

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROPAFENONĂ ARENA 150 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține clorhidrat de propafenonă 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate sub forma de discuri cu suprafețe lenticulare, de culoare albă, cu diametru de 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tahiaritmii supraventriculare, cum sunt: tahicardie joncțională, tahicardie supraventriculară din cadrul sindromului WPW, flutter atrial, fibrilație atrială paroxistică, în absența alterării funcției ventriculului stâng.

Tahicardie ventriculară simptomatică severă, cu potențial letal.

4.2 Doze și mod de administrare

Medicamentul *Propafenonă Arena 150 mg* este destinat utilizării de către adulți.

Doza de propafenonă este individualizată, în funcție de tipul aritmiei, vârsta pacientului, tolerabilitate și de răspunsul la tratament.

Se recomandă ca începerea terapiei cu *Propafenonă Arena 150 mg* să se facă în spital, sub supravegherea unui medic specializat în tratamentul aritmiilor. Doza individuală de întreținere trebuie stabilită sub supraveghere cardiologică, incluzând monitorizarea electrocardiogramei și controlul tensiunii arteriale. De asemenea, unitatea trebuie să dispună de echipament de urgență.

În timpul tratamentului, la intervale regulate, trebuie efectuate următoarele investigații: electrocardiogramă standard (ECG) – la intervale de o lună, electrocardiogramă Holter – la intervale de 3 luni, la nevoie ECG de efort.

Adulți

Doza inițială recomandată este de 150 mg clorhidrat de propafenonă (un comprimat *Propafenonă 150 mg*) de 3 ori pe zi. Doza se poate crește la intervale de minimum 3 zile la 300 mg clorhidrat de propafenonă (2 comprimate *Propafenonă Arena 150 mg*) de 2 ori pe zi și, dacă este necesar, până la

maximum 300 mg clorhidrat de propafenonă (2 comprimate *Propafenonă Arena 150 mg*) de 3 ori pe zi.

Doza de întreținere uzuală este de 300 mg clorhidrat de propafenonă (2 comprimate *Propafenonă Arena 150 mg*) de 2 ori pe zi.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu lichid, după masă.

În cazul tratamentului de lungă durată, metabolizarea propafenonei poate diminua, fiind necesară reducerea dozei.

Doza de propafenonă trebuie diminuată sau tratamentul trebuie reevaluat până la normalizarea electrocardiografei, în următoarele cazuri:

- când complexul QRS sau intervalul QT se prelungesc cu peste 20%;
- când intervalul PQ se prelungeste cu peste 50%;
- când intervalul QT este prelungit peste 500 ms sau
- când cresc incidența și gravitatea aritmiilor cardiace.

Grupuri speciale de pacienți

La pacienții cu vârsta peste 70 ani, cu greutatea corporală sub 70 kg sau cu insuficiență hepatică, este necesară reducerea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică, datorită creșterii biodisponibilității și a timpului de înjumătățire prin eliminare, se recomandă administrarea a 20-30% din doza uzuală.

Pacienți cu insuficiență renală

Cu toate că eliminarea propafenonei și a metaboliților ei principali nu este influențată semnificativ de insuficiența renală, antiaritmicele trebuie administrate, totuși, cu prudență.

Copii

În lipsa studiilor privind eficacitatea și siguranța utilizării propafenonei la copii, nu se recomandă administrarea medicamentului la această grupă de vârstă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la propafenonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență cardiacă congestivă necontrolată.

Șoc cardiogen (cu excepția celui indus de aritmii).

Bradycardie marcată.

Tulburări electrolitice necontrolate (de exemplu, ale kaliemiei).

Boli bronhopulmonare obstructive severe.

Hipotensiune arterială marcată.

Miastenia gravis.

Disfuncții ale nodului sinusal.

Tulburări de conducere la nivel atrial, atrioventricular și intraventricular (de exemplu: bloc atrioventricular de gradul II sau III, bloc de ramură complet, bloc bifascicular).

Intoxicație digitalică.

În primele 3 luni după un infarct miocardic sau în cazul în care debitul cardiac este redus (fracție de ejeție a VS <35%), cu excepția aritmiilor ventriculare care pun viața în pericol.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Similar celorlalte antiaritmice din clasa I, propafenona nu a dovedit un efect benefic în ceea ce privește supraviețuirea și moartea subită.

Medicamentul trebuie administrat numai în cazurile cu indicații certe, datorită potențialului proaritmogen și a faptului că nu se cunoaște cu certitudine modul în care influențează prognosticul pacientului.

În general, antiaritmicele nu trebuie administrate în aritmiile cu simptomatologie săracă, fără modificări hemodinamice și fără prognostic grav.

Similar celorlalte antiaritmice, propafenona poate determina apariția unor forme mai severe de aritmie, creșterea frecvenței aritmiilor preexistente sau agravarea simptomatologiei. În cazul în care, în timpul

tratamentului cu propafenonă, apar blocuri sinoatriale, atrioventriculare, bloc de ramură complet sau extrasistole ventriculare multiple sau polimorfe, administrarea trebuie întreruptă imediat. Datorită efectului beta-blocant al propafenonei, se recomandă prudență la pacienții cu boli obstructive ale căilor aeriene sau astm bronșic.

Propafenona poate influența activitatea pacemaker-ului artificial. Ca urmare, funcția pacemaker-ului trebuie verificată și, dacă este necesar, reprogramată.

Pacienții cu cardiomiopatii de cauză organică prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe. La aceștia, precum și la pacienții vârstnici și la cei cu disfuncții ale ventriculului stâng (fracție de ejecție redusă), este necesară inițierea treptată a tratamentului, cu doze mici, care se cresc cu prudență (la intervale de 5-8 zile).

De asemenea, este necesară prudență deosebită și pe perioada tratamentului de întreținere.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocierea propafenonei cu sultoprida este contraindicată, datorită riscului foarte mare de tulburări de ritm ventriculare, în special de torsada vârfurilor.

Efectul propafenonei poate fi potențat de administrarea concomitentă de anestezice locale și de alte medicamente cu efect cronotrop sau inotrop negativ (de exemplu: blocante beta-adrenergice, antiaritmice din clasa Ia).

Propafenona determină creșterea concentrației plasmatice a warfarinei, cu creșterea timpului de protrombină, impunând reducerea dozei de warfarină.

În cazul asocierii cu propafenona s-a observat creșterea concentrației plasmatice de propranolol, metoprolol, diltiazem, ciclosporină și teofilină (în acest caz dublarea concentrației plasmatice); poate fi necesară reducerea dozei medicamentelor administrate concomitent cu propafenona, pentru evitarea cazurilor de supradozaj.

Asocierea cu chinidina poate duce la scăderea clearance-ului, cu creșterea concentrației în platou a propafenonei.

Propafenona determină creșterea concentrației plasmatice a digoxinei, cu risc de producere a intoxicației digitale. Ca urmare, în momentul inițierii tratamentului cu propafenonă la bolnavii digitalizați, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de digoxină, eventual scăderea dozei. Pe parcursul tratamentului concomitent cu propafenonă, este necesară ajustarea dozei de digoxină în funcție de concentrația plasmatică.

Asocierea propafenonei cu anticolinesterazice prezintă risc de bradicardie excesivă.

Administrarea concomitentă de cimetidină sau ketoconazol determină creșterea concentrației plasmatice de propafenonă prin inhibarea metabolizării antiaritmice la nivelul citocromului P450.

În cazul asocierii fenobarbitalului sau rifampicinei, se poate produce scăderea concentrației plasmatice de propafenonă, posibil sub nivelul terapeutic, cu apariția aritmiilor.

Datorită efectului aritmogen al antidepressivelor triciclice și înrudite, acestea pot determina apariția de reacții adverse în cazul asocierii cu antiaritmice, inclusiv propafenona.

Administrarea concomitentă cu ritonavir poate crește incidența reacțiilor adverse ale propafenonei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene. Având în vedere faptul că datele privind utilizarea la femeile gravide sau care alăptează sunt insuficiente iar propafenona traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele matern, nu se recomandă utilizarea sa în timpul sarcinii și alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece propafenona determină tulburări de vedere și amețeli, poate influența negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, mai ales la începutul tratamentului, la creșterea dozelor, când se modifică medicația și în cazul consumului concomitent de băuturi alcoolice.

4.8 Reacții adverse

În general, propafenona poate produce reacții adverse ușoare, dependente de doză, care apar în special la începutul tratamentului. Majoritatea acestora nu necesită întreruperea administrării, ci numai ajustarea dozei.

Ocazional, în special la doze mari, pot să apară tulburări gastro-intestinale (de exemplu, anorexie, gust amar, uscăciunea mucoasei bucale, greață, vărsături, constipație sau diaree), amețeli, cefalee, tulburări de vedere, fatigabilitate. Foarte rar, pot să apară neliniște, coșmaruri, tulburări de somn, anxietate sau stare de confuzie și manifestări extrapiramidale. Aceste reacții duc relativ rar la întreruperea tratamentului.

Mai puțin frecvent, pot să apară reacții alergice cutanate, cum sunt eritem cutanat, prurit, exantem sau urticarie. De asemenea, rareori, pot să apară icter colestatic, discrazii sanguine sau sindrom lupic; toate aceste reacții sunt reversibile după încetarea tratamentului.

Ocazional, s-a observat hipotensiune arterială ortostatică, în special la vârstnici. Această reacție dispăre la reducerea dozei sau întreruperea tratamentului.

Rareori, în timpul tratamentului cu propafenonă se pot produce bradicardie, bloc sinoatrial sau atrioventricular, bloc de ramură.

Propafenona prezintă risc aritmogen mic. Se pot produce modificări ale pragului de excitabilitate și de sensibilitate cardiacă. Este posibilă apariția tahicardiei ventriculare, flutterului și fibrilației atriale. Insuficiența cardiacă se poate agrava.

Foarte rar, în caz de supradozaj s-au raportat convulsii.

De asemenea, se poate produce reactivarea astmului bronșic sau dispnee (la pacienții cu boală bronhopulmonară obstructivă).

După administrarea de doze mari de propafenonă s-au raportat disfuncție erectilă și scăderea numărului de spermatozoizi.

În cazuri izolate, s-au observat leucopenie, trombocitopenie, chiar agranulocitoză (reversibile).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj se pot produce prelungirea intervalului PQ, a complexului QRS, deprimarea automatismului nodului sinusal, bloc atrioventricular, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară, hipotensiune arterială mergând până la șoc cardiogen.

De asemenea, pot să apară și manifestări extracardiacă, cum sunt: cefalee, amețeli, tulburări de vedere, paretezii, tremor, uscăciunea mucoasei bucale, greață, vărsături, constipație. În cazuri severe pot să apară convulsii tonico-clonice, somnolență, comă, apnee.

Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul propafenonei.

Se recomandă internarea pacientului într-un serviciu de terapie intensivă.

Tratament specific

În caz de bradicardie este necesară reducerea dozei sau întreruperea administrării și, dacă este necesar, tratament cu atropină.

Pentru combaterea blocului sinoatrial și atrioventricular de gradul II sau III, se administrează atropină sau izoprenalină, iar, dacă este necesar, se instalează un pacemaker.

În caz de bloc atrioventricular este necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, la nevoie, electroconversie sau administrarea de doze mari de izoprenalină.

Tratamentul insuficienței cardiace constă din administrarea de glicozide tonocardice.

În caz de edem pulmonar se recomandă doze mari de diuretice, nitroglicerină, la nevoie catecolamine (de exemplu: adrenalină și/sau dopamină sau dobutamină).

Tratament în supradozajul acut

În caz de hipotensiune arterială severă și bradicardie se recomandă administrarea intravenoasă de adrenalină. Convulsiile se tratează prin administrarea de diazepam intravenos. Căile aeriene trebuie păstrate permeabile; dacă este necesar pacientul se intubează și se administrează un miorelaxant.

În caz de șoc cardiogen se recomandă resuscitare cardiorespiratorie.

Datorită legării în proporție mare de proteinele plasmatice și a volumului aparent de distribuție mare, hemodializa sau hemoperfuzia nu sunt eficiente.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiaritmice clasa Ic, codul ATC: C01BC03.

Clorhidratul de propafenona aparține antiaritmicelelor stabilizatoare de membrană din grupul Ic al clasificării Vaughan Williams. Propafenona este un antiaritmie cu efect anestezic local și efect direct stabilizator al membranei celulelor miocardice. Prelungirea intervalului PQ și QT și a complexului QRS apare prin acțiunea directă a propafenonei pe celulele miocardice, aceasta fixându-se strâns (dar lent) de canalele de sodiu. Ea blochează pătrunderea Na^+ mai ales în faza rapidă a depolarizării (faza 0 a potențialului de acțiune), deprimând mult viteza depolarizării sistolice. De asemenea, are și un efect slab beta-blocant și blocant al canalului de calciu, care nu sunt relevante la concentrațiile terapeutice. Propafenona scade viteza de conducere a impulsului, crește pragul de excitabilitate și prelungeste perioada refractară efectivă. Propafenona scurtează durata potențialului de acțiune al celulelor cardiace, inclusiv a celulelor Purkinje.

Conducerea impulsului la nivelul căilor accesorii, ca în sindromul WPW, este inhibată, prin prelungirea perioadei refractare sau blocarea căii de conducere, atât în sens anterograd, cât mai ales retrograd.

La doze mari (peste 1200 mg pe zi), propafenona are efect beta-blocant, care se poate manifesta prin scăderea frecvenței cardiace, ușoară scădere a tensiunii arteriale și, la pacienții cu predispoziție, și prin insuficiență cardiacă sau insuficiență respiratorie. Efectul blocant asupra receptorilor beta-adrenergici explică potențialul aritmogen mai redus al propafenonei, comparativ cu alte antiaritmice din clasa Ic. Influența asupra canalelor de calciu se manifestă printr-un efect slab inotrop negativ al propafenonei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, propafenona este absorbită complet din tractul gastro-intestinal; biodisponibilitatea sa după administrare orală este diminuată semnificativ după primul pasaj hepatic, ea fiind dependentă de doza administrată și de forma farmaceutică. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la aproximativ 3,5 ore după administrarea orală.

Propafenona se distribuie foarte rapid în țesuturi. Are un volum de distribuție relativ mare (1,2-4,0 l/kg la starea de echilibru) și este legată într-un procent de 96-97% de alfa₁-glicoproteina acidă.

Concentrația plasmatică eficace este cuprinsă între 500 și 1 599 μg/l.

Propafenona este metabolizată marcat, în special în 5-hidroxi-propafenonă. Hidroxilarea are loc în ficat, prin intermediul izoenzimelor P-450 2D6, 3A4, 1A2. O altă parte din propafenonă este

depropilată, rezultând N-depropilpropafenonă. 5-hidroxi-propafenona și N-depropilpropafenona au efecte similare asupra ECG cu ale propafenonei. Concentrațiile plasmatice ale celor doi metaboliți ating numai 20% din concentrația plasmatică maximă a propafenonei. La populația umană s-a observat polimorfismul metabolizării. În grupul de metabolizatori rapizi, timpul de înjumătățire este cuprins între 5 și 6 ore, iar în grupul de metabolizatori lenți, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 17 ore. Propafenona și cei doi metaboliți principali sunt în mare parte conjugați în ficat și eliminați prin fecale sub formă conjugată (până la 50% din doza administrată). Aproximativ 1% din propafenona nemodificată este eliminată prin urină. Propafenona are un clearance general relativ mare (0,72 l/oră și kg după administrare orală repetată), iar timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 6,2 ore, cu variații între 2,3 și 11,8 ore (la metabolizatorii lenți este prelungit de aproximativ două ori). Insuficiența renală influențează într-o oarecare măsură excreția unor metaboliți ai propafenonei.

Hemodializa nu influențează eliminarea propafenonei, nici a celor doi metaboliți principali ai săi. Insuficiența hepatică severă determină creșterea concentrației plasmatice de propafenonă și prelungirea timpului său de înjumătățire plasmatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Vezi pct. 4.6.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Povidonă K30
Celuloză microcristalină pH 101
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu un flacon din PEID cu 50 comprimate.
Cutie cu un flacon din PEID cu 20 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu, Nr. 31, Sector 2, București, cod 024022, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12263/2019/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .