

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Propafenone Orion, 150 mg, tabletki powlekane

Propafenone Orion, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Propafenone Orion 150 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg propafenonu chlorowodorku.

Propafenone Orion 300 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg propafenonu chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych znajduje się w punkcie 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki 150 mg:

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 9,14 mm z wytłoczonym kodem „ORN37” po jednej stronie i rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Tabletki 300 mg:

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 11,18 mm z wytłaczanym kodem „ORN39” po jednej stronie i rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka nawrotów udokumentowanych objawowych i obezwładniających komorowych zaburzeń rytmu, przy potwierdzonym braku dysfunkcji lewej komory lub choroby wieńcowej.

Zapobieganie nawrotom udokumentowanego częstoskurczu nadkomorowego w przypadku ustalenia konieczności leczenia oraz przy potwierdzonym braku dysfunkcji lewej komory.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie leczenia propafenonu chlorowodorkiem w warunkach szpitalnych przez specjalistów medycyny wewnętrznej, kardiologów lub kardiologów dziecięcych. Indywidualna dawka podtrzymująca powinna być ustalona pod nadzorem kardiologicznym, łącznie z EKG i kontrolą ciśnienia krwi. Jeśli zespół QRS wydłuży o więcej niż 20% lub w przypadku wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia, dawka powinna być zredukowana lub leczenie przerwane aż EKG powróci do normalnych wartości.

Dorośli:

Początkowo 150 mg trzy razy dziennie, zwiększając dawkę w odstępach nie mniejszych, niż co trzy lub cztery dni do 300 mg dwa razy dziennie oraz w razie konieczności, do maksymalnej dawki 300 mg trzy razy dziennie.

Dla pacjentów ze strukturalnymi zaburzeniami mięśnia sercowego (kardiomiopatia) bardziej korzystne będzie wolniejsze zwiększanie dawki, z przerwami 5-8 dniowymi.

Tabletki należy połykać w całości, po posiłku, popijając wodą. Dla pacjentów o wadze mniejszej niż 70 kg zalecane jest zmniejszenie całkowitej dobowej dawki.

Osoby w podeszłym wieku:

Początkowo 150 mg trzy razy na dobę, następnie dawkę można zwiększać stopniowo, co pięć do ośmiu dni do dawki 300 mg dwa razy na dobę, a w razie konieczności, maksymalnie do 300 mg trzy razy na dobę. W trakcie leczenia zaobserwowano większe stężenia propafenonu chlorowodoru w osoczu. Pacjenci w podeszłym wieku mogą zatem reagować na niższą dawkę. Podczas leczenia należy systematycznie monitorować stężenie propafenonu w osoczu.

Dzieci:

Nie ma dawki propafenonu chlorowodoru przeznaczonej dla dzieci. Brak doświadczeń u dzieci.

Zaburzenia czynności wątroby:

Propafenonu chlorowodorek jest w znacznym stopniu metabolizowany poprzez nasycający oksydacyjny szlak wątrobowy. W związku ze zwiększoną biodostępnością i wydłużonym okresem półtrwania propafenonu chlorowodoru w fazie eliminacji, może być konieczne zmniejszenie zalecanej dawki. W trakcie leczenia należy systematycznie monitorować stężenie propafenonu w osoczu.

Zaburzenia czynności nerek:

Pomimo tego, że zaburzenia nerek nie mają wpływu na eliminację propafenonu chlorowodoru i jego głównych metabolitów, lek należy podawać ostrożnie. W trakcie leczenia należy systematycznie monitorować stężenie propafenonu w osoczu.

Monitorowanie EKG i holterowskie:

Pacjenci z komorowymi zaburzeniami rytmu wymagają ścisłego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego na początku leczenia propafenonem. Leczenie można rozpocząć tylko wtedy, gdy dostępny jest sprzęt do monitorowania i resuscytacji. W trakcie leczenia wszyscy pacjenci muszą być poddani regularnej kontroli (np. poprzez standardowe 12-kanalowe EKG raz w miesiącu, monitorowanie holterowskie co trzy miesiące oraz, w razie potrzeby, elektrokardiograficzną próbę wysiłkową).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Zawał serca (ostry lub przebyty), jeśli nie ma zagrożenia częstoskurczem komorowym.
- Pacjenci w okresie 3 miesięcy po zawale serca oraz pacjenci, których frakcja wyrzutowa lewej komory wynosi $< 35\%$, jeśli nie występują komorowe zaburzenia rytmu zagrażające życiu.
- Niewydolność serca, niezależnie od rodzaju arytmii.
- Bradykardia objawowa (wcześniejsza dysfunkcja węzła zatokowego oraz zespół chorego węzła zatokowego, jeśli pacjenci nie są zabezpieczeni rozrusznikiem serca).
- Całkowity blok odnogi pęczka Hisa, blok dwuwiązkowy, blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, jeśli pacjenci nie są zabezpieczeni rozrusznikiem serca.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Marskość wątroby.

- W połączeniu z niektórymi beta-blokerami wskazanymi w leczeniu niewydolności serca (karwedylol, bisoprolol, metoprolol, nebiwolol) (patrz punkt 4.5).
- W połączeniu z lekami przeciwartmicznymi (amiodaron, dizopiramid chinidyna, sotalol) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia specjalne

Inne leki przeciwartmiczne klasy IC zostały zbadane w randomizowanym badaniu wielośrodkowym z podwójną ślepą próbą (CAST) u pacjentów z bezobjawowymi komorowymi zaburzeniami rytmu niezagrażającymi życiu, którzy przeżyli zawał serca nie wcześniej niż 6 dni oraz nie później niż dwa lata. Wskaźniki umieralności oraz zatrzymania akcji serca bez skutku śmiertelnego były wyższe w grupie leków przeciwartmicznych IC niż w grupie placebo.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwartmicznych klasy I, nie ma kontrolowanych badań wykazujących korzystne działanie propafenonu chlorowodoru na przeżycie oraz ograniczenie nagłych zgonów.

Z reguły nie należy stosować propafenonu chlorowodoru w następujących przypadkach:

- Ciężka niewydolność wątroby,
- Przewlekła zaporowa choroba płuc lub astma.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie proarytmiczne:

Propafenonu chlorowodorek podawany z innymi lekami przeciwartmicznymi, może powodować wystąpienie cięższych postaci arytmii, zwiększać częstotliwość istniejącej arytmii lub nasilać jej objawy. Samoistna zmienność arytmii, specyficzna dla danego pacjenta, może być trudna do odróżnienia od pogorszenia spowodowanego podawaniem leku. Jeśli wystąpią częste polimorficzne przedwczesne dodatkowe skurcze komorowe, należy przerwać leczenie.

Zmiany elektrokardiograficzne:

- u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami przewodzenia propafenon należy stosować ostrożnie.
- jeśli w trakcie leczenia wystąpi blok przedsionkowo-komorowy, utrwalony blok odnogi pęczka Hisa lub całkowity blok zatokowo-przedsionkowy, należy przerwać leczenie.
- w przypadku przedłużenia czasu trwania zespołu QRS o ponad 25%, należy zmniejszyć dawkę.

W przypadku modyfikacji dawki lub leczenia współistniejącego, które może mieć wpływ na układ przewodzący serca, należy ściśle monitorować pacjentów za pomocą EKG, zwłaszcza pacjentów z zaburzeniami przewodzenia.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej:

Hipokaliemia, hiperkaliemia lub hipomagnezemia mogą powodować działanie proarytmiczne leków przeciwartmicznych klasy I, dlatego zaburzenia te należy skorygować przed rozpoczęciem podawania propafenonu chlorowodoru.

Stosowanie u pacjentów z trzepotaniem przedsionków:

Odnotowano konwersję bloku do przewodzenia 1:1 (lub konwersję migotania przedsionków do trzepotania przedsionków z towarzyszącym blokiem przewodzenia 2:1 lub 1:1).

Dlatego, w niektórych przypadkach należy dołączyć leki blokujące przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym (glikozyd naparstnicy, diltiazem, werapamil, beta-blokery), według uznania lekarza.

Należy jednak podkreślić, że takie połączenie wymaga ścisłej kontroli klinicznej i monitorowania EKG, zwłaszcza u osób starszych oraz na początku leczenia (patrz punkt 4.5).

Choroba wątroby:

- W przypadku uszkodzenia wątroby oraz u osób starszych szybkość eliminacji może być mniejsza. Wiąże się to z ryzykiem kumulacji leku w osoczu i tkankach, co może prowadzić do działań niepożądanych. Obecność tego ryzyka uzasadnia obniżenie dawki.
- Należy przerwać podawanie propafenonu w przypadku podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy normy).

Wpływ na próg stymulacji:

Zaobserwowano, że propafenonu chlorowodorek w połączeniu z innymi lekami przeciwartmicznymi zmienia wrażliwość i próg stymulacji. U pacjentów posiadających rozrusznik serca, wymagana może być odpowiednia regulacja podczas trwania i po zakończeniu leczenia.

Miastenia ciężka rzekomoporażna:

Propafenonu chlorowodorek może nasilić ciężką miastenię rzekomoporażną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwartmiczne

Niektóre leki przeciwartmiczne obniżają automatyzm, przewodzenie oraz kurczliwość serca.

Połączenie leków przeciwartmicznych różnych klas może mieć korzystny efekt terapeutyczny, jednak jest to zazwyczaj trudne, gdyż wymaga ścisłej kontroli klinicznej oraz monitorowania EKG. Połączone stosowanie leków przeciwartmicznych zwiększających ryzyko *torsades de pointes* (amiodaron, dizopiramid, chinidyna, sotalol) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się łącznego stosowania leków przeciwartmicznych tej samej klasy, za wyjątkiem nielicznych przypadków, z powodu podwyższonego ryzyka sercowych zdarzeń niepożądanych.

Połączenie leków o działaniu inotropowo i chronotropowo ujemnym lub zwalniającym przewodzenie przedsionkowo-komorowe jest trudne i wymaga monitorowania klinicznego i kontroli EKG.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków przeciwartmicznych z powodu możliwości podwyższenia ryzyka działań niepożądanych ze strony serca poprzez działanie addytywne.

Łączenie leków przeciwartmicznych jest trudne i wymaga ścisłego monitorowania klinicznego oraz kontroli EKG.

Połączenie leków o działaniu inotropowo i chronotropowo ujemnym lub zwalniającym przewodzenie przedsionkowo-komorowe wymaga monitorowania klinicznego i kontroli EKG.

Beta-blokery stosowane w leczeniu niewydolności serca (bisoprolol, karwedylol, metoprolol, nebiwolol)

Ujemne działanie inotropowe z ryzykiem niewydolności serca (efekt synergistyczny). Połączenie propafenonu z beta-blokerami jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Doustne antykoagulanty

Zwiększone działanie przeciwzakrzepowe oraz ryzyko krwawienia poprzez zahamowanie metabolizmu doustnych leków przeciwzakrzepowych. W trakcie leczenia propafenonem oraz po jego zakończeniu zaleca się częstszą kontrolę współczynnika INR oraz, w razie potrzeby, modyfikację dawki doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Bupropion

Ryzyko nasilonych działań niepożądanych propafenonu z powodu zmniejszenia jego metabolizmu wątrobowego przez bupropion.

W trakcie leczenia bupropionem zaleca się monitorowanie kliniczne oraz, w razie potrzeby, modyfikację dawki propafenonu.

Leki przeciwdrgawkowe indukujące enzymy (karbamazepina, fosfenytoina, fenobarbital, fenytoina, prymidon)

Zmniejszone stężenie propafenonu w osoczu spowodowane zwiększeniem metabolizmu wątrobowego przez induktor.

Monitorowanie kliniczne i EKG. W razie konieczności, modyfikacja dawki propafenonu podczas leczenia skojarzonego oraz po odstawieniu leku przeciwdrgawkowego indukującego enzymy.

Beta-blokery (z wyjątkiem esmololu) oraz beta-blokery stosowane w niewydolności serca (patrz połączenia przeciwwskazane)

Zaburzenia kurczliwości, automatyzmu oraz przewodzenia (supresja współczulnych mechanizmów kompensacyjnych).

Zaleca się monitorowanie kliniczne i EKG.

Cinakalcet

Podwyższone stężenie propafenonu w osoczu z ryzykiem przedawkowania, co jest spowodowane spadkiem metabolizmu wątrobowego wywołanym przez cinakalcet. W trakcie leczenia cinakalcetem zaleca się monitorowanie kliniczne oraz zmniejszenie dawki.

Darifenacyna

Podwyższone stężenie propafenonu w osoczu z ryzykiem przedawkowania, co jest spowodowane spadkiem metabolizmu wątrobowego wywołanym przez darifenacynę. W trakcie leczenia darifenacyną zaleca się monitorowanie kliniczne oraz zmniejszenie dawki.

Digoksyna

Podwyższony poziom digoksyny w osoczu, zwłaszcza u osób starszych.

Monitorowanie kliniczne oraz możliwa kontrola poziomu digoksyny w osoczu w trakcie leczenia propafenonem oraz po jego zakończeniu.

Duloksetyna oraz inne produkty metabolizowane przez CYP2D6

Podwyższone stężenie propafenonu w osoczu z ryzykiem przedawkowania, co jest spowodowane spadkiem metabolizmu wątrobowego (duloksetyna, fluoksetyna, fluwoksamina lub paroksetyna). W trakcie leczenia tymi produktami zaleca się monitorowanie kliniczne oraz zmniejszenie dawki.

Esmolol

Zaburzenia kurczliwości, automatyzmu oraz przewodzenia (supresja współczulnych mechanizmów kompensacyjnych). Monitorowanie kliniczne i EKG.

Dziurawiec zwyczajny

Zmniejszone stężenie propafenonu w osoczu spowodowane zwiększeniem metabolizmu wątrobowego przez dziurawiec zwyczajny.

Monitorowanie kliniczne i EKG. W razie konieczności, modyfikacja dawki propafenonu podczas leczenia skojarzonego oraz po odstawieniu dziurawca zwyczajnego.

Ryfampicyna

Zmniejszone stężenie propafenonu w osoczu spowodowane zwiększeniem metabolizmu wątrobowego przez ryfampicynę.

Monitorowanie kliniczne i EKG. W razie konieczności, modyfikacja dawki propafenonu podczas leczenia skojarzonego oraz po odstawieniu ryfampicyny.

Terbinafina

Ryzyko nasilonych działań niepożądanych propafenonu z powodu zmniejszenia jego metabolizmu wątrobowego przez terbinafinę. Monitorowanie kliniczne. Jeśli jest to konieczne, modyfikacja dawki propafenonu w trakcie leczenia terbinafiną.

Teofilina

Podwyższony poziom teofiliny w osoczu spowodowany obniżeniem metabolizmu wątrobowego przez propafenon.

Monitorowanie kliniczne oraz możliwa kontrola stężenia teofiliny w osoczu w trakcie leczenia propafenonem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania propafenonu chlorowodorku u kobiet ciężarnych. W związku z tym leku nie należy stosować podczas ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Stwierdzono, że propafenon przenika przez łożysko w około 30%.

Karmienie piersią

W trakcie leczenia propafenonu chlorowodorkiem karmienie piersią należy przerwać, gdyż nie ma danych dotyczących ewentualnych skutków działania leku na niemowlęta.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Propafenon może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nieostrość widzenia, zawroty głowy, zmęczenie i hipotonia ortostatyczna mogą wpływać na szybkość reakcji pacjenta i upośledzać zdolność do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pojawiają się częściej u pacjentów metabolizujących lek wolniej niż u tych, u których metabolizm przebiega szybko. U 58% pacjentów występuje co najmniej jedno działanie niepożądane. Zazwyczaj działania niepożądane obserwuje się na początku leczenia, a około 15% osób musi z tego powodu zaprzestać leczenia. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zawroty głowy, mdłości, zaburzenia widzenia i metaliczny smak w ustach. Pojawiają się u około 9 do 21% pacjentów. Działanie proarytmiczne występuje u około 6% pacjentów, a niewydolność serca u ok. 3%. Zaburzenia przewodzenia odnotowuje się u 8% pacjentów, z czego jedna czwarta ma znaczenie kliniczne.

Poniżej wymienione są działania niepożądane rejestrowane podczas leczenia różnymi postaciami farmaceutycznymi propafenonu chlorowodorku. Związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Tabela działań niepożądanych

| |
|---|
| Bardzo często ($\geq 1/10$) |
| Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) |
| Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) |
| Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) |
| Bardzo rzadko ($\geq 1/10\ 000$) |
| Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). |

W każdej z grup układów i narządów działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się ich nasileniem.

| | |
|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Niezbyt często | Leukocytopenia |
| Rzadko | Granulocytopenia, trombocytopenia, agranulocytoza. |
| Zaburzenia układu odpornościowego | |
| Niezbyt często | Reakcje alergiczne. |

| | |
|---|---|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Często | Anoreksja. |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często | Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia odrędkowego, niepokój, łagodne zdezorientowanie. |
| Rzadko | Ataksja, drżenie, drętwienie, zaburzenia snu, koszmary nocne, depresja dezorientacja, objawy ze strony układu pozapiramidowego. |
| Bardzo rzadko (w tym pojedyncze zgłoszenia) | Omdlenia. |
| Częstość nieznaną | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. |
| Zaburzenia oka | |
| Często | Zaburzenia widzenia. |
| Zaburzenia serca | |
| Często | Ból w klatce piersiowej (dusznicza bolesna), bradykardia, zaburzenia przewodzenia, niewydolność serca. Działanie sprzyjające arytmii w postaci przyspieszenia tętna (tachykardia) lub migotanie komór. Zwiększona aktywność ektopowa. |
| Zaburzenia naczyń | |
| Rzadko | Niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne. |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Rzadko | Zapalenie opłucnej. |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Często | Anoreksja, mdłości, wymioty, metaliczny smak, zaparcia, biegunka, suchość w ustach, ból brzucha. |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Niezbyt często | Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (transaminazy i fosfataza alkaliczna w surowicy). |
| Rzadko | Zaburzenia wątroby, w tym uszkodzenie komórek wątrobowych, żółtaczka cholestatyczna wewnątrzwątrobową, zapalenie wątroby. |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |

| | |
|--|---|
| Niezbyt często | Pokrzywka. |
| Rzadko | Alergiczne reakcje skóry, świąd, łysienie, zespół toczniopodobny. |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| Rzadko | Impotencja, zmniejszona spermatogeneza. |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Często | Zmęczenie. |

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania są ograniczone. Nie jest znane specyficzne antidotum.

Metody zwiększające eliminację leku z organizmu jak hemodializa lub hemoperfuzja mają niewielkie szanse powodzenia ze względu na dużą objętość dystrybucji leku. W mięśniu sercowym skutki przedawkowania propafenonu chlorowodoru przejawiają się zaburzeniami generacji impulsów i przewodzenia, takimi jak przedłużenie odcinka PQ, poszerzenie QRS, zmniejszenie automatyzmu węzła zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia komorowa, trzepotanie i migotanie komór. Może także pojawić się niedociśnienie. Ponadto może dojść do drgawek, senności i zgonu.

Należy zastosować typowe procedury ratunkowe w ostrej zapaści sercowo-naczyniowej. W przypadku ciężkich zaburzeń przewodzenia związanych z upośledzoną czynnością serca, wymagane może być leczenie atropiną, izoprenalina lub zastosowanie stymulacji serca. Jeśli nie jest możliwa stymulacja elektryczna, należy spróbować skrócić czas trwania QRS i zwiększyć częstość akcji serca, stosując wysokie dawki izoprenaliny. Blok odnogi pęczka Hisa nie stanowi wskazania do stosowania izoprenaliny. Niedociśnienie może wymagać podania leków inotropowych. Drgawki należy leczyć dożylnym podaniem diazepamu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty przeciwyrtmiczne należące do klasy Ic. Kod ATC: C01BC03.

Sposób działania

Lek ten ma działanie stabilizujące błony mięśnia sercowego, redukuje szybki sodowy prąd dokomórkowy, zmniejsza tempo depolaryzacji i przedłuża przewodzenie impulsów w przedsionku, węzle przedsionkowo-zatokowym oraz przede wszystkim w układzie His-Purkinje.

Przewodzenie impulsów przez drogi dodatkowe, jak w zespole WPW, jest hamowane poprzez przedłużenie okresu refrakcji lub blokadę drogi przewodzenia zarówno w kierunku zstępującym, jak i (głównie) wstecznym.

Jednocześnie, spontaniczna pobudliwość jest zmniejszana poprzez zwiększenie progu stymulacji mięśnia sercowego natomiast pobudliwość elektryczna mięśnia sercowego jest obniżona przez zwiększenie progu migotania komór.

Działania przeciwartmyczne: Spowalnianie prędkości narastania potencjału czynnościowego, zmniejszenie pobudliwości, ujednorodnianie szybkości przewodzenia, zniesienie automatyzmu ektopowego, zmniejszona podatność mięśnia sercowego na migotanie.

Propafenonu chlorowodorek ma umiarkowane działanie beta sympatykolytyczne, co jednak nie ma znaczenia klinicznego. Jednakże wysokie dawki dobowe (900 – 1200 mg) mogą wywoływać działanie sympatykolytyczne (przeciwadrenergiczne).

W badaniu EKG propafenonu chlorowodorek powoduje nieznaczne przedłużenie czasu trwania załamka P i QRS oraz odcinka PR natomiast odcinek QT_C z reguły pozostaje niezmienny.

U pacjentów z frakcją wyrzutową 35-50%, u których stosowana jest naparstnica w dawkach terapeutycznych, kurczliwość lewej komory jest nieco zmniejszona. U pacjentów z zawałem pełnościennym i niewydolnością krążenia, dożylnie podawanie propafenonu chlorowodoru może spowodować znaczną redukcję frakcji wyrzutowej lewej komory; ryzyko to jest znacznie mniejsze w ostrym okresie zawału bez współistniejącej niewydolności krążenia. W obydwu przypadkach nieznacznie wzrasta ciśnienie w tętnicy płucnej. Ciśnienie tętnicze krwi nie ulega znaczącym zmianom. Dowodzi to, że propafenonu chlorowodorek nie wywiera niekorzystnego, mającego znaczenie kliniczne działania na czynność lewej komory. Znaczące z klinicznego punktu widzenia zaburzenia czynności skurczowej lewej komory może wystąpić jedynie u pacjentów z wcześniej zaburzoną czynnością lewej komory.

Nieleczona niewydolność krążenia może ulec pogorszeniu, powodując dekomensację.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu propafenonu chlorowodorek jest niemal całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego zależnie od dawki i ulega szybkiej dystrybucji ustrojowej.

Dystrybucja i metabolizm

Po podaniu jednej tabletki, biodostępność wynosi około 50%. Po wielokrotnych dawkach, stężenie w osoczu i biodostępność rosną nieproporcjonalnie w związku z nasyceniem metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie. Propafenonu chlorowodorek jest głównie metabolizowany w wątrobie do dwóch aktywnych metabolitów: 5-hydroksypropafenonu – z udziałem CYP2D6 oraz N-depropylopropafenonu (norpropafenonu) – z udziałem CYP3A4 i CYP1A2. Stan stacjonarny jest osiągnięty po 3-4 dniach, gdy biodostępność rośnie do około 100%. Stężenie terapeutyczne w osoczu mieści się w zakresie od 150 ng/ml do 1500 ng/ml. W zakresie stężenia terapeutycznego ponad 95% propafenonu chlorowodoru jest związane z białkami w osoczu. Porównanie zbiorczego stężenia w moczu w ciągu 24 godzin pozwoliło na obliczenie, że 1,3% dożylnego (70 mg) i 0,65% doustnego (600 mg) propafenonu chlorowodoru jest wydzielane w formie niezmięnionej; oznacza to, że propafenonu chlorowodorek jest niemal w całości metabolizowany w wątrobie. Nawet w przypadku upośledzonej czynności nerek, mało prawdopodobne jest zmniejszenie eliminacji propafenonu chlorowodoru, co potwierdzają opisy przypadków i pojedyncze badania kinetyki u pacjentów przewlekle hemodializowanych. Wartości chemii klinicznej nie różnią się od tych u pacjentów, u których nie występuje upośledzenie czynności nerek.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania eliminacji u pacjentów wynosi 5-7 godzin (w niektórych przypadkach 12 godzin) po podaniu dawek wielokrotnych. U większości zdrowych ochotników i u chorych stwierdzono ścisłą dodatnią korelację pomiędzy stężeniem propafenonu w osoczu i czasem przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

Przy stężeniu propafenonu w osoczu wynoszącym 500 ng/ml, odcinek PR jest statystycznie znacznie wydłużony w porównaniu do wartości wyjściowych, co pozwala na miareczkowanie dawki i monitorowanie pacjentów za pomocą zapisów EKG. Częstotliwość dodatkowych skurczów komorowych zmniejsza się

w miarę wzrastania stężenia w osoczu. W pojedynczych przypadkach odpowiednie działanie przeciwartymiczne było obserwowane przy stężeniu w osoczu wynoszącym nawet poniżej 500 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna.

Skrobia kukurydziana.

Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A).

Powidon K30.

Magnezu stearynian.

Powłoka:

Alkohol poliwinylowy.

Tytanu dwutlenek (E 171).

Makrogol 3350.

Talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/PVDC/Aluminium. Blistry są pakowane w tekturowe pudełka.

Wielkości opakowań 20, 30, 50, 60, 90, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 150 mg: 20420
300 mg: 20421

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012.07.20

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.05.2015