

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Propafenonă AL 150 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de propafenonă 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Aritmii supraventriculare tahicardice care necesită tratament, cum sunt, de exemplu, tahicardia joncțională atrio-ventriculară, tahicardia supraventriculară din sindromul WPW sau fibrilația atrială paroxistică.
- Forme simptomatice severe ale aritmiilor tahicardice ventriculare care, conform aprecierilor medicului, pun viața în pericol .

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Creșterea dozelor acestui medicament antiaritmie la pacienții cu aritmie ventriculară necesită monitorizare cardiologică atentă și trebuie efectuată doar dacă sunt disponibile echipamente pentru urgențe cardiologice și monitorizare ECG permanentă. În timpul tratamentului, pacienții trebuie să facă vizite de urmărire regulate (de ex. vizite care să includă ECG standard la intervale de o lună și vizite care să includă ECG pe durată lungă și, dacă este cazul, ECG la efort la un interval de 3 luni.

Planul de tratament trebuie reevaluat în cazul agravării parametrilor individuali, de ex. prelungirea intervalului QRS sau a intervalului QT cu mai mult de 25% , a intervalului PQ cu mai mult de 50% sau dacă intervalul QT este prelungit peste 500 ms, sau dacă numărul sau intensitatea aritmiilor crește.

Schema de tratament trebuie determinată în mod individual. Se aplică următoarele doze standard:

Pentru perioada de stabilire a dozelor și pentru tratamentul de întreținere, s-au dovedit eficiente pentru pacienții cu greutatea în jur de 70 kg doze de 450-600 mg clorhidrat de propafenonă, adică de 150 mg clorhidrat de propafenonă de 3 ori pe zi (echivalent cu 450 mg pe zi) sau 300 mg clorhidrat de propafenonă de 2 ori pe zi (echivalent cu 600 mg clorhidrat de propafenonă pe zi).

Ocazional, poate fi necesar ca doza zilnică să fie crescută la 300 mg clorhidrat de propafenonă de trei ori pe zi (echivalent cu 900 mg clorhidrat de propafenonă pe zi).

La pacienții cu greutatea mai redusă, dozele zilnice trebuie reduse corespunzător.

Dozele nu trebuie crescute decât după un interval de 3 – 4 zile de tratament.

Doza individuală de întreținere trebuie determinată în asociere cu monitorizarea ECG și a tensiunii arteriale în mai multe ocazii (perioada de creștere a dozelor). Dozele trebuie reduse în cazul prelungirii semnificative a complexului QRS sau în caz de bloc AV de gradul II sau III.

La pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență severă a ventriculului stâng (fracție de eiecție VS <35%) sau cardiomiopatii structurale, tratamentul trebuie inițiat cu prudență deosebită (treptat). Același lucru este valabil și pentru terapia de întreținere. Pentru acești pacienți, orice creșteri necesare ale dozei, nu trebuie efectuate decât după aproximativ 5-8 zile de tratament.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică și/sau renală

La pacienții cu insuficiență hepatică și /sau renală, poate apare la doze terapeutice standard fenomenul de acumulare. Pacienții cu aceste afecțiuni pot fi tratați cu propafenonă, sub monitorizare EKG și a concentrației plasmatice a medicamentului.

#### **Mod de administrare**

Comprimatele filmate nu trebuie supte sau mestecate, ci trebuie înghițite întregi, după masă, cu o cantitate suficientă de lichid (de ex. un pahar cu apă).

#### **Durata tratamentului**

Durata tratamentului va fi decisă de medicul curant.

#### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la clorhidrat de propafenonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- insuficiență cardiacă congestivă necontrolată;
- șoc cardiogen, cu excepția șocului determinat de o tulburare de ritm cardiac;
- bradicardie severă simptomatică;
- în primele 3 luni după un infarct miocardic sau la pacienți la care debitul cardiac este redus (fracție de eiecție a VS <35%), cu excepția pacienților cu aritmii ventriculare care pun viața în pericol.;
- tulburări de conducere severe, cum sunt, de exemplu, bloc sino-atrial sau atrio-ventriculare de gradul 2 sau trei, bloc de ramură (la pacienți fără pacemaker);
- boala nodului sinusal (la pacienți fără pacemaker);
- hipotensiune arterială marcată;
- dezechilibru electrolitic simptomatic (de ex. tulburări ale metabolismului potasiului)
- afecțiuni respiratorii obstructive severe;
- miastenia gravis

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Comprimatele filmate conținând clorhidrat de propafenonă 150 mg sunt de obicei nepotrivite pentru utilizarea la copii din cauza conținutului ridicat de substanță activă.

Dozele pentru pacienții vârstnici sau care prezintă leziuni grave ale miocardului trebuie ajustate cu atenție deosebită și în mod treptat în faza de creștere a dozelor.

În cazul tratamentului fibrilației atriale paroxistice, este posibil ca în faza în care fibrilația atrială devine flutter să apară o conducere către ventricul de 2:1 sau 1:1 ducând la o frecvență ventriculară foarte rapidă (de ex. >180 bătăi pe minut).

În timpul tratamentului cu clorhidrat de propafenonă, pragurile de stimulare și de captare ale pacemaker-elor cardiace se pot modifica. Funcțiile pacemaker-ului trebuie verificate și, dacă este necesar, reprogramate.

Similar altor medicamente antiaritmice din clasa Ic, la pacienții cu afecțiuni cardiace structurale marcante pot apărea reacții adverse grave în timpul tratamentului cu clorhidrat de propafenonă.

#### *Precauții*

Trebuie ținut cont de faptul că, în cazul tuturor medicamentelor antiaritmice din clasa I, nu a putut fi stabilit un efect benefic al tratamentului antiaritmice în ceea ce privește supraviețuirea.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Trebuie luate în considerare următoarele interacțiuni ale acestui medicament.

Asocierea cu medicamente cu efect anestezic local (de ex. în timpul implantării unui pacemaker cardiac, a intervențiilor chirurgicale sau stomatologice) sau cu medicamente care inhibă ritmul cardiac sau contractilitatea inimii (de ex. beta blocante, antidepresive triciclice) poate accentua efectul propafenonei.

În timpul tratamentului cu propafenonă au fost raportate creșteri ale concentrațiilor plasmatice sau sanguine ale propranololului, metoprololului, desipraminei, ciclosporinei și digoxinei. Aceasta poate accentua efectele medicamentelor menționate anterior. A fost raportat un caz de dublare a concentrațiilor plasmatice ale teofilinei în urma asocierii cu propafenonă. În cazul apariției semnelor unui supradozaj cu respectivele medicamente, trebuie măsurate concentrațiile plasmatice și, dacă este cazul, reducerea dozele acestora.

Asocierea cimetidinei, chinidinei sau ketoconazolului (medicamente care inhibă izoenzimele CYP 2D6, CYP 1A2 și CYP 3A4 ale citocromului P450) cu propafenonă poate duce (din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice ale propafenonei) la accentuarea efectului acesteia.

Utilizarea concomitentă de propafenonă și fenobarbital sau rifampicină poate duce (din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice ale propafenonei) la reducerea efectului antiaritmice al propafenonei.

Este recomandat ca pacienților care utilizează anticoagulante orale (de ex. fenprocumon, warfarină) să le fie monitorizat cu atenție gradul de coagulare, deoarece asocierea cu propafenonă poate accentua eficacitatea acestora.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Datele privind utilizarea medicamentului la gravide sau la femeile care alăptează, sunt insuficiente. În puținele cazuri raportate, sarcina și alăptarea au decurs fără complicații și nou-născuții au fost normali din punct de vedere clinic. Studiile la animale nu au demonstrat afectarea prenatală sau perinatală a nou-născuților, în intervalul de doze relevante pentru utilizarea clinică. Totuși, datorită faptului că propafenona traversează bariera feto-placentară și trece în laptele matern, medicamentul nu trebuie administrat în timpul sarcinii sau alăptării decât după evaluarea atentă a raportului dintre beneficiul matern așteptat și riscul potențial la făt.

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

Chiar și atunci când este utilizat conform recomandărilor, acest medicament poate afecta vigilența într-o asemenea măsură încât este afectată capacitatea de a participa activ la traficul rutier, de a folosi utilaje sau de a munci fără un sprijin ferm. Acestea se aplică mai ales la începutul tratamentului, la creșterea dozelor sau la modificarea medicației, ca și în cazul combinării cu alcool etilic.

#### **4.8 Reacții adverse**

În această secțiune, frecvențele de apariției a reacțiilor adverse sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq$

1/10000 și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

#### ***Tulburări hematologice și limfatice***

Rare: leucocitopenie/granulocitopenie sau trombocitopenie, care sunt reversibile la întreruperea tratamentului cu propafenonă; agranulocitoză.

#### ***Tulburări ale sistemului imunitar***

Mai puțin frecvente: reacții alergice cutanate (cum sunt înroșirea pielii, prurit, exantem, urticarie)

Rare: creșterea anticorpilor antinucleari, sindrom de tip lupus eritematos

#### ***Tulburări psihice***

Frecvente: anorexie.

Mai puțin frecvente: Fatigabilitate, tulburări mentale cum sunt anxietatea și confuzia, neliniște, coșmaruri și tulburări ale somnului

#### ***Tulburări ale sistemului nervos***

Frecvente: paretezii

Mai puțin frecvente: simptome extrapiramidale, ataxie

Foarte rare: episoade convulsive în urma supradozajului

#### ***Tulburări oculare***

Frecvente: tulburări de vedere

#### ***Tulburări cardiace***

Frecvente: Îndeosebi la pacienții vârstnici cu insuficiență miocardică, pot să apară ocazional tulburări circulatorii însoțite de o tendință spre hipotensiune arterială la schimbarea bruscă a poziției din clinostatism în ortostatism sau care pot fi provocate de ortostatismul prelungit (hipotensiune ortostatică). Amețeli, sincopă, dureri toracice. Efecte proaritmice sub forma modificării sau accentuării aritmiilor cardiace care pot duce la insuficiență cardiacă severă având drept posibilă consecință stopul cardiac. Aceste efecte proaritmice se pot manifesta ca bradicardie, tulburări de conducere (de exemplu bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular sau bloc intraventricular) sau ca o accelerare a ritmului cardiac (de ex. tahicardii ventriculare nou apărute). Insuficiența cardiacă se poate agrava

Rare: flutter ventricular sau fibrilație

#### ***Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale***

Mai puțin frecvente: dispnee, la pacienții cu predispoziție la bronhospasme.

#### ***Tulburări gastro-intestinale***

Frecvente: tulburări gastro-intestinale (de ex. pierderea apetitului alimentar, greață, vărsături, senzație de saturație, constipație, dureri abdominale), xerostomie, gust amar și senzație de amorțire a gurii, în special la doze inițiale mai mari diaree, balonare și eructații

#### ***Tulburări hepatobiliare***

Mai puțin frecvente: colestaza, ca manifestare a reacției de hipersensibilitate și/sau disfuncției ficatului (creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, cum sunt transaminazele, fosfataza alcalină), icter, hepatită.

#### ***Tulburări ale aparatului genital și sânului***

Rare: scăderea potenței și a cantității de spermă (ca urmare a administrării de doze mari de clorhidrat de propafenonă). Acest fenomen este reversibil la întreruperea tratamentului. Tratamentul cu clorhidrat de propafenonă poate fi vital și, din această cauză, nu trebuie întrerupt din cauza acestor reacții adverse decât în cazul în care medicul o recomandă.

#### ***Tulburări generale și la nivelul locului de administrare***

Frecvente: febră.

Mai puțin frecvente: cefalee

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Efectul supradozajului cu clorhidrat de propafenonă la nivelul miocardului se manifestă prin tulburări în generarea și conducerea impulsurilor, cum sunt prelungirea intervalului PQ, lărgirea complexului QRS, suprimarea automatismului nodului sinusal, bloc atrioventricular, tahicardie ventriculară, flutter ventricular și fibrilație ventriculară. În plus, scăderea contractilității cardiace (efect inotrop negativ) poate determina hipotensiune arterială mergând până la șoc cardiogen.

### Simptome extracardiace

Pot apărea frecvent cefalee, amețeli, tulburări de vedere, paretezii, tremor, greață, constipație și xerostomie. În cazuri severe pot să apară convulsii tonico-clonice, paretezii, somnolență, comă și stop respirator. Pot apărea cazuri de deces.

### Tratament

În plus față de măsurile generale de susținere, semnele vitale trebuie monitorizate și susținute într-un serviciu de terapie intensivă.

### Măsurile specifice

#### *Bradycardie*

Reducerea dozei sau întreruperea administrării medicamentului. Administrarea de atropină dacă este necesar.

#### *Bloc sino-atrial sau atrio-ventricular de gradul II sau III*

- Atropină
- Orciprenalină
- Dacă este necesar, instalarea unui pacemaker

#### *Bloc intraventricular (bloc de ramură)*

Reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Dacă este posibil, tratament prin electroconversie, deoarece nu există un antidot eficient/sigur pentru blocurile de ramură produse de antiaritmicele de clasa I. Dacă electrostimularea nu este posibilă, trebuie încercată îngustarea complexului QRS prin administrarea unor doze mari de orciprenalină.

#### *Insuficiență cardiacă însoțită de scăderea tensiunii arteriale*

- întreruperea tratamentului
- glicozide cardiace.

#### *În caz de edem pulmonar*

Doze mari de nitroglicerină, diuretice, la nevoie catecolamine (de ex. adrenalină și/sau dopamină sau dobutamină)

#### *Intoxicație severă (de ex. tentativă de suicid)*

- Hipotensiune arterială severă și bradicardie (în general pacientul este inconștient):
- atropină 0.5-1 mg i.v., adrenalină 0.5-1 mg i.v., și dacă este necesar adrenalină în perfuzie. Viteza de perfuzare se stabilește în funcție de răspunsul terapeutic.
- Convulsii cerebrale:
- diazepam intravenos, menținerea permeabilității căilor respiratorii, în cele mai grave cazuri, pacientul se intubează și se ventilează în timp ce se administrează un miorelaxant (de ex. pancuronium 2-6 mg).

#### *Șoc cardiogen datorat asistoliei sau fibrilației ventriculare*

- Măsurile de bază pentru resuscitarea cardiorespiratorie (regula ABC): menținerea permeabilității căilor respiratorii sau intubație. Reluarea respirației prin ventilare, dacă este posibil, însoțită de administrare de oxigen. Reluarea circulației, adică masaj cardiac extern – (dacă este necesar pentru câteva ore).
- Administrarea de adrenalină 0,5-1 mg i.v. sau 1,5 mg diluat în 10 ml ser fiziologic administrat pe sonda de intubație traheală. În funcție de răspunsul clinic, administrarea se poate repeta.
- Administrarea de bicarbonat de sodiu 8,4%, inițial 1 ml/kg corp i.v.; se poate repeta după 15 minute. În caz de fibrilație ventriculară trebuie efectuată defibrilarea electrică. În caz de rezistență la tratament măsurile de resuscitare se reiau după administrarea în prealabil a 5-15 ml soluție de clorură de potasiu i.v.
- Adăugarea de catecolamine (adrenalină și/sau dopamină/dobutamină) în perfuzie.
- Poate fi indicată adăugarea de soluție salină concentrată (80-100 mEq) în perfuzie până când concentrația plasmatică a sodiului ajunge la 145-150 mEq/l.

#### *Măsuri suplimentare*

- Lavaj gastric
- Administrare de dexametazonă 25–50 mg i.v.
- Administrarea de soluție de sorbitol 40 % 1 ml/kg i.v.
- Implantarea unui pacemaker.
- Măsuri simptomatice de terapie intensivă

Încercarea de eliminare prin hemoperfuzie nu este foarte eficientă.

Datorită legării în proporție mare de proteinele plasmatice (> 95%) și a volumului mare de distribuție, hemodializa este ineficace.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiaritmice din clasa IC, codul ATC: C01BC03

Clorhidratul de propafenonă este un antiaritmie cu efect de stabilizator de membrană și de blocare a canalelor de sodiu (clasa Ic a clasificării Vaughan Williams). Propafenona are și efect de blocant beta-adrenergic (clasa II a clasificării Vaughan Williams).

Clorhidratul de propafenonă reduce viteza de creștere a potențialului de acțiune transmembranară și, astfel, încetinește conducerea impulsurilor (efect dromotrop negativ).

Propafenona reduce perioadele refractare atriale, ale nodului atrio-ventricular și ventriculare.

La pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White (WPW), clorhidratul de propafenonă prelungeste perioadele refractare ale căilor accesorii.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrare orală, concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse după 2 – 3 ore. Clorhidratul de propafenonă este supus unei metabolizări presistemice extensive (CYP 2D6; metabolizare de prim pasaj hepatic), caracterizată de saturare, în cadrul căreia biodisponibilitatea absolută depinde de doză și de modul de administrare.

Există două modele determinate genetic de metabolizare a clorhidratului de propafenonă:

- La peste 90% dintre pacienți clorhidratul de propafenonă este metabolizat rapid și în proporție mare, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 2-10 ore. Acești pacienți metabolizează

clorhidratul de propafenonă în metabolitul activ biologic: 5-hidroxiopropafenonă (norpropafenona), pe calea CYP3A4 și CYP1A2.

- La mai puțin de 10% dintre pacienți, clorhidratul de propafenonă este slab metabolizat pentru că nu se formează sau se formează în mică proporție metabolitul 5-hidroxiopropafenonă.

După administrarea pe cale orală, timpul de înjumătățire prin eliminare estimat al clorhidratului de propafenonă este de 2,8 – 11 ore pentru pacienții cu metabolism rapid și de circa 17 ore pentru cei cu metabolism lent. Etapa de saturare a hidroxilării (CYP 2D6) duce la o farmacocinetică nelineară la metabolizatorii rapizi și lineară la metabolizatorii lenți.

Starea de echilibru este atinsă după 3 – 4 zile, din această cauză, schemele de tratament pentru administrarea pe cale orală a clorhidratului de propafenonă sunt aceleași pentru toți pacienții.

La utilizarea clorhidratului de propafenonă trebuie ținut cont de considerabila variabilitate a farmacocineticii, cauzată în principal de efectul metabolizării în primul pasaj hepatic și de nelinearitatea farmacocineticii la metabolizatorii rapizi. Variabilitatea importantă a valorilor concentrațiilor plasmatică necesită o creștere atentă a dozelor, acordând atenție specială semnelor de toxicitate clinică și electrocardiografică.

Concentrațiile plasmatică eficiente sunt cuprinse între 100 și 1500 ng/ml.

S-a demonstrat că, la om, propafenona traversează bariera placentară și este excretată în laptele matern.

- Transfer în circulația fetală: A fost raportat un caz în care concentrația de propafenonă în sângele ombilical a fost de aproximativ 30% din concentrația din sângele matern.
- Excreția în sângele matern: A fost raportat un caz în care concentrația de propafenonă în laptele matern a fost de 4 – 9% din concentrația din sângele matern.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### *Toxicitate subcronică și cronică*

Studiile privind toxicitatea subcronică/cronică au produs rezultate neregulate reversibile ale spermatogenezei la maimuțe (de la 2 mg/kg și zi), iepuri (de la 0,5 mg/kg și zi) și câini (de la 5 mg/kg și zi), însă nu și la șobolani. La om, scăderea reversibilă a numărului de spermioцитe a fost observată în cazuri izolate.

#### *Potențial mutagen și carcinogen*

Efectele mutagene ale clorhidratului de propafenonă au fost testate în variate studii *in vivo* și *in vitro*. Nu au fost observat un potențial mutagen semnificativ. Studii pe termen lung efectuate cu clorhidrat de propafenona la șoarece și șobolan nu au evidențiat un potențial carcinogen al clorhidratului de propafenonă.

#### *Toxicitate asupra funcției de reproducere*

Deși studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani nu au oferit dovezi de disfuncții, la diferite alte specii animale au fost observate tulburări ale spermatogenezei. Și la om, în unele cazuri a apărut o scădere reversibilă a numărului spermatozoidelor. Toxicitatea embrio-fetală a fost observată la șobolani și iepuri, nivelul fără reacții adverse fiind de 15 mg/kg și zi la speciile mai sensibile. Mortalitatea crescută a nou-născuților a apărut în situația unor doze toxice pentru mamă. Nu sunt disponibile studii cu privire la posibilele efecte pe termen lung ale expunerii prenatale sau postnatale.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu  
Amidon de porumb  
Povidonă K 25  
Amidon pregelatinizatDioxid de siliciu coloidal anhidru  
Amidon de porumb*Film*  
Macrogol 6000  
Laurilsulfat de sodiu  
Hipromeloză  
Talc  
Dioxid de titan (E 171).

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC/Al a 20 comprimate filmate.  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 25 comprimate filmate.  
Cutie cu 4 blistere din PVC/Al a câte 25 comprimate filmate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ALIUD Pharma GmbH  
Gottlieb-Daimler-Strasse 19  
D-89150 Laichingen,  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

2077/2009/01-02-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației-Octombrie 2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2016