синусовия възел, AV блок, камерна тахикардия, камерно трептене и камерно мъждене. Потискането на контрактилитета (негативен инотропен ефект) може да причини хипотония, която в тежки случаи може да доведе до кардиоваскуларен шок.

Несърдечни симптоми

Може да се появят често главоболие, замаяност, замъглено зрение, парестезия, тремор, гадене, запек и сухота в устата. В изключително редки случаи са докладвани конвулсии при предозиране. Също така е докладвана и смърт.

В тежки случаи на отравяне може да се появят клонично-тонични конвулсии, парестезии, сънливост, кома и респираторен арест.

Лечение

Опити за елиминирането чрез хемоперфузия са с ограничена ефикасност. Поради високата степен на свързване с плазмените белтъци ($\geq 95\%$) и големия обем на разпределение, хемодиализата е неефективна.

В допълнение към основните спешни мерки, трябва да се мониторира жизнените показатели в отделение за интензивни грижи и ако е необходимо, да се коригират.

За контролиране на ритъма и кръвното налягане са били ефективни дефибрилацията, както и инфузия с допамин и изопроterenол. Конвулсиите са повлияни с интравенозен диазепам.

Може да се приложат, ако е необходимо и основни поддържащи мерки като асистирано дишане и външен сърдечен масаж.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Клас Ic антиаритмични лекарства.

ATC код: C01BC03

5.1. Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие

Пропафеноновият хидрохлорид е антиаритмично лекарство с мембранно-стабилизиращ и блокиращ натриевите канали ефекти (Vaughan Williams класификация, Клас Ic). Той има и бета-блокираща активност (Vaughan Williams class II).

Пропафеноновият хидрохлорид намалява скоростта на покачване на трансмембрания акционен потенциал и по този начин забавя проводимостта на импулсите (отрицателна



дромотропна активност).

Рефрактерните периоди в предсърдието, AV-възела и камерата се удължават.

При пациенти с Wolff-Parkinson-White (WPW) синдром, пропафенон удължава рефрактерните периоди на допълнителните проводни снопчета.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Перорално пропафеновият хидрохлорид се абсорбира добре. Времето за достигане на максимални плазмени концентрации (t_{max}) е 2-3 часа.

Пропафеновият хидрохлорид се подлага на екстензивна пресистемна биотрансформация (CYP2D6; чернодробен ефект на първо преминаване), което води до зависима от дозата и лекарствената форма абсолютната бионаличност.

Разпределение

Пропафенон се разпределя бързо. Равновесният обем на разпределение е 1,9 до 3,0 L/kg. Степента на свързване на пропафенон с плазмените протеини е зависима от концентрацията и намалява от 97,3% при 0,25 ng/mL до 91,3% при 100 ng/mL.

Биотрансформация и елиминиране

Съществуват два генетично определени модела на метаболизма на пропафенов хидрохлорид

- при повече от 90% от пациентите пропафеновият хидрохлорид се метаболизира бързо и екстензивно с време на полуживот от 2 до 10 часа (екстензивни метаболитатори). Тези пациенти метаболизират пропафеновия хидрохлорид до два главни метаболита: 5-хидроксипропафенон (норпропафенон) образуван от CYP3A4 и CYP1A2.

при по-малко от 10% от пациентите пропафеновия хидрохлорид се метаболизира слабо, защото метаболита 5-хидроксипропафенон се образува минимално или не се образува (лоши метаболитатори). Времето за полуживот на пропафенон е от 2 до 10 часа за екстензивните метаболитатори и около 32 часа за бавните метаболитатори. Клирънсът на пропафенон е от 0,67 до 0,81 L/h/kg. „Steady-state” (равновесното) състояние се достига на $3^{ia}/4^{ia}$ ден; заради това препоръчителния дозов режим при перорално приложение е еднакъв за всички пациенти.

При приложението на пропафенов хидрохлорид трябва да се има предвид променливата му в значителна степен фармакокинетика, главно поради чернодробния first-pass метаболизъм и нелинейната фармакокинетика при бързометаболизиращите индивиди.

Голямата вариабилност в плазмените нива изисква внимателно титриране на дозата при пациенти с предупредителни признаци за клинична или ЕКГ токсичност.

Само около 1% непроменен пропафенон се екскретира през бъбреците. Терапевтичните плазмени концентрации са в порядъка на 100 - 1500 ng/mL.

Пропафенон преминава през плацентарната бариера и се екскретира с майчиното мляко.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката при бързо метаболизиращите е нелинейна, а при бавно метаболизиращите индивиди е линейна, като резултат от етапа на насищане при хидроксилране (CYP2D6).

Преминаване в кръвообращението на фетуса

Съществува 1 съобщение за концентрация на пропафенон в умбиликалната вена, която



около 30% от майчината концентрация в кръвта.

Екскреция в майчиното мляко

Съществува 1 съобщение, че концентрацията на пропафенон в майчиното мляко е 4-9% от майчината концентрация в кръвта.

Индивидуална вариабилност

При пропафенон съществува значителна степен на индивидуална вариабилност във фармакокинетиката, което се дължи на ефекта на първо преминаване и нелинейната кинетика при екстензивните метаболизатори. Голямата вариабилност на плазмените нива изисква дозата да се титрира внимателно, при наблюдение за клинични и електрокардиографски данни за токсичност.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция експозицията на пропафенон е била с висока вариабилност и без значими разлики със здрави млади лица. Експозицията към 5-хидроксипропафенон е била подобна, но експозицията към пропафенонов глюкоронид е била удвоена.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, експозицията към пропафенон и 5-хидроксипропафенон е била подобна на тази при здрави контроли, докато при пациенти с бъбречно увреждане е била наблюдавана акумулация на глюкоронидови метаболити. Пропафенонов хидрохлорид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно заболяване.

Чернодробно увреждане

Пропафенон показва повишена перорална бионаличност и полуживот при пациенти с чернодробно увреждане. Дозата трябва да се адаптира при пациенти с чернодробна болест.

Педиатрична популация

Клирънс на пропафенон при новородени и деца от 3 дни до 7 години е от 0,13 до 2,98 L/h/kg след интравенозно или перорално приложение, без да има ясна връзка с възрастта. Нормалната доза перорален пропафенон за достигане на равновесните концентрации при 47 деца на възраст 1 ден до 10,3 години (средно 2,2 месеца) е била с 45% по-висока при деца над 1 годишна възраст в сравнение с деца под 1 година. Въпреки, че е имало широка вариабилност между лицата, мониторирането и ЕКГ изглежда по-подходящо за адаптиране на дозировката, отколкото плазмените концентрации на пропафенон.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, основани на конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократни дози, генотоксичност, карциногенен потенциал или репродуктивна токсичност не показват особен риск при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза

Макрогол 6000

Магнезиев стерат

Царевично нишесте



Модифицирано царевично нишесте
Хидроксипропилметилцелулоза
Натриев лаурилсулфат
Повидон
Силициев диоксид
Талк
Титанов диоксид (E171).

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

ПВХ/алуминиев блистер.

Оригинална опаковка съдържаща 20 и 50 филмирани таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

Tel.: 0049 6101 603 0

Fax: 0049 6101 603 259

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9800302

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13.10.1998/09.09.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2019

