

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PROPANORM 150 mg, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 150 mg propafenoonvesinikkloriidi.

INN. Propafenonum

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Tabletid on valged, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Paroksüsmaalse supraventrikulaarse tahhüarütmia, sealhulgas kodade virvendusarütmia ravi ja profülaktika.

Mitteisheemilise geneesiga ventrikulaarse tahhüarütmia ravi.

Märkus Propanorm 150 mg kasutatakse täiskasvanute ja üle 15-aastaste laste raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Propafenooni annustamine on rangelt individuaalne ja sõltub patsiendi kliinilisest seisundist, vanusest, ravimi taluvusest ning ravivastusest. Ravimi terapeutiline kontsentratsioon vereplasmas on vahemikus 0,2...5,3 µg/ml.

Annust suurendatakse astmeliselt alates 150 mg 3 korda ööpäevas (iga 8 tunni järel) kuni 300 mg 2 korda ööpäevas või maksimaalselt 300 mg 3 korda ööpäevas. Annust on soovitatav suurendada vähemalt 3...4-päevase intervalli järel, et saavutada kudede jaoks piisav kohanemine propafenooni ja selle metaboliitidega.

Pikaajalise ravi korral võib väheneda propafenooni metaboliseerumine organismis, mistõttu võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine. Annuse vähendamine on vajalik ka südamepuudulikkusega patsientidel, üle 70-aastastel või alla 70 kg kaaluvatel patsientidel, samuti maksapuudulikkuse korral.

Ravi ajal tuleb patsiendil regulaarselt teha EKG-uuringut. Ravimi annust tuleb vähendada, kui QRSkompleks või QT-intervall pikeneb rohkem kui 25% üle normaalväärtuse, kui PQ-intervall pikeneb rohkem kui 50%, kui QR-intervall on üle 500 ms või kui sagenevad arütmiahood. Individuaalne annus tuleb määrata kardioloogi poolse jälgimise tingimustes ja EKG monitooringuga ning (annuse tiitrimise faasis) tuleb korduvalt mõõta vererõhku.

Eakad

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni funktsiooni väljendunud langusega eakatel (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon alla 35%) või müokardi struktuurse kahjustusega eakatel tuleb raviga alustada pikkamööda ja ettevaatusega ning annuseid suurendada ainult väga väikeste koguste kaupa. Samad ettevaatusabinõud kehtivad säilitusravi korral. Kui võimalik, ei tohiks annust enne 5...8 ravipäeva suurendama hakata.

Maksa- ja/või neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Maksa- ja/või neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib isegi tavaliste raviannuste kasutamisel tekkida toimeaine kuhjumine organismis. Nendel patsientidel peab isegi propafenooni annuse tiitrimise faas olema läbi viidud EKG hoolika monitoorimise tingmustes ja tuleb määrata ravimi sisaldust veresplasmas.

Mööduka kuni raske maksapuudulikkusega patsientidele tuleks manustada 20...30% tavaannustest.

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata tervelt, mitte närida, koos vähesse kogusse veega, pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus propafenooni või ravimi mõne abiaine suhtes.

Digoksiinimürgistus.

Raskekujuline südamepuudulikkus, kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on alla 35%.

Kardiogeenne šokk (v.a arütmia tingitud).

Oluline bradükardia.

Bradükardia-tahhükardia sündroom.

Siinussõlme nõrkuse sündroom, sinuatriaalne blokaad, II või III astme AV-blokaad või kimbu haru blokaad või distaalne blokaad artifitsiaalse kardistimulaatori puudumisel.

3 kuu jooksul pärast müokardiinfarkti või kui südame väljutusmaht on oluliselt vähenenud (väljutusfraktsioon alla 35%), v.a eluohtlike ventrikulaarsete rütmihäirete puhul.

Raske hüpotensioon.

Väljendunud elektrolüütide tasakaaluhäired (nt kaaliumi metabolismi häired).

Raske obstruktiivne hingamisteede haigus.

Myasthenia gravis.

PROPANORM 150 mg on vastunäidustatud alla 15-aastastele lastele toimeaine liiga suure sisalduse tõttu tablettis.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hisi kimbu sääre blokaadi, obstruktiivse kopsuhaiguse, bronhiaalastma, elektrolüütide tasakaalu häirete ning maksapuudulikkuse esinemise korral tuleb hoolikalt kaaluda ravist saadava kasu ja riski suhet.

Maksapuudulikkusega patsientidel on propafenooni biosaadavus suurenenud kuni 70%. Neile patsientidele tuleb manustada väiksemaid annuseid ning jälgida propafenooni plasmakontsentratsiooni.

Propafenoonravi võib ägestada *myasthenia gravis*'t.

Propafenoonravi võib mõjustada kardistimulaatorite rütmogeenset kui ka sensitiivset läve. Seetõttu tuleks kardistimulaatorit kontrollida ning vajadusel see ümber programmeerida.

Patsientidel, keda ravitakse pikaajaliselt antikoagulantide või diabeedivastaste ravimitega, tuleb hoolikalt jälgida vastavaid laboratoorseid näitajaid.

Esineb võimalus, et paroksüsmaalne fibrillatsioon võib üle minna kodade laperduseks, kaasneva 2:1 või 1:1 erutusjuhte blokaadiga. Kõrgema astme sinuatriaalse- või AV-blokaadi tekkimisel, samuti polümorfsete ekstrasüstolite tekkimisel tuleb ravi koheselt katkestada.

Arütmiaid, mis kulgevad asümptomaatiliselt, ei mõjusta hemodünaamikat ega mõjuta patsiendi elulemust, ei ravita antiarütmikumidega.

Sarnaselt teisele Ic klassi antiarütmikumidele võivad müokardi raske struktuurse kahjustusega patsiendid olla eelsoodumusega tõsiste kõrvaltoimete tekkeks.

Neerufunktsioonikahjustusega patsientidel tuleb propafenooni manustada äärmise ettevaatusega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Propafenooni kõrvaltoimed võivad potentseeruda lokaalanesteetikumidega (nt kardiotimulaatori paigaldamise protseduuri ajal või operatsioonide ajal üld- või hambaanesteesia ajal) ja teiste südame löögikiirust ja/või müokardi kontraktilsust langetavate ravimitega koosmanustamisel (nt beeta-adrenoblokaatorid, tritsüklilised antidepressandid).

Propafenooni manustamisel koos ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2D6 kaudu (nt venlafaksiin) võib tekkida nende ravimite konststsentratsiooni suurenemine organismis.

Ravi ajal propafenooniga on täheldatud propranolooli, metoprolooli, desipramiini, tsüklosporiini, teofüllini ja digoksiini plasmasisalduse tõusu.

Ensüümide CYP2D6, CYP1A2 ja CYP3A4 aktiivsust pärssivad ravimid, nt ketokonasool, tsimetidiin, kinidiin ja erütromütsiin ning greibimahl võivad põhjustada propafenooni plasmakontsentratsiooni suurenemist. Kui propafenooni manustatakse koos nimetatud ensüümide inhibiitoritega, tuleks patsienti hoolikalt jälgida ning vastavalt tulemusele ravi korrigeerida.

Seoses plasmakontsentratsiooni suurenemisega riskiga, on propafenooni manustamine koos ritonaviiri 800...1200 mg ööpäevaste annustega vastunäidustatud.

Propafenooni ja amiodarooni samaaegne kasutamine võib mõjutada ülejuhet ja repolarisatsiooni ning põhjustada proarütmilise potentsiaaliga häireid. Sõltuvalt terapeutilisest vastusest võib olla vajalik mõlema ravimi annuste korrigeerimine.

Propafenooni ja lidokaiini koosmanustamisel patsientidele erilisi muutusi nende ravimite farmakokineetikas ei ole täheldatud. Propafenooni ja intravenoosselt manustatava lidokaiini samaaegsel kasutamisel on siiski täheldatud lidokaiini kesknärvisüsteemi puudutavate kõrvaltoimete ohu suurenemist.

Kuna fenobarbitaal on teadaolev CYP3A4 indutseerija, tuleb fenobarbitaali krooniliselt kasutavatel patsientidel samaaegse ravi korral jälgida ravivastust propafenoonile.

Propafenooni ja rifampitsiini koosmanustamisel võib propafenooni antiarütmiline toime väheneda. See on põhjustatud propafenooni plasmakontsentratsiooni langusest.

Kuna propafenoon võib tugevdada suukaudsete antikoagulantide toimet (nt fenprokumoon ja varfariin), tuleb sellist kombinatsiooni kasutavatel patsientidel hoolikalt jälgida vere hüübimisega.

Propafenooni ja fluoksetiini samaaegsel manustamisel kiiretele metaboliseerijatele suurenesid S-propafenooni C_{max} ja AUC vastavalt 39 ja 50% võrra ning R-propafenooni C_{max} ja AUC vastavalt 71 ja 50% võrra.

Propafenooni plasmakontsentratsioon võib suurened ka paroksetiini ja propafenooni samaaegsel kasutamisel. Sellisel juhul võib soovitud ravivastuse saavutamiseks piisata ka propafenooni väiksematest annustest.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kuigi ravimi prekliinilistes uuringutes ei ole ilmnunud teratogeenset ega reproduktiivsust kahjustavat toimet, tohib propafenooni raseduse ajal manustada vaid äärmisel vajadusel, kui oodatav kasu ületab võimalikud ohud lootele. Eriti tõsiselt tuleb potentsiaalse kasu ja riski vahekorda hinnata raseduse esimesel trimestril.

Propafenoon läbib platsentaarbarjääri; nabaväädis on selle kontsentratsioon ligikaudu 30% ema veres oleva ravimi kontsentratsioonist.

Propafenooni kontsentratsioon rinnapiimas on umbes 1/3 tema kontsentratsioonist ema vereplasmas. Inimestel ei ole uuritud propafenooni eritumist rinnapiima. Piiratud andmed viitavad sellele, et propafenoon võib inimesel erituda rinnapiima. Ravi vajadusel on soovitatav rinnaga toitmise lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

PROPANORM 150 võib põhjustada pearinglust, nägemishäireid ja jõuetust, häirides seega tähelepanu nõudvate tegevuste sooritamist (nt liiklusvahendi juhtimine, masinatega töötamine). Eelkõige võib probleeme tekkida ravi alguses ning eakatel patsientidel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on enamasti kergekujulised ning annusest sõltuvad, ilmnevad sagedamini ravikuuri alguses ning on pöörduva iseloomuga. Enamikel juhtudel ei ole ravi katkestamine vajalik, piisab annuste vähendamisest.

Südame häired: harva on esinenud bradükardiat, sinuatriaalse või AV-blokaadi, sääreblokaade ning hüpotensiooni. Suuremate annuste kasutamine võib vallandada *re-entry* tahhüarütmia, eriti mittehomoogeense repolarisatsiooni foonil. Tekkida võib ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste virvendus või laperdus.

Ravi ajal propafenooniga võib muutuda müokardi tundlikkuse ja ärritavuse lävi. Kardiotimulaatori lävipotentsiaal tuleb eelnevalt määrata ning vajadusel stimulaator ümberprogrammeerida.

Vaskulaarsed häired: hüpotensioon, sh posturaalne hüpotensioon ja ortostaatiline hüpotensioon.

Ainevahetus- ja toitumishäired: isukaotus

Seedetrakti häired: võivad tekkida iiveldus, oksendamine, mõru maitse suus, kõhukinnisus, kõhuvalu. Düspepsia (kõrvetised, iiveldus, oksendamine) tekkimine ei sõltu annusest ning on põhjustatud ravimi otsesest kokkupuutest mao limaskestaga.

Närvisüsteemi häired: peavalu, väsimus, jõuetus, pearinglus, treemor, unehäired, paresteesiad.

Propafenooni seedetrakti ja kesknärvisüsteemi kõrvaltoimeid esineb üsna sageli, kuigi nõuavad harva ravi katkestamist.

Psühhiaatrilised häired: ärevus, segasus.

Immuunsüsteemi häired: allergilised reaktsioonid.

Maksa ja sapiteede häired: Väga harva on esinenud kolestaatilist ikterust, hepatiiti.

Kopsu häired: Mitteselektiivne toime β -adrenoretseptoritesse võib mõnedel patsientidel põhjustada astmahooge. Bronhopulmonaarseid haigusi põdevatel patsientidel võib tekkida düspnoe.

Silma kahjustused: nägemishäireid.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: Propafenooni kasutamisel suurtes annustes on täheldatud libiido vähenemist selle kadumiseni, samuti spermatoosoidide arvu vähenemist ejakulatsioonil.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: naha punetus, lööve, sügelus, urtikaaria.

Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused: Väga harva on tekkinud erütematoosne luupus,

Vere ja lümfisüsteemi häired: trombotsütopeenia, leukopeenia või agranulotsütoos (nimetatud kõrvaltoimed on ravi katkestamisel alati möödunud).

Uuringud: maksaensüümide suurenenud aktiivsus (seerumi transaminaasid ja alkaalne fosfataas). Vanuritel on sagedamini tekkinud hemodünaamika häireid (hüpotensiooni); kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimetest on sagedamini esinenud väsimust, pearinglust ja paresteesiaid.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kardiaalsed nähud:

Propofenooni manustamisel annustes 1800...9000 mg ilmnes QRS-kompleksi laienemine, Hisi kimbu sääre blokaad, müokardi väljutusmahu vähenemine ja hüpotensioon.

Muud nähud:

Võivad tekkida krampid, somnolentsus ja surm.

Ravi

Mürgistusega patsiente (alates annusest 1g/ööpäevas) tuleb kardioloogiliselt monitoorida. Ravi on sümptomaatiline: esmane intensiivravi seisneb intravenoosses alkaliseerimises naatriumlaktaadi ja kaaliumkloriidiga; mõnedel juhtudel võib vajalik olla glükagooni või adrenaliini manustamine ja/või südame elektriline stimulatsioon.

Kuna propafenoon on plasmas 95% ulatuses seotud verevalkudega ning tema jaotusruumala on suur, on hemodialüüs ebaefektiivne ning katsed eemaldada propafenooni hemoperfusioonil ei anna soovitud tulemusi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antiarütmikum, ATC-kood: C01BC03

Propafenoonvesinikkloriid on membraani stabiliseeriv ja naatriumkanaleid blokeeriv antiarütmikum, kuuludes IC klassi antiarütmikumide hulka Vaughan-Williamsi klassifikatsiooni järgi.

Propafenooni antiarütmilise toime mehhanism pole lõplikult selge. PQ-, QT-segmentide ja QRSkompleksi laienemine on tingitud propafenooni otsesest toimest müokardile, kus preparaat seondub tugevalt (kuigi aeglaselt) Na⁺-kanalitega. Ravim blokeerib annusest sõltuvalt Na⁺-kanalites vastavate ionide sissevoolu aktsioonipotentsiaali depolarisatsiooni kiires faasis (0-faasis), mille tagajärjel depolarisatsioon oluliselt aeglustub.

Lisaks sellele omab propafenoon teatavat beeta-adrenoblokeerivat ja Ca²⁺-kanaleid blokeerivat toimet, kuigi terapeutiliste annuste korral on nimetatud toimed vähe väljendunud.

Propafenoon vähendab impulsi ülejuhtekiirust, suurendab erutustekke läve ning pikendab efektiivset refraktaarperioodi. Lühendab aktsioonipotentsiaali kestust müokardirakkudes, sh Purkinje kiududes. Põhjustab PR-intervalli pikenemist (uuringu alusel tervete vabatahtlikega) ning kerget QRS-kompleksi laienemist (uuringus vastavate patsientidega). Sarnaselt teistele I klassi preparaatidele blokeerib propafenoon selektiivselt anterograadset ülejuhet lisaülejuhtetees. Suuremad annused võivad mõnedel tundlikel patsientidel beeta-adrenoblokeeriva toime tõttu põhjustada südame löögisageduse vähenemist, vererõhu langust kuni südamepuudulikkuse ning hingamispuudulikkuse tekkeni. Propafenooni väiksem proarütmogeenne toime võrreldes teiste Ic klassi antiarütmikumidega tuleneb adrenergiliste retseptorite blokeerimisest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Propafenoon imendub seedetraktist täielikult. Ravimi biosaadavus on siiski madal, kuna ta metaboliseerub esmase maksapassaaži käigus annusest sõltuvalt. Preparaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3 tundi pärast suukaudset manustamist. Propafenoon jaotub kiiresti kudedes. Ravim on aluselise reaktsiooniga, mistõttu seondub 96...97% ulatuses happelise alfa-glükoproteiiniga; jaotusruumala on suhteliselt suur (1,2...4,0 l/kg). Vaba propafenooni fraktsioon suureneb ravimi plasmasisalduse suurenemisega, samuti on see kõrgem neerupudulikkusega patsientidel. Propafenoon on väga lipofiilne ning allub ulatuslikule biotransformatsioonile, peamiselt 5-OH-propafenooniks. Hüdroksüleerumine toimub maksas P450 2D6, 3A4 ja 1A2 isoensüümide vahendusel; ülejäänud osa propafenoonist depropüleeritakse, mille tulemusena moodustub N-depropüülpropafenoon.

Inimese vereplasmas ja uriinis on leitud kokku 11 metaboliiti, nendest 5-OH-propafenoon ja N-depropüülpropafenoon on toimeelt sarnased propafenoonile (hinnatuna EKG muutuste põhjal).

Nimetatud 2 metaboliidi plasmataase ei ületa 20% toimeaine plasmakontsentratsioonist.

Inimopulatsioonis on tuvastatud ka ravimi metabolismiga seotud polümorfismi. Kiiretel metaboliseerijatel on propafenooni poolväärtusaeg 5...6 tundi, aeglastel metaboliseerijatel ligikaudu 17 tundi.

Propafenooni ja tema 2 metaboliiti konjugeeruvad maksas ning erituvad roojaga (kuni 50% manustatud annusest). Umbes 1% propafenoonist eritub muutumatul kujul uriiniga. Propafenooni totaalne kliirens on suhteliselt kõrge (korduva suukaudse manustamise järgselt on 0,72 l/h/kg). Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 6,2 tundi (varieerudes 2,3...11,8 tunnini), aeglastel metaboliseerijatel võib see olla 2 korda pikem.

Neerupuudulikkus mõjutab teatud määral mõnede propafenooni metaboliitide eritumist, kuid hemodialüüs ei kiirenda propafenooni ja tema 2 peamise metaboliidi eliminatsiooni. Raske maksapuudulikkuse korral suureneb propafenooni plasmasisaldus ning tema poolväärtusaeg pikeneb.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus:

Keskmsed DL₅₀ väärtused saavutatakse isastel hiirtel annusega 1137 mg/kg, emastel hiirtel 683 mg/kg ja emastel rottidel 1325 mg/kg.

14-päevane toksikoloogiline uuring:

Pärast suurte annuste (150 mg/kg/ööpäevas, s.o enam kui 10-kordne inimestel kasutatav ööpäevane terapeutiline annus) suukaudset manustamist suspensioonina, ilmnesid nefrotoksilisus ja 50% suremus ainult emaste hiirte seas.

Isaste hiirte ja rottide seas võrreldes kontrollgrupiga erinevusi ei olnud. Üldnimetatud liigi-ja soo erinevuse tundlikkus on kooskõlas ägeda toksilisuse leidudega.

Kantserogeensus:

Mingit kantserogeenset toimet ei täheldatud propafenooni päevalisel manustamisel hiirtele annustes kuni 360 mg/kg 104 nädala jooksul ja 270 mg/kg kohta rottidel 130 nädala jooksul.

Reproduktsiooni toksilisus:

Kirjanduse andmetel ei ole rottidel ja küülikutel teatatud väärarendite tekkest suukaudse annuse 600 mg/kg rottidel ja 150 mg/kg küülikutel kasutamisel.

Fertiilsus ei muutunud annuste juures kuni 270 mg/kg rottidel ja 120 mg/kg küülikutel. Edasine prenataalne ja postnataalne arengu jälgimine rottidel näitas ainult kasvupeatust (kehakaalu juurdevõtmise vähenemine) annustel üle 180 mg/kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sisu:

Granuleeritud mikrokristalne tselluloos
Maisitärklis
Kopovidoon
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Naatriumlaurüülsulfaat

Kest:

Hüpromelloos
Titaandioksiid
Makrogool
Simetikoonemulsioon

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada originaalpakendis temperatuuril kuni 25°C, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

AL/PVC blister, pakendi infoleht, pappkarp
Pakendi suurus: 50 õhukese polümeerikilega kaetud tabletti

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 1
140 00 Prague 4
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

329200

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

27.10.2000/22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2011.