

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**PYΘMONOPM® SR** 225 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 225 mg propafenone hydrochloride

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.  
Περιέχει 5,685 μg σογιέλαιου ανά καψάκιο.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

Λευκό έως σχεδόν λευκό αδιαφανές καψάκιο με τυπωμένο ερυθρό logo Abbott και «225» στο καπάκι του καψακίου.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

4

Το **PYΘMONOPM® SR** (παρατεταμένης αποδέσμευσης) ενδείκνυται για την παράταση του χρόνου μέχρι την επανεμφάνιση συμπτωματικής κοιλιακής αρρυθμίας σε ασθενείς χωρίς σημαντική οργανική καρδιοπάθεια και με ιστορικό συμπτωματικής κοιλιακής μαρμαρυγής.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δόση του **PYΘMONOPM® SR** πρέπει να τιτλοποιείται κατά περίπτωση με βάση την απόκριση και την ανοχή στο φάρμακο. Η τιτλοποίηση της εξατομικευμένης δόσης συντήρησης πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη καρδιολόγου (επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ και μετρήσεις της πίεσης του αίματος). Συνιστάται η θεραπεία να αρχίζει με 225mg υδροχλωρικής προπαφαινόνης (σε καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης) κάθε δώδεκα ώρες. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μεσοδιάστημα τουλάχιστον 5 ημερών σε 325 mg υδροχλωρικής προπαφαινόνης (σε καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης) κάθε δώδεκα ώρες. Εάν απαιτείται επιπλέον θεραπευτικό αποτέλεσμα, η δόση της υδροχλωρικής προπαφαινόνης (σε καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης) μπορεί να αυξηθεί σε 425 mg κάθε δώδεκα ώρες μετά από άλλο ένα μεσοδιάστημα τουλάχιστον 5 ημερών. Για την ευκολότερη τιτλοποίηση της δόσης, διατίθενται και άλλες περιεκτικότητες της προπαφαινόνης SR. Η άμεση σύγκριση των καψακίων προπαφαινόνης SR με τα δισκία προπαφαινόνης IR (άμεσης απελευθέρωσης) δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

Στους ασθενείς στους οποίους θα παρατηρηθεί σημαντική διεύρυνση του συμπλέγματος QRS ή δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, πρέπει να μελετηθεί η περίπτωση μείωσης της δόσης.

Δοσολογία επί διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας: η προπαφαινόνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό μέσω πορείας που καταλύεται από ηπατική οξειδάση. Με δεδομένη την υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και τον αυξημένο χρόνο ημιζωής της αποβολής της προπαφαινόνης, ίσως απαιτηθεί μείωση της συνιστώμενης δόσης.

Δοσολογία επί διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας: η αποβολή του κύριου μεταβολίτη της προπαφαινόνης επηρεάζεται επί διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας. Συνεπώς, στην περίπτωση αυτή το **PYΘMONOPM® SR** πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Ηλικιωμένοι: Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί κάποια μεγαλύτερη ευαισθησία ορισμένων ηλικιωμένων ατόμων. Συνεπώς οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Το **PYΘMONOPM® SR** πρέπει να λαμβάνεται με νερό, με ή χωρίς τροφή.

Δεν πρέπει να συνθλίβονται ή να διαιρούνται περαιτέρω τα περιεχόμενα του καψακίου.

Το **PYΘMONOPM® SR** δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους.

#### 4.3. Αντενδείξεις

- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Υπερευαισθησία στην υδροχλωρική προπαφαινόνη
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Υπερευαισθησία στη σόγια ή σε οποιοδήποτε έκδοχο.
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Υπερευαισθησία στα φιστίκια
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Γνωστό σύνδρομο Brugada
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Σημαντική οργανική καρδιοπάθεια όπως:
  - Επεισόδιο εμφράγματος του μυοκαρδίου τους τελευταίους 3 μήνες
  - Μη ελεγχόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας μικρότερο από 35%
  - Καρδιογενής καταπληξία, εκτός εάν οφείλεται σε αρρυθμία
  - Σοβαρή συμπτωματική βραδυκαρδία
  - Δυσλειτουργία του φλεβόκομβου, διαταραχές της κολπικής αγωγιμότητας, δευτέρου ή μεγαλύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αποκλεισμός του δεματίου του HIS ή περιφερικός αποκλεισμός απουσία τεχνητού βηματοδότη
  - Σοβαρή υπόταση
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Έκδηλη διαταραχή του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών (π.χ. διαταραχές του μεταβολισμού του καλίου)
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Σοβαρή αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Βαριά μυασθένεια (gravis)
- <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Ταυτόχρονη θεραπεία με ritonavir

#### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κάθε ασθενής στον οποίο χορηγείται **PYΘMONOPM® SR** πρέπει απαραίτητα να αξιολογείται ηλεκτροκαρδιογραφικά και κλινικά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας ώστε να καθοριστεί εάν η απόκριση στο **PYΘMONOPM® SR** υποστηρίζει τη συνέχιση της θεραπείας.

Μπορεί να αποκαλυφθεί σύνδρομο Brugada ή μπορεί να προκληθούν αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) παρόμοιες με Brugada μετά την έκθεση σε προπαφαινόνη σε προηγούμενα ασυμπτωματικούς φορείς του συνδρόμου. Μετά την έναρξη της θεραπείας με προπαφαινόνη, ένα ΗΚΓ θα πρέπει να γίνει για να αποκλείσει τις αλλαγές που υποδηλώνουν σύνδρομο Brugada.

Η υδροχλωρική προπαφαινόνη ενδέχεται να τροποποιήσει τους ουδούς και της βηματοδότησης και της αίσθησης των τεχνητών βηματοδοτών. Οι βηματοδότες πρέπει να παρακολουθούνται και να προγραμματίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Υπάρχει το ενδεχόμενο μετατροπής της παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής σε κολπικό πτερυγισμό με συνοδό 2:1 ή 1:1 αποκλεισμό αγωγιμότητας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Όπως και με **άλλα** αντιαρρυθμικά φάρμακα της Τάξης 1C, ασθενείς με σημαντική οργανική καρδιοπάθεια μπορεί να εμφανίσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνεπώς, το **PYOMONOPM® SR** αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.3).

Λόγω της δράσης β-αποκλειστή, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα στη θεραπεία ασθενών με άσθμα.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν τη δράση των ενζύμων CYP2D6, CYP1A2 και CYP3A4, όπως π.χ., η κετοконаζόλη, η σιμετιδίνη, η κινιδίνη, η ερυθρομυκίνη και ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των επιπέδων της προπαφαινόνης. Όταν η προπαφαινόνη χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς των ενζύμων αυτών, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα.

Δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της προπαφαινόνης ή της λιδοκαΐνης μετά την ταυτόχρονη χορήγησή τους σε ασθενείς. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χρήση προπαφαινόνης και λιδοκαΐνης έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το κεντρικό νευρικό σύστημα από τη λιδοκαΐνη.

Συνδυασμένη θεραπεία με αμιοδαρόνη και υδροχλωρική προπαφαινόνη μπορεί να επηρεάσει την αγωγιμότητα και την επαναπόλωση και να οδηγήσει σε ανωμαλίες δυνητικά προαρρυθμικές. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης και των δύο ουσιών με βάση τη θεραπευτική απάντηση.

Αυξημένα επίπεδα προπαφαινόνης στο πλάσμα μπορεί να εμφανιστούν όταν η προπαφαινόνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με SSRIs, όπως η φλουοξετίνη και η παροξετίνη. Ταυτόχρονη χορήγηση προπαφαινόνης και φλουοξετίνης σε άτομα με έντονο μεταβολισμό αυξάνει το C<sub>max</sub> και AUC της S προπαφαινόνης κατά 39 και 50% και το C<sub>max</sub> και AUC της R προπαφαινόνης κατά 71 και 50%. Ως εκ τούτου, μικρότερες δόσεις προπαφαινόνης μπορεί να είναι επαρκείς για την επίτευξη της επιθυμητής θεραπευτικής απάντησης.

Ενδέχεται να αυξηθεί η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών όταν η προπαφαινόνη χορηγείται σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά (π.χ. τοποθέτηση βηματοδότη, εγχειρήσεις ή οδοντικές επεμβάσεις) και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν ανασταλτική δράση στην καρδιακή συχνότητα και/ή στην συσταλτικότητα του μυοκαρδίου (π.χ. β-αναστολείς, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά).

Η συγχορήγηση υδροχλωρικής προπαφαινόνης με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του CYP2D6 (όπως η βενλαφαζίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των φαρμάκων αυτών. Αυξήσεις των επιπέδων στο πλάσμα και/ή στο αίμα προπρανολόλης, μετοπρολόλης, δεσιπραμίνης, κυκλοσπορίνης, θεοφυλλίνης και διγοξίνης, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με προπαφαινόνη. Οι δόσεις των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών πρέπει να μειώνονται κατάλληλα, εάν εμφανισθούν σημεία υπερδοσολογίας.

Ταυτόχρονη χορήγηση προπαφαινόνης και φαινοβαρβιτάλης και /ή ριφαμπικίνης (επαγωγείς CYP3A4) ενδέχεται να μειώσει την αντιαρρυθμική δράση της προπαφαινόνης ως συνέπεια της μείωσης των συγκεντρώσεων της προπαφαινόνης στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η απάντηση στη θεραπεία με προπαφαινόνη πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χρόνιας θεραπείας με φαινοβαρβιτάλη και /ή ριφαμπικίνη.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση της πήξης του αίματος σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα αντιπηκτικά από το στόμα (π.χ. φαινοπροκουμόνη, βαρφαρίνη), καθώς η προπαφαινόνη ενδέχεται να επανξήσει τις συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών προϊόντων αυτών στο πλάσμα με αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης. Οι δόσεις των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα, εάν απαιτηθεί.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

**Κύηση:**

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για τη χρήση της προπαφαινόνης σε εγκύους γυναίκες.

Η προπαφαινόνη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Είναι γνωστό ότι στον άνθρωπο η προπαφαινόνη διέρχεται τον πλακούντα. Έχει αναφερθεί ότι η συγκέντρωση της προπαφαινόνης στον ομφάλιο λώρο είναι περίπου 30% αυτής στο μητρικό αίμα.

#### **Γαλουχία:**

Δεν έχει μελετηθεί η απέκκριση της προπαφαινόνης στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η υδροχλωρική προπαφαινόνη μπορεί να απεκκριθεί στο μητρικό ανθρώπινο γάλα. Η προπαφαινόνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε θηλάζουσες μητέρες.

#### **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το θάμβος οράσεως, η ζάλη, η κόπωση και η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επηρεάσουν την ταχύτητα αντίδρασης του ασθενή και να παραβιάσουν την ικανότητα του ατόμου για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### ***α. Περίληψη του προφίλ ασφαλείας***

Οι πιο συχνές και πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία PYΘMONOPM® SR είναι ζάλη, καρδιακές διαταραχές αγωγιμότητας και αίσθημα παλμών.

##### ***β. Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών***

Ο παρακάτω πίνακας περιέχει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία με PYΘMONOPM® SR σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Οι παρενέργειες που θεωρήθηκαν τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με το PYΘMONOPM® SR παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1 / 10$ ), συχνές ( $\geq 1 / 100$  έως  $< 1 / 10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1 / 1.000$  έως  $< 1 / 100$ ) και μη γνωστές (ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Δεν μπορεί να εκτιμηθεί βάσει των διαθέσιμων δεδομένων). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας όταν η σοβαρότητα μπορεί να αξιολογηθεί.

<b>Κατηγορία Οργάνου Συστήματος</b>	<b>Πολύ συχνές <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Συχνές <math>\geq 1/100</math> έως <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Όχι συχνές <math>\geq 1/1.000</math> έως <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί βάσει των διαθέσιμων δεδομένων)</b>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοκυτοπενία	Ακοκκιοκυτταραιμία Λευκοπενία Κοκκιοκυτταραπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Υπερευαισθησία <sup>1</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Όρεξη μειωμένη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος Διαταραχές ύπνου	Εφιάλτες	Συγχυτική κατάσταση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη <sup>2</sup>	Κεφαλαλγία Δυσγευσία	Συγκοπή Αταξία Παραίσθησία	Σπασμός Εξωπυραμидικό σύνδρομο Ανησυχία
Οφθαλμικές διαταραχές		Όραση θαμπή		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακές διαταραχές αγωγιμότητας <sup>3</sup> Παλμοί	Φλεβοκομβική βραδυκαρδία Βραδυκαρδία Ταχυκαρδία Κολπικός πτερυγισμός	Κοιλιακή ταχυκαρδία Αρρυθμία <sup>4</sup>	Κοιλιακή μαρμαρυγή Καρδιακή ανεπάρκεια <sup>5</sup> Καρδιακός ρυθμός μειωμένος
Αγγειακές διαταραχές			Υπόταση	Ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Κοιλιακό άλγος Έμετος Ναυτία Διάρροια Δυσκοιλιότητα Ξηροστομία	Διάταση κοιλίας Μετεωρισμός	Ακούσια προσπάθεια για έμετο Γαστρεντερική διαταραχή
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική <sup>6</sup>		Ηπατοκυτταρική βλάβη Χολόσταση Ηπατίτιδα Ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνίδωση Κνησμός Εξάνθημα Ερύθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού				Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Στυτική δυσλειτουργία	Αριθμός σπερματοζωαρίων μειωμένος <sup>7</sup>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Θωρακικό άλγος Ασθένεια Κόπωση Πυρεξία		

1. Μπορεί να εκδηλωθεί με χολόσταση, δυσκρασία του αίματος και εξάνθημα
2. Εκτός ίλιγγου
3. Περιλαμβάνονται φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός και ενδοκοιλιακός αποκλεισμός
4. Η προπαφαινόνη μπορεί να σχετίζεται με προαρρυθμικές δράσεις που εκδηλώνονται ως αύξηση του καρδιακού ρυθμού (ταχυκαρδία) ή κοιλιακή μαρμαρυγή. Μερικές από αυτές τις αρρυθμίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή και μπορεί να απαιτούν ανάνηψη για την αποφυγή δυνητικά θανατηφόρας έκβασης
5. Μπορεί να προκύψει επιδείνωση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας

6. Ο όρος αυτός καλύπτει μη φυσιολογικές εξετάσεις ήπατος όπως αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος.
7. Ο μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων είναι αναστρέψιμος με τη διακοπή της προπαφαινόνης

### **γ. Περιγραφή συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών**

#### *Διαταραχές αγωγιμότητας*

Συχνότερα εμφανίζεται κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού που είναι συνήθως ασυμπτωματικός αλλά μπορεί να απαιτεί παρακολούθηση και μείωση της δόσης για την πρόληψη μεγαλύτερου βαθμού αποκλεισμού αγωγιμότητας.

#### *Δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες*

Δυσγευσία και ναυτία μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενες

## **4.9. Υπερδοσολογία**

### *Συμπτώματα υπερδοσολογίας:*

Συμπτώματα από το μυοκάρδιο: Οι δράσεις στο μυοκάρδιο μετά από λήψη υπερβολικής δόσης προπαφαινόνης εκδηλώνονται με παραγωγή ώσης και διαταραχές της αγωγιμότητας όπως παράταση του PQ, διεύρυνση του QRS, καταστολή του αυτοματισμού του φλεβόκομβου, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή. Μείωση της συσταλτικότητας (αρνητική ινότροπος δράση) μπορεί να προκαλέσει υπόταση, η οποία, σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακή καταπληξία (shock).

Εξωκαρδιακά συμπτώματα: Κεφαλαλγία, ζάλη, θάμβος οράσεως, παραισθησία, τρόμος, ναυτία, δυσκοιλιότητα και ξηροστομία παρατηρούνται συχνά. Σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σπασμοί επί υπερδοσολογίας. Έχει αναφερθεί επίσης και θάνατος.

Σε σοβαρές περιπτώσεις δηλητηρίασης, μπορεί να εμφανισθούν κλονικοτονικοί σπασμοί, παραισθησία, υπνηλία, κώμα και αναπνευστική παύση.

### *Αντιμετώπιση:*

Παράλληλα με τα γενικά επείγοντα μέτρα, πρέπει να παρακολουθούνται οι ζωτικές παράμετροι του ασθενή σε μονάδα εντατικής θεραπείας και να επανορθώνονται κατάλληλα.

Η απινίδωση και η έγχυση ντοπαμίνης και ισοπροτερενόλης είναι αποτελεσματικά στον έλεγχο του ρυθμού και της πίεσης του αίματος. Οι σπασμοί υποχωρούν με τη χορήγηση διαζεπάμης ενδοφλεβίως. Γενικά υποστηρικτικά μέτρα, όπως μηχανική υποβοήθηση της αναπνοής και εξωτερικές μαλάξεις της καρδιάς μπορεί να χρειασθούν.

Οι προσπάθειες για την επίτευξη της απομάκρυνσης με αιμοδιήθηση είναι ελάχιστα αποτελεσματικές. Λόγω της υψηλής πρωτεϊνοσύνδεσης (>95%) και του μεγάλου όγκου κατανομής, η αιμοκάθαρση δεν είναι αποτελεσματική.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαρρυθμικά, τάξη 1C  
Κωδικός ATC : C01BC03.

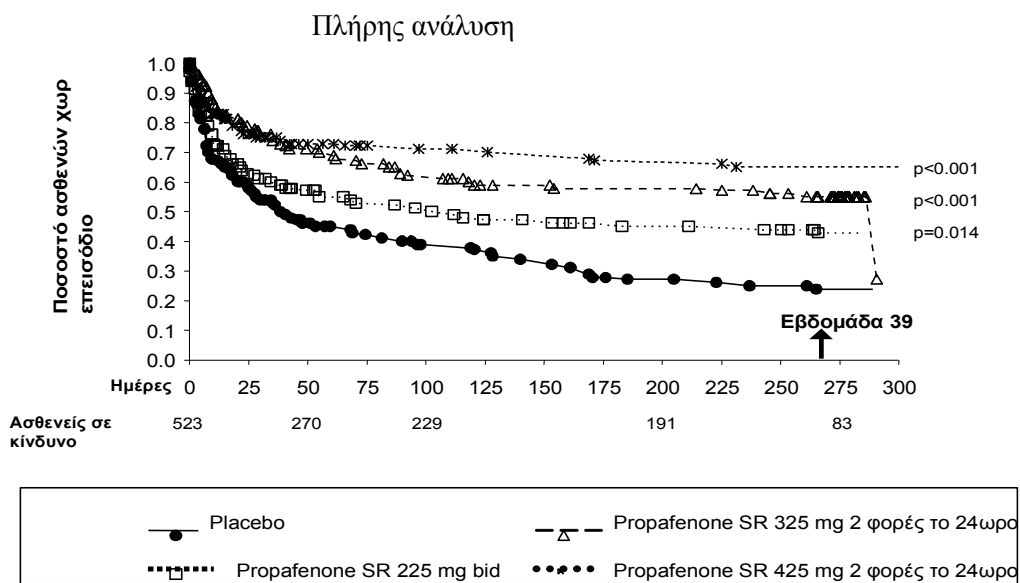
Η προπαφαινόνη είναι αντιαρρυθμικό φάρμακο του οποίου οι ενέργειες είναι η σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης και η αναστολή των διαύλων νατρίου (τάξη 1C κατά Vaughan Williams).

Ασκήει επίσης ασθενή δράση β-αναστολέα (τάξη II κατά Vaughan Williams). Η προπαφαινόνη μειώνει το ρυθμό αύξησης του δυναμικού ενέργειας και έτσι επιβραδύνει την αγωγή του ερεθίσματος (αρνητική δρομοτρόπος ενέργεια). Οι ανερέθιστες περιόδους του κόλπου, του κολλοκοιλιακού κόμβου και των κοιλιών παρατείνονται. Η προπαφαινόνη παρατείνει τις ανερέθιστες περιόδους των παρακαμπτηρίων οδών σε ασθενείς με σύνδρομο Wolff-Parkinson-White (WPW syndrome).

Σε δυο διπλές-τυφλές κλινικές δοκιμές Φάσης III το **PYΘMONOPM® SR** αξιολογήθηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια συμπτωματικής κοιλιακής μαρμαρυγής.

Στις ΗΠΑ σε μία πολυκεντρική μελέτη (RAFT), 3 δόσεις **PYΘMONOPM® SR** (225 mg δύο φορές το 24ωρο, 325 mg δύο φορές το 24ωρο και 425 mg δύο φορές το 24ωρο) και placebo συγκρίθηκαν σε 523 ασθενείς. Οι ασθενείς είχαν ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής μέσης διάρκειας 13 μηνών και τεκμηριωμένης συμπτωματικής κοιλιακής μαρμαρυγής στους 12 μήνες πριν την εισαγωγή στη μελέτη. Περισσότεροι από 90% είχαν καρδιακή ανεπάρκεια Σταδίου I κατά NYHA και 21% είχαν προηγούμενη ηλεκτρική καρδιοανάταξη. Και οι τρεις δόσεις του **PYΘMONOPM® SR** που χορηγήθηκαν για διάστημα μέχρι και 39 εβδομάδες βρέθηκε ότι υπερτερούν του placebo ως προς το χρόνο μέχρι την πρώτη υποτροπή συμπτωματικής κοιλιακής αρρυθμίας από την ημέρα 1 της τυχαιοποίησης. ( $p < 0,014$  για τη δόση 225 mg δύο φορές το 24ωρο και  $< 0,001$  για τις δόσεις 325 mg και 425 mg δύο φορές το 24ωρο).

Σχήμα 1 : Περίοδος ελεύθερη ταχυκαρδίας (απουσία συμπτωματικής κοιλιακής μαρμαρυγής, κοιλιακού πτερυγισμού, παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας (PSVT) από την ημέρα 1 της τυχαιοποίησης (πλήρης ανάλυση). RAFT (λογαριθμική μέθοδος κατάταξης)



Δοσοεξαρτώμενη απάντηση στο **PYΘMONOPM® SR** ήταν χαρακτηριστική για τις εξής αναλύσεις: χρόνος μέχρι την επανεμφάνιση συμπτωματικής κοιλιακής αρρυθμίας από την Ημέρα 1 της τυχαιοποίησης και χρόνος μέχρι την επανεμφάνιση συμπτωματικής κοιλιακής αρρυθμίας από την Ημέρα 5 της τυχαιοποίησης. Σαφής δοσοεξαρτώμενη απάντηση παρατηρήθηκε στην ελεύθερη ταχυκαρδίας περίοδο στην ομάδα με δόση 425 mg δύο φορές το 24ωρο καταδεικνύοντας τον μακρύτερο χρόνο μέχρι την επανεμφάνιση. Ωστόσο, όσον αφορά το προφίλ ασφάλειας, φαίνεται ότι η προπαφαινόνη SR 425 mg 2 φορές το 24ωρο έχει λιγότερο καλό προφίλ ασφάλειας από ότι η προπαφαινόνη SR 325 mg και 225 mg 2 φορές το 24ωρο.

Σε μία Ευρωπαϊκή πολυκεντρική κλινική δοκιμή (ERAFT), συγκρίθηκαν 2 δόσεις **PYΘMONOPM® SR** (325 mg 2 φορές το 24ωρο και 425 mg 2 φορές το 24ωρο) και placebo, σε 293 ασθενείς. Οι ασθενείς είχαν κοιλιακή μαρμαρυγή μέσης διάρκειας 3,3 ετών, 37% είχαν ιστορικό ελάσσονας οργανικής καρδιοπάθειας και 61% χρησιμοποιούσαν φάρμακα για τη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Στη διάρκεια ορισμένου χρόνου μέχρι και 28 ημερών, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν 1

τεκμηριωμένο επεισόδιο συμπτωματικής κοιλιακής μαρμαρυγής. Η διπλή-τυφλή φάση της θεραπείας συνίστατο σε μια 4-ήμερη περίοδο φόρτωσης και ακολούθησε μια 91-ήμερη περίοδος αποτελεσματικότητας. Οι συμπτωματικές αρρυθμίες είχαν τεκμηριωθεί με ηλεκτροκαρδιογράφημα και βρέθηκε ότι το **PYΘMONOPM® SR** παρατείνει το χρόνο μέχρι την πρώτη επανεμφάνιση συμπτωματικής κοιλιακής αρρυθμίας από την Ημέρα 5 της τυχαιοποίησης (κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας) κατά τρόπο δοσοεξαρτώμενο: 9 ημέρες στην ομάδα placebo, 35 ημέρες στην ομάδα προπαφαινόνης SR 325 mg δύο φορές ημερησίως ( $p = 0,004$ ) και 44 ημέρες στην ομάδα προπαφαινόνης SR 425 mg δύο φορές ημερησίως ( $p = 0,003$ ).

Τα αποτελέσματα συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης RAFT.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Μεταβολισμός

Είναι γνωστό ότι η προπαφαινόνη υφίσταται πριν εισέλθει στη γενική κυκλοφορία έντονο και μέχρι κορεσμού βιομετασχηματισμό (μεταβολισμός πρώτης δόσους με τη δράση του ενζύμου CYP2D6) με αποτέλεσμα η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητά της να εξαρτάται από τη δόση και τη δοσολογική μορφή.

Αποτέλεσμα του αυξημένου μεταβολισμού πρώτης δόσους είναι ότι απαιτούνται με τη μορφή SR ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες από τις δόσεις με τη μορφή άμεσης αποδέσμευσης, ώστε να επιτευχθεί παρόμοια έκθεση στην υδροχλωρική προπαφαινόνη.

Υπάρχουν δύο γενετικά καθορισμένες μεταβολικές πορείες του μεταβολισμού της προπαφαινόνης. Σε άνω του 90% των ασθενών το φάρμακο μεταβολίζεται γρήγορα και έντονα με χρόνο ημιζωής αποβολής από 2 έως 10 ώρες. Στους ασθενείς αυτούς η υδροχλωρική προπαφαινόνη μεταβολίζεται σε δύο δραστικούς μεταβολίτες: στην 5-υδροξυπροπαφαινόνη η οποία σχηματίζεται με τη δράση του ενζύμου CYP2D6 και την N-δεπροπυλπροπαφαινόνη (νορπροπαφαινόνη) η οποία σχηματίζεται με τη δράση των ενζύμων CYP3A4 και CYP1A2. Σε λιγότερο από το 10% των ασθενών, ο μεταβολισμός της προπαφαινόνης είναι βραδύτερος γιατί ο 5-υδροξυ-μεταβολίτης δεν σχηματίζεται καθόλου ή σχηματίζεται ελάχιστα.

Οι συγκεντρώσεις προπαφαινόνης στο πλάσμα φθάνουν στις μέγιστες τιμές σε 3-8 ώρες από τη χορήγηση του **PYΘMONOPM® SR**. Ο χρόνος ημιζωής της προπαφαινόνης υπολογίζεται ότι κυμαίνεται από 10- 32 ώρες.

Στα άτομα με έντονο μεταβολισμό, η μέχρι κορεσμού πορεία υδροξυλίωσης (CYP2D6) έχει σαν αποτέλεσμα μη γραμμική φαρμακοκινητική. Η αποτελεσματική δόση της προπαφαινόνης φαίνεται να είναι η ίδια ανεξάρτητα από τη μεταβολική κατάσταση του ασθενούς(αργή έναντι ταχείας). Επιπλέον, εφόσον η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 5 ημέρες και στις δύο ομάδες των ασθενών, δεν απαιτείται αλλαγή στο σχήμα τιτλοποίησης της δόσης.

Στοιχεία από τους σχετικούς προσδιορισμούς της βιοδιαθεσιμότητας τα οποία περιλαμβάνονται σε μια μελέτη της φαρμακοκινητικής στην οποία έγινε σύγκριση ανάμεσα στις διάφορες δοσολογίες και στις μορφές προπαφαινόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (SR) και άμεσης αποδέσμευσης (IR) έδειξαν ότι συγκρίσιμες εκθέσεις (AUCs) στην προπαφαινόνη υπήρξαν με τα δισκία 150 mg IR τρεις φορές το 24ωρο και τα καψάκια 325 mg **PYΘMONOPM® SR** δυο φορές το 24ωρο, καθώς και με τα δισκία 300 mg IR δυο φορές το 24ωρο και τα καψάκια 425 mg **PYΘMONOPM® SR** δυο φορές το 24ωρο. Ωστόσο η μετάβαση στα καψάκια **PYΘMONOPM® SR** ασθενών υπό θεραπεία με δισκία IR δεν έχει επαρκώς μελετηθεί σε κλινική δοκιμή.

Η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Το **PYΘMONOPM SR** πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Βλέπε παράγραφο 4.2.

Παρόλο που η τροφή αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα σε μία μελέτη με εφάπαξ δόση, κατά τη διάρκεια χορήγησης πολλαπλών δόσεων προπαφαινόνης SR σε υγιείς εθελοντές, η τροφή δεν είχε σημαντική επίδραση στην απορρόφηση της προπαφαινόνης SR.



### *Ατομικές διαφορές*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της προπαφαινόνης ποικίλλουν σημαντικά από άτομο σε άτομο και αυτό οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στον μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ και στη μη γραμμική φαρμακοκινητική στους ασθενείς με έντονο μεταβολισμό. Οι μεγάλες διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων στο αίμα από άτομο σε άτομο απαιτούν η δόση του φαρμάκου να τιτλοποιείται προσεκτικά στους ασθενείς και να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στις κλινικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις τοξικότητας.

### **5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας, μελέτες τοξικότητας μετά από επανειλημμένη χορήγηση, μελέτες γονοτοξικότητας, μελέτες καρκινογόνου δυναμικού ή τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος των εκδόχων**

Περιεχόμενα του καψακίου: Hypromellose, magnesium stearate.

Κέλυφος καψακίου: Gelatin, titanium dioxide E 171, sodium laurilsulfate

Μελάνι εκτύπωσης: Shellac, red ferric oxide E 172, soya lecithin, dimeticone, simeticone, mono- and diglycerides, methylcellulose, macrogol stearate, xanthan gum, benzoic acid E 210, macrogol, sorbic acid E 200

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

PVC/aluminium ή Polypropylene/aluminium θήκες blister που περιέχουν 20, 50, 60 και 100 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.

Λεωφ. Βουλιαγμένης 512

Άλιμος, Αθήνα

ΤΗΛ: 210 9985 222

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

18816/21-03-2006

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

21-03-2006

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Θα συμπληρωθεί μετά από τη σχετική έγκριση του ΕΟΦ.