

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Propafenone Accord 150 mg apvalkotās tabletes  
Propafenone Accord 300 mg apvalkotās tabletes

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Propafenone Accord 150 mg apvalkotās tabletes:

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg propafenona hidrohlorīda (*Propafenoni hydrochloridum*).

Propafenone Accord 300 mg apvalkotās tabletes:

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg propafenona hidrohlorīda (*Propafenoni hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Propafenone Accord 150 mg apvalkotās tabletes:

Baltas vai pelēkbaltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, aptuveni 9,05 mm x 3,75 mm, abpusēji gludas.

Propafenone Accord 300 mg apvalkotās tabletes:

Baltas vai pelēkbaltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes, aptuveni 11,15 mm x 5,05 mm, ar dalījuma līniju vienā pusē un gludu otru pusi. Tableti var sadalīt vienādās devās.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

- Simptomātiskas supraventrikulāras tahiaritmijas, ko nepieciešams ārstēt (piemēram, AV savienojuma tahikardija, supraventrikulāra tahikardija WPW (*Wolff-Parkinson-White*) sindroma gadījumā vai paroksismāla priekškambaru mirgošana).
- Smaga simptomātiska ventrikulāra tahiaritmija, ja ārsts uzskata to par dzīvībai bīstamu.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

##### Devas

Ieteicams Propafenone Accord terapiju uzsākt slimnīcas apstākļos, ārsta, kam ir pieredze aritmijas ārstēšanās, uzraudzībā.

Pēc kardioloģisko rādītāju izvērtēšanas - EKG rādītājiem un atkārtotām asins analīzēm (devas pielāgošanas fāzē) nosakāma individuāla uzturošā deva.

Pacienti, kuriem rodas vērā ņemams QRS kompleksa paplašinājums vai otrās vai trešās pakāpes AV blokāde, jāapsver devas samazināšana.

Ja QRS intervāls ir pagarināts par vairāk nekā 20%, deva jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc, līdz EKG rādītāji normalizējas.

Ventrikulāras aritmijas gadījumā uzsākot propafenona terapiju nepieciešama rūpīga kardioloģiskā stāvokļa monitorēšana. Terapijas laikā visiem pacientiem nepieciešams veikt regulāras pārbaudes (piem., standarta 12-novadījumu elektrokardiogramma (EKG) vienu reizi mēnesī, Holtera monitorēšana katrus 3 mēnešus un, ja nepieciešams, slodzes tolerances EKG).

#### Pieaugušie

Pacientiem ar ķermeņa masu ap 70 kg ieteicamā dienas deva titrēšanas periodā un uzturošā deva ir 450-600 mg propafenona hidrohlorīda, kas sadalīti 2 vai 3 devās dienas laikā. Dažkārt var būt nepieciešams palielināt dienas devu līdz 900 mg propafenona hidrohlorīda. Dienas devu attiecīgi samazina pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu. Devu nedrīkst palielināt, kamēr pacients terapiju nav saņēmis jau 3-4 dienas.

#### Pediatriskā populācija

Ir pierādīts, ka bērniem vidējā dienas deva titrēšanas fāzē un uzturošajai terapijai ir 10-20 mg/kg ķermeņa masas propafenona hidrohlorīda, kas sadalīti 3-4 lietošanas reizēs.

Bērniem, kas sver mazāk par 45 kg, Propafenone Accord zāļu forma nav piemērota.

Devu nedrīkst palielināt, kamēr pacients terapiju nav saņēmis jau 3-4 dienas.

Individuālo uzturošo devu nosaka kardioloģiskā uzraudzībā, t.sk., veicot EKG monitorēšanu un atkārtotu asinsspiediena kontroli (devas titrēšanas fāzē).

#### Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem vai pacientiem ar būtiskiem kreisā kambara darbības traucējumiem (kreisā kambara izsviedes frakcija mazāka par 35%) vai organisku miokarda slimību, ārstēšana jāuzsāk pakāpeniski un ar īpašu piesardzību, pakāpeniski veicot devas palielināšanu. Tas attiecas arī uz uzturošo terapiju. Ja nepieciešams palielināt devu, to drīkst veikt tikai pēc 5-8 terapijas dienām.

#### Aknu/nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana jāveic individuāli, atbilstoši pacienta vajadzībām.

Pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem, pat lietojot standarta terapeitiskās devas, var novērot zāļu uzkrāšanos organismā. Neskatoties uz to, šādiem pacientiem var pielāgot propafenona hidrohlorīda devu, bet tas jā dara, kontrolējot EKG un zāļu līmeni plazmā.

#### Lietošanas veids

Propafenona rūgtās garšas un tā virsmas anestezējošās iedarbības dēļ, apvalkotās tabletes jānorij veselas (nesakošļājot vai nesūkājot) pēc ēšanas, uzdzerot nelielu šķidruma (piem., glāzi ūdens).

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- Zināms Brugada sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- Nozīmīgas organiskas sirds slimības:
  - o Miokarda infarkta gadījums pēdējo 3 mēnešu laikā;
  - o Nekontrolēta sastrēguma sirds mazspēja ar kreisā kambara izsviedes frakciju <35%;
  - o Kardiogēns šoks, ja vien to neizraisa aritmija;
  - o Smaga simptomātiska bradikardija;
  - o Sinusa mezgla disfunkcija, vadīšanas traucējumi priekškambaros, otrās vai augstākas pakāpes AV blokāde, Hisa kūlīša zaru blokāde vai distāla blokāde, ja nav elektrokardiostimulatora;
  - o Smaga hipotensija;
- Izteikti elektrolītu līdzsvara traucējumi (piemēram, kālija vielmaiņas traucējumi);
- Smaga obstruktīva plaušu slimība;
- *Myasthenia gravis*;
- Vienlaicīga ārstēšana ar ritonavīru.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Propafenons, tāpat kā citi antiaritmiskie līdzekļi, var izraisīt proaritmiskus efektus, t.i., var izraisīt jaunas vai pasliktināt jau esošās aritmijas (skatīt apakšpunktu 4.8). Ir svarīgi, ka katrs pacients, kurš terapijā saņem propafenonu, tiek novērots gan elektrokardiogrāfiski, gan klīniski pirms terapijas uzsākšanas un tās laikā, lai noteiktu, vai atbildes reakcija uz propafenonu ir atbilstoša, lai terapiju turpinātu.

Brugada sindromu var atklāt vai Brugada sindromam līdzīgas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG) var izraisīt propafenona lietošana līdz tam asimptomātiskiem šī sindroma pacientiem. Pēc propafenona terapijas uzsākšanas būtu jāveic EKG, lai izslēgtu izmaiņas, kas liecina par Brugada sindromu.

Propafenona hidrohlorīda terapijas ietekmē var mainīties elektrokardiostimulatora stimulācijas sliekšnis un uztveršanas funkcija. Elektrokardiostimulatora funkcija terapijas laikā jānovēro un atbilstoši jāpielāgo.

Pacientiem ar dekompensētu sirds mazspēju pirms propafenona lietošanas uzsākšanas jākontrolē sirds mazspējas pazīmes.

Propafenona vāji negatīvā inotropā iedarbība var būt nozīmīga pacientiem predisponētiem sirds mazspējai.

Iespējama paroksismālas priekškambaru mirgošanas pārveidošanās par priekškambaru plandīšanos ar pārvades koeficientu uz kambariem 2:1 vai 1:1, kas, iespējams, var paātrināt sirdsdarbību (> 180 sitieni minūtē) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpat kā citu 1c grupas antiaritmisko līdzekļu lietošanas gadījumā, pacientiem ar nozīmīgām organiskām sirds slimībām var būt nosliece uz smagām blakusparādībām. Tādēļ šiem pacientiem propafenons ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sakarā ar bēta blokējošo iedarbību jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar obstruktīvu elpošanas ceļu slimību (piem., astmu). Propafenona lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagu obstruktīvu plaušu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Šīs zāles satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu blakusparādību pastiprināšanās iespējama tad, kad propafenons tiek lietots kopā ar vietējās anestēzijas līdzekļiem (piem., elektrokardiostimulatora implantācijas, ķirurģiskas vai zobārstnieciskas manipulācijas laikā) un citām zālēm, kas var palēnināt sirdsdarbību un/vai pavājināt miokarda kontraktilitāti (piem., bēta blokatori, tricikliskie antidepresanti).

Pēc vienlaicīgas lietošanas pacientiem nav novērota nozīmīga ietekme uz propafenona vai lidokaīna farmakokinētiku. Tomēr ziņots, ka vienlaicīga propafenona un lidokaīna lietošana palielina lidokaīna centrālās nervu sistēmas blakusparādību rašanās risku.

Propafenona hidrohlorīda terapijas laikā ir ziņots par propranolola, metoprolola, dezipramīna, ciklosporīna, teofilīna un digoksīna līmeņa paaugstināšanos plazmā un/vai asinīs. Ja parādās pārdozēšanas pazīmes, šo zāļu devas atbilstoši jāsamazina.

Ja propafenons tiek lietots vienlaicīgi ar tādiem SSAI kā fluoksetīns un paroksetīns, var parādīties paaugstināts propafenona līmenis plazmā. Pacientiem, kuru organismā propafenons strauji metabolizējas, vienlaicīga propafenona un fluoksetīna lietošana palielina S propafenona  $C_{max}$  un AUC

par 39 un 50%, bet R propafenona  $C_{\max}$  un AUC par 71 un 50%. Tādēļ vēlamās terapeitiskās atbildes reakcijas sasniegšanai var būt pietiekama mazāka propafenona deva.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem perorālos antikoagulantus (piem., fenprokumonu, varfarīnu), ieteicams stingri kontrolēt asinsreci, jo propafenons var paaugstināt šo zāļu līmeni plazmā, tādējādi izraisot protrombīna laika pagarināšanos. Nepieciešamības gadījumā jāpielāgo šo zāļu devas.

Ja propafenona hidrochlorīdu lieto vienlaicīgi ar zālēm, ko metabolizē CYP2D6 (tādām kā, venlafaksīnu), iespējama paaugstināta šo zāļu koncentrācija.

Zāles, kas inhibē CYP2D6, CYP1A2 un CYP3A4, piem., ketokonazols, cimetidīns, hinidīns, eritromicīns un greipfrūtu sula, var izraisīt propafenona līmeņa paaugstināšanos. Propafenonu lietojot kopā ar šo enzīmu inhibitoriem, pacienti uzmanīgi jānovēro un deva atbilstoši jāpielāgo.

Kombinēta amiodarona un propafenona hidrochlorīda terapija var ietekmēt vadīšanu un repolarizāciju un izraisīt patoloģijas, kas var būt proaritmiskas. Var būt nepieciešama abu savienojumu devu pielāgošana atkarībā no terapeitiskās atbildes reakcijas.

Vienlaicīga propafenona un fenobarbitāla un/vai rifampicīna (CYP3A4 induktori) lietošana var mazināt propafenona antiaritmisko efektivitāti, jo samazinās propafenona līmenis plazmā. Tādēļ ilgstošas ārstēšanas ar fenobarbitālu un/vai rifampicīnu gadījumā jānovēro atbildes reakcija uz propafenona terapiju.

Vienlaicīga propafenona un muskuļu relaksantu lietošana var pastiprināt muskuļu relaksantu iedarbību.

Vienlaicīga propafenona un narkotisko vai neiroleptisko vielu lietošana (tādu kā tioridazīns) var pastiprināt sirds nomākumu.

## **Īpašas pacientu grupas**

### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem. Nav zināms vai mijiedarbību apjoms pediatriskajā grupā ir tāds pat kā pieaugušajiem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Nav pietiekamu un labi kontrolētu pētījumu ar grūtniecēm. Propafenonu grūtniecības laikā var lietot, vienīgi tad, ja potenciālais ieguvums atsvēr iespējamo risku auglim. Ir zināms, ka propafenons šķērso cilvēka placentāro barjeru. Ir ziņojumi, kas parāda, ka propafenona koncentrācija nabassaitē ir aptuveni 30% no tā, kas ir mātes asinīs.

### Barošana ar krūti

Nav veikti pētījumi par propafenona izdalīšanos mātes pienā. Atsevišķi dati liek domāt, ka propafenons varētu izdalīties ar mātes pienu. Mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, propafenons jālieto piesardzīgi.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Neskaidra redze, reibonis, nogurums un posturāla hipotensija var ietekmēt pacienta reakcijas ātrumu, un vājināt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Šis īpaši jāņem vērā uzsākot propafenona lietošanu, mainot zāļu lietošanu vai lietojot kopā ar alkoholu.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās propafenona terapijas nevēlamās blakusparādības, ko novēro ļoti bieži, ir reibonis, sirds vadīšanas traucējumi un sirdsklauves.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Sekojošā tabulā ir minētas blakusparādības, par ko ziņots klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas uzraudzības gaitā saistībā ar propafenonu.

Blakusparādības, ko uzskata vismaz par iespējami saistītām ar propafenonu, ir minētas atbilstoši orgānu sistēmas klasēm un biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ) un nav zināmi (nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas pēcreģistrācijas uzraudzības gaitā; nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā, ja vien bija iespējama to nopietnības izvērtēšana.

| Orgānu sistēmas klase                                           | Ļoti bieži<br>$\geq 1/10$                               | Bieži<br>$\geq 1/100$ līdz<br>$< 1/10$                                          | Retāk<br>$\geq 1/1000$ līdz<br>$< 1/100$     | Nav zināmi<br>(nevar noteikt pēc<br>pieejamiem datiem)                                |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi                        |                                                         |                                                                                 | Trombocitopēnija                             | Agranulocitoze<br>Leikopēnija<br>Granulocitopēnija                                    |
| Imūnās sistēmas traucējumi                                      |                                                         |                                                                                 |                                              | Paaugstināta jutība <sup>1</sup>                                                      |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi                                |                                                         |                                                                                 | Samazināta ēstgriba                          |                                                                                       |
| Psihiskie traucējumi                                            |                                                         | Trauksme<br>Miega traucējumi                                                    | Nakts murgi                                  | Apmulsuma stāvoklis                                                                   |
| Nervu sistēmas traucējumi                                       | Reibonis <sup>2</sup>                                   | Galvassāpes<br>Garšas sajūtas pārmaiņas                                         | Samaņas zaudēšana<br>Ataksija<br>Parestēzija | Krampji<br>Ekstrapiramidālie simptomi<br>Nemiers                                      |
| Acu bojājumi                                                    |                                                         | Redzes miglošanās                                                               |                                              |                                                                                       |
| Ausu un labirinta bojājumi                                      |                                                         |                                                                                 | Vertigo                                      |                                                                                       |
| Sirds funkcijas traucējumi                                      | Sirds vadīšanas traucējumi <sup>3</sup><br>Sirdsklauves | Sinusa bradikardija<br>Bradikardija<br>Tahikardija<br>Priekškambaru plandīšanās | Kambaru tahikardija<br>Aritmija <sup>4</sup> | Kambaru fibrilācija<br>Sirds mazspēja <sup>5</sup><br>Samazināts sirdsdarbības ātrums |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi                                   |                                                         |                                                                                 | Hipotensija                                  | Ortostatiska hipotensija                                                              |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības |                                                         | Dispnoja                                                                        |                                              |                                                                                       |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                                   |                                                         | Vēdersāpes<br>Vemšana<br>Slikta dūša<br>Caureja<br>Aizcietējums<br>Sausa mute   | Vēdera uzpūšanās<br>Flatulence               | Rīstīšanās<br>Gremošanas traucējumi                                                   |

|                                                     |  |                                                |                                         |                                                            |
|-----------------------------------------------------|--|------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi       |  | Traucēta aknu funkcija <sup>6</sup>            |                                         | Hepatocelulārs bojājums<br>Holestāze<br>Hepatīts<br>Dzelte |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                       |  |                                                | Nātrene<br>Nieze<br>Izsitumi<br>Eritēma | Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze                 |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi      |  |                                                |                                         | Vilkēdei līdzīgs sindroms                                  |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības |  |                                                | Erektīlā disfunkcija                    | Samazināts spermatozoīdu skaits <sup>7</sup>               |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā |  | Sāpes krūtīs<br>Astēnija<br>Nespēks<br>Drudzis |                                         |                                                            |

<sup>1</sup> Var izpausties kā holestāze, asins sastāva pārmaiņas un izsitumi.

<sup>2</sup> Atskaitot vertigo.

<sup>3</sup> Ieskaitot sinuatriālu blokādi, atrioventrikulāru blokādi un intraventrikulāru blokādi.

<sup>4</sup> Propafenons var būt saistīts ar proaritmisku iedarbību, kas var izpausties kā paātrināta sirdsdarbība (tahikardija) vai kambaru fibrilācija. Daži no šiem aritmijas gadījumiem var būt dzīvībai bīstami, un to dēļ var būt nepieciešama reanimācija, lai novērstu iespējami letālu iznākumu.

<sup>5</sup> Iespējams iepriekš bijušas sirds mazspējas saasinājums.

<sup>6</sup> Šis apzīmējums ietver aknu funkcionālo rādītāju novirzes, piemēram, palielinātu aspartāta aminotransferāzes koncentrāciju, palielinātu alanīna aminotransferāzes koncentrāciju, palielinātu gamma glutamiltransferāzes koncentrāciju un palielinātu sārmainās fosfatāzes koncentrāciju.

<sup>7</sup> Samazināts spermatozoīdu skaits ir atgriezenisks, pārtraucot propafenona lietošanu.

### **Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām**

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūra, Jersikas iela 15, Rīga, LV 1003, Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

### **4.9. Pārdozēšana**

#### Pārdozēšanas simptomi

Miokardiālie simptomi: propafenona pārdozēšanas ietekme uz miokardu var izpausties kā impulsu rašanās un vadīšanas traucējumi, piemēram, PQ pagarināšanās, QRS paplašināšanās, sinusa mezgla automātisma nomākums, AV blokāde, ventrikulāra tahikardija, ventrikulāra plandīšanās, ventrikulāra fibrilācija un sirds apstāšanās. Kontraktilitātes samazināšanās (negatīvs inotropais efekts) var izraisīt hipotensiju, kas smagos gadījumos var novest pie kardiovaskulāra šoka.

Nekardiālās pazīmes un simptomi: pārdozēšanas gadījumā ziņots par metabolo acidozi, galvassāpēm, reiboni, redzes miglošanos, parestēziju, trīci, sliktu dūšu, aizcietējumu, sausu muti un krampjiem. Ir ziņots arī par nāves gadījumiem.

Smagas saindēšanās gadījumā var rasties kloniski-toniski krampji, parestēzija, miegainība, koma un elpošanas apstāšanās.

#### Ārstēšana

Papildus vispārējiem neatliekamās palīdzības pasākumiem intensīvās terapijas apstākļos jānovēro un nepieciešamības gadījumā jākorrigē pacienta dzīvībai svarīgie rādītāji.

Ritma un asinsspiediena kontrolēšanai efektīva bijusi defibrilācija un dopamīna un izoproterenola infūzija. Krampji ir samazināti, lietojot intravenozi ievadāmu diazepāmu. Var būt nepieciešami vispārēji uzturoši pasākumi, piemēram, mehānisks elpošanas atbalsts un netiešā sirds masāža. Centieniem panākt izvadīšanu hemoperfūzijas ceļā ir ierobežota efektivitāte. Plašās saistīšanās (>95%) dēļ ar olbaltumvielām un lielā izkliedes tilpuma dēļ hemodialīze nav efektīva.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antiaritmisks līdzeklis, Ic grupa  
ATĶ kods: C01BC03

Propafenona hidrohlorīds ir antiaritmisks līdzeklis (pēc *Vaughan Williams* klasifikācijas, Ic grupa). Tam piemīt membrānu stabilizējoša iedarbība uz miokardu, samazinot nātrija jonu ieplūšanu, samazinās depolarizācijas ātrums un pagarinās impulsu pārvades laiks priekškambarī, AV mezglā un, primāri, Hisa Purkinjē sistēmā (*His-Purkinje*). Tajā pašā laikā, spontāns uzbudinājuma sliekšnis tiek samazināts, palielinoties miokarda stimulu sliekšnim, kamēr miokarda elektriskā uzbudināmība samazinās, palielinoties kambaru fibrilācijas sliekšnim.

Impulsu pārvade caur papildus ceļiem, kā WPW (*Wolff-Parkinson-White*) sindroma gadījumā, tiek kavēta pagarinoties refraktārajam periodam vai bloķējoties pārvades ceļiem.

Turklāt, propafenonam piemīt viegla bēta-blokatora iedarbība.

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Propafenons ir racēmisks S- un R-propafenona maisījums.

#### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas, propafenons gandrīz pilnībā uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2-3 stundu laikā pēc propafenona hidrohlorīda lietošanas.

Zināms, ka propafenons ir pakļauts plašai un piesātināmai presistēmiskajai bioloģiskajai pārveidei (CYP2D6 aknu pirmā loka metabolismam), tāpēc absolūtā bioloģiskā pieejamība ir atkarīga no devas un zāļu formas.

Lai gan vienas devas pētījumā uzturs palielināja maksimālo koncentrāciju plazmā un bioloģisko pieejamību, vairākkārtēja propafenona devas lietošana veseliem indivīdiem neizraisīja nozīmīgas bioloģiskās pieejamības izmaiņas.

#### Izkliede

Propafenons izplatās strauji. Līdzsvara koncentrācijas tilpums ir no 1,9 līdz 3,0 l/kg. Propafenona saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir atkarīga no koncentrācijas un samazinājas no 97,3% 0,25 µg/ml gadījumā līdz 81,3% 100 µg/ml gadījumā.

#### Biotransformācija un eliminācija

Ir divi ģenētiski noteikti propafenona metabolisma ceļi. Vairāk nekā 90% pacientu zāles tiek strauji un plaši metabolizētas ar 2-10 stundu eliminācijas pusperiodu (t.i., pacientiem ar strauju propafenona metabolizāciju). Šo pacientu organismā propafenons metabolizējas līdz diviem aktīviem metabolītiem: 5-hidroksipropafenonu, ko veido CYP2D6, un N-depropilpropafenonu (norpropafenonu), ko veido gan CYP3A4, gan CYP1A2. Mazāk nekā 10% pacientu propafenona metabolisms ir lēnāks, jo 5-hidroksimetabolīts neveidojas vai veidojas minimāli (t.i., pacientiem ar lēnu propafenona metabolizāciju). Aprēķinātais propafenona eliminācijas pusperiods ir no 2 līdz 10 stundām pacientiem

ar strauju propafenona metabolizāciju un no 10 līdz 32 stundām pacientiem ar lēnu propafenona metabolizāciju. Propafenona klīrenss ir no 0,67 līdz 0,81 l/h/kg.

Tā kā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 3-4 dienu laikā pēc propafenona lietošanas, propafenona dozēšana nemainās atkarībā no tā, vai pacientiem ir lēna vai strauja propafenona metabolizācija.

#### Linearitāte/nelinearitāte

Pacientiem ar strauju propafenona metabolizāciju piesātināmā hidroksilācijas ceļa (CYP2D6) dēļ farmakokinētika ir nelineāra. Pacientiem ar lēnu propafenona metabolizāciju farmakokinētika ir lineāra.

#### Variabilitāte pacientu starpā

Propafenona hidrohlorīda farmakokinētikai piemīt ievērojama individuāla variabilitāte, ko lielā mērā nosaka pirmā loka metabolisms aknās un nelineārā farmakokinētika pacientiem ar strauju propafenona metabolizāciju. Izteikto zāļu līmeņa asinīs atšķirību dēļ deva pacientiem jātitrē uzmanīgi, īpašu vērību pievēršot klīniskajām un elektrokardiogrāfiskajām toksicitātes pazīmēm.

#### **Īpašas pacientu grupas**

##### Gados vecāki cilvēki

Propafenona iedarbība gados vecākiem cilvēkiem ar normālu nieru darbību bija ļoti mainīga, un būtiski neatšķīrās no iedarbības jauniem, veseliem cilvēkiem. 5-hidroksipropafenona iedarbība bija līdzīga, bet propafenona glikuronīdu iedarbība bija divkāša.

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem propafenona un 5-hidroksipropafenona iedarbība bija līdzīga kā veselajā kontroles grupā, bet tika novērota glikuronīdu metabolītu uzkrāšanās. Pacientiem ar nieru slimību propafenona hidrohlorīds jālieto uzmanīgi.

##### Aknu darbības traucējumi

Pēc iekšķīgas lietošanas propafenons uzrāda palielinātu biopieejamību un eliminācijas pusperiodu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu slimībām deva jāpielāgo individuāli.

##### Pediatriskā populācija

Propafenona (šķietamais) klīrenss pēc intravenozas vai iekšķīgas lietošanas zīdaiņiem un bērniem no trīs dienu līdz 7,5 gadu vecumam svārstās no 0,13 līdz 2,98 l/h/kg neatkarīgi no vecuma.

Pēc iekšķīgas lietošanas normalizētas devas līdzsvara koncentrācija 47 bērniem vecumā no 1 dienas līdz 10,3 gadiem (vidēji 2,2 mēnešu vecumā) bija par 45% augstāka bērniem pēc 1 gada vecuma nekā tiem, kuri bija jaunāki par 1 gadu. Lai gan pacientu starpā bija liela variabilitāte, ECG monitorēšana ir piemērotāka devas pielāgošanai nekā propafenona plazmas koncentrācijas noteikšana.

#### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kodols

Kukurūzas ciete

Hipromeloze E5

Mikrokristāliskā celuloze

Kroskarmelozes nātrijs sāls  
Magnija stearāts

Apvalks

Talks

Hipromeloze E5

Titāna dioksīds

Makrogols 6000

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Tabletes iepakotas alumīnija-PVH/PVDH blisteros pa 20, 30, 60, 90 vai 100 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nīderlande

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

Propafenone Accord 150 mg apvalkotās tabletes: 17-0158

Propafenone Accord 300 mg apvalkotās tabletes: 17-0159

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017.gada 19.jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

11/2023

