

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PROPANORM 35 mg/10 ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 3,5 mg propafenónium-chloridu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok
Číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatické supraventrikulárne tachyarytmie, ktoré vyžadujú medikamentózne zásah, ako napr. A-V junkčná tachykardia, supraventrikulárna tachykardia u pacientov s WPW syndrómom alebo paroxysmálna atriálna fibrilácia.

Závažná symptomatická ventrikulárna tachyarytmia, ak je podľa posúdenia lekára život ohrozujúca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Nastavenie na liečbu propafenónium-chloridom vyžaduje u pacientov s poruchami komorového rytmu starostlivý kardiologický dohľad a má byť vykonané, len ak je dostupné kardiologické zariadenie prvej pomoci a zabezpečené monitorovanie. Počas liečby sa majú vykonať pravidelné kontrolné vyšetrenia (napr. štandardné EKG v mesačných intervaloch, resp. Holterovo monitorovanie v 3-mesačných intervaloch, záťažové EKG, ak je vhodné).

Pri zhoršení jednotlivých parametrov, napr. predĺženie komplexu QRS, resp. QT intervalu o viac ako 25 % alebo PR intervalu o viac ako 50 %, resp. predĺženia QT intervalu na viac ako 500 ms alebo pri zvýšení incidencie alebo stupňa porúch rytmu sa má liečba prehodnotiť.

Dávkovanie sa stanovuje individuálne na základe monitorovania EKG a krvného tlaku. Pri podávaní infúzie je potrebné starostlivo monitorovať EKG (komplex QRS, interval PR a QTc) a cirkulačné parametre.

Jednotlivá dávka je 1 mg/kg telesnej hmotnosti. Očakávaný liečebný účinok sa často dosiahne už pri dávke 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti. V prípade potreby možno jednorazovú dávku zvýšiť až na 2 mg/kg

telesnej hmotnosti. Liečba sa má začať najnižšou možnou dávkou pri pozornom sledovaní pacienta a monitorovaní jeho EKG a krvného tlaku.

Muži nemajú byť liečení intravenóznym PROPANORMOM dlhšie ako jeden týždeň.

Krátkodobá infúzia

Pri podaní propafenónium-chloridu vo forme krátkodobej infúzie v trvaní 1–3 hodiny je rýchlosť podávania 0,5–1 mg/min.

Pomalá intravenózna infúzia

Pri podaní propafenónium-chloridu pomalou intravenóznou infúziou je maximálna denná dávka 560 mg (zodpovedá 160 ml lieku PROPANORM).

Starší pacienti

U starších pacientov neboli pozorované žiadne rozdiely, pokiaľ ide o bezpečnosť alebo účinnosť. Keďže u niektorých starších pacientov nemožno vylúčiť zvýšenú citlivosť na propafenónium-chlorid, títo pacienti majú byť starostlivo sledovaní. To isté platí aj pre udržiavaciu liečbu. Akékoľvek zvýšenie dávky, ktoré môže byť potrebné, sa má vykonať až po 5-8 dňoch liečby.

Porucha funkcie pečene a/alebo obličiek

U pacientov, ktorých funkcia pečene a/alebo obličiek je poškodená, môže dôjsť ku kumulácii liečiva po štandardných terapeutických dávkach. Napriek tomu sa pacientom s týmito stavmi môže propafenónium-chlorid titrovať za monitorovania EKG a plazmatickej hladiny.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má propafenónium-chlorid používať s mimoriadnou opatrnosťou.

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má dávkovanie upraviť.

Spôsob podávania

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť hneď po nariadení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky skladovania počas používania zodpovedá používateľ.

Intravenózna injekcia sa má podávať pomaly počas 3–5 minút. Interval medzi injekciami nemá byť kratší ako 90–120 minút. Ak dôjde k predĺženiu komplexu QRS alebo k predĺženiu intervalu QT závislému od zmeny srdcovej frekvencie o viac než 20 %, musí sa injekčné podávanie lieku okamžite prerušiť.

Na prípravu infúzie sa má použiť roztok glukózy (5%). Vzhľadom na možné riziko precipitácie nie je vhodné používať na prípravu infúzie fyziologický roztok.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Brugadov syndróm v anamnéze (pozri časť 4.4)
- Signifikantné štrukturálne ochorenie srdca ako:
 - infarkt myokardu v priebehu posledných 3 mesiacov
 - nekompenzované kongestívne srdcové zlyhanie s ejekčnou frakciou ľavej komory nižšou ako 35 %
 - kardiogénny šok, okrem šoku vzniknutého na podklade arytmie
 - ťažká symptomatická bradykardia
 - dysfunkcia sínusového uzla, poruchy atriálneho vedenia, AV blokáda druhého alebo vyššieho stupňa, blokáda zväzku ramienok alebo distálna blokáda bez zavedeného kardiostimulátora

- Ťažká hypotenzia
- Manifestná nerovnováha elektrolytov (napr. poruchy metabolizmu draslíka)
- Ťažká obštrukčná choroba pľúc
- Myasténia gravis
- Súbežná liečba ritonavirom (pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Podobne ako iné antiarytmiká, aj propafenónium-chlorid môže spôsobiť proarytmické účinky, napríklad vznik novej alebo zhoršenie existujúcej arytmie (pozri časť 4.8).

Pred začiatkom liečby a počas jej priebehu je potrebné každého pacienta elektrokardiograficky a klinicky sledovať, aby bolo možné zhodnotiť odpoveď na liečbu a rozhodnúť o jej ďalšom pokračovaní.

U starších pacientov alebo pacientov so závažným poškodením myokardu sa má liečba začať obzvlášť opatrne a dávka sa má postupne zvyšovať.

U predtým asymptomatických nosičov génov Brugadaovho syndrómu sa môže po expozícii propafenónu odhaliť Brugadov syndróm alebo sa môžu vyprovokovať na EKG zmeny podobné zmenám pri Brugadovom syndróme. Po začatí liečby propafenónom sa má urobiť EKG, aby sa vylúčili zmeny, ktoré naznačujú Brugadov syndróm.

Propafenóniumchlorid môže zmeniť dráždivosť aj citlivosť kardiostimulátora. Kardiostimulátor sa musí v priebehu liečby kontrolovať a podľa potreby preprogramovať.

Pri liečbe paroxysmálnej atriálnej fibrilácie môže dôjsť ku konverzii atriálnej fibrilácie na atriálny flutter so sprievodnou blokádou prevodu 2:1 alebo prevodom 1:1, ktorý má za následok veľmi vysokú komorovú srdcovú frekvenciu (napr. >180 úderov za minútu) (pozri časť 4.8).

Podobne ako u iných antiarytmík triedy I C, aj u propafenónu môžu byť pacienti so významným štrukturálnym poškodením srdca predisponovaní na závažné nežiaduce účinky, a preto je u týchto pacientov propafenón kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Pre svoj β -blokujúci účinok sa má propafenón používať s opatnosťou u pacientov s astmou.

Pediatrická populácia

Injekčný roztok nie je vhodný na použitie u detí vzhľadom na jeho liekovú formu a vysokú koncentráciu roztoku.

Poznámka: treba mať na pamäti, že doteraz nebolo dokázané, že antiarytmiká triedy I predlžujú prežívanie, ak sa používajú na liečbu arytmie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré inhibujú CYP2D6, CYP1A2 a CYP3A4, napr. ketokonazol, cimetidín, chinidín, erytromycín a grapefruitový džús, môžu viesť k zvýšeným koncentráciám propafenónu. Ak sa podáva propafenón s inhibítormi týchto enzýmov, pacienti majú byť pozorne monitorovaní a dávka primerane upravená.

Súbežné podávanie ritonaviru 800 - 1200 mg/deň a propafenónium-chloridu je kontraindikované z dôvodu možného zvýšenia plazmatických hladín (pozri časť 4.3).

Kombinovaná liečba amiodarónom a propafenóniumchloridom môže ovplyvniť vedenie a repolarizáciu a viesť k odchýlkam, ktoré majú proarytmogénny potenciál. Na základe odpovede na liečbu môže byť potrebná úprava dávkovania oboch liečiv.

Ak sa súbežne s propafenónom podávajú lokálne anestetiká (napr. pri implantácii kardiostimulátora, chirurgickom alebo stomatologickom zákroku) alebo iné lieky, ktoré majú inhibičný účinok na frekvenciu srdca a/alebo kontraktilitu myokardu (napr. betablokátory, tricyklické antidepresíva), môžu sa nežiaduce účinky zvýrazniť. Súbežné podávanie propafenónu a lidokaínu viedlo k zvýšenému riziku vedľajších účinkov lidokaínu na centrálny nervový systém.

Súbežné podávanie propafenóniumchloridu s liečivami, ktoré sú metabolizované CYP2D6 (napr. venlafaxín), môže viesť k zvýšeným koncentráciám týchto liečiv. Zaznamenalo sa zvýšenie koncentrácií propranololu, metoprololu, dezipramínu, cyklosporínu a digoxínu v krvi alebo v plazme pri súbežnom podávaní s propafenónom. Pri príznakoch predávkovania uvedenými liekmi sa má stanoviť ich plazmatická koncentrácia a primerane znížiť dávka.

Súbežné užívanie propafenónu a fenobarbitalu a/alebo rifampicínu (známe induktory CYP3A4) môže znižovať antiarytmický účinok propafenónu v dôsledku zníženia plazmatických koncentrácií propafenónu. Preto sa má pri dlhotrvajúcom súbežnom užívaní fenobarbitalu a/alebo rifampicínu monitorovať odpoveď na liečbu propafenónom.

U pacientov, ktorí užívajú propafenón súbežne s perorálnymi antikoagulantami (napr. fenprokumón, warfarín) je potrebná starostlivá kontrola parametrov zrážania krvi, pretože propafenón môže zvyšovať plazmatické koncentrácie týchto liekov a tým predĺžiť protrombínový čas. Dávky týchto liekov sa v prípade príznakov predávkovania majú primerane znížiť.

Súbežné užívanie propafenónium-chloridu so SSRI, ako sú fluoxetín a paroxetín, môže spôsobiť zvýšenie plazmatických hladín propafenónium-chloridu. Súbežné podávanie propafenónium-chloridu a fluoxetínu u osôb s rýchlym metabolizmom vedie k zvýšeniu C_{max} o 39 %, AUC o 50 % pre S-propafenón a k zvýšeniu C_{max} o 71 % a AUC o 50 % pre R-propafenón. Na dosiahnutie požadovanej terapeutickej odpovede môžu stačiť nižšie dávky propafenónium-chloridu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa vykonali iba u dospelých. Nie je známe, či je rozsah interakcií pre pediatrickú populáciu podobný ako u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien. V niekoľkých známych prípadoch prebiehalo tehotenstvo a dojčenie bez komplikácií a novorodenci boli klinicky bez nálezu. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne prenatálne ani perinatálne poškodenie potomstva v klinicky relevantnom rozsahu dávok. Propafenónium-chlorid prechádza placentou k plodu. Koncentrácia propafenónium-chloridu v pupečníkovej krvi dosahuje približne 30 % koncentrácie v krvi matky. Propafenónium-chlorid sa môže v gravidite podávať iba v prípade, ak potenciálny prínos liečby prevýši možné riziko pre plod.

Dojčenie

Propafenónium-chlorid sa vylučuje do materského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit' liečbu PROPANORMOM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Propafenón môže spôsobiť rozmazané videnie, závrat, únavu a posturálnu hypotenziu a tým spomaliť rýchlosť reakcie pacienta. Aj pri použití podľa odporúčania môže PROPANORM zmeniť reakcie natoľko, že sa zhorší schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo pracovať bez pevnej opory. Tento stav je výrazný najmä na začiatku liečby, pri zmene dávkovania alebo pri prechode na iný liek a môže byť zosilnený súbežným požitím alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie (veľmi časté) nežiaduce reakcie spojené s liečbou propafenónom sú závrat, poruchy srdcového vedenia a palpitácie.

Prehľadný súhrn nežiaducich účinkov

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách a po uvedení propafenónu na trh.

Reakcie považované za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s propafenónom sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie za použitia nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov nie je možné určiť).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti, ak mohla byť závažnosť posúdená.

Trieda primárneho orgánového systému	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $> 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $> 1/1\,000$ až $< 1/100$	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia	Agranulocytóza Leukopénia Granulocytopénia
Poruchy imunitného systému				Hypersenzitivita ¹
Poruchy metabolizmu a výživy			Znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Úzkosť Poruchy spánku	Nočná mora	Stav zmätenosti
Poruchy nervového systému	Závrat ²	Bolesť hlavy Porucha chuti	Synkopa Ataxia Parestézia	Kŕče Extrapyramídové symptómy Nepokoj
Poruchy oka		Zrakové poruchy		
Poruchy ucha			Vertigo	

a labyrintu				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Poruchy srdcového vedenia ³ Palpitácie	Sínusová bradykardia Bradykardia Tachykardia Atriálny flutter	Ventrikulárna tachykardia Arytmia ⁴	Ventrikulárna fibrilácia Zlyhanie srdca ⁵ Znížená srdcová frekvencia
Poruchy ciev			Hypotenzia	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Abdominálna bolesť Vracanie Nauzea Hnačka Zápcha Suchosť v ústach	Nadúvanie Flatulencia	Grganie Gastrointestinálna porucha
Poruchy pečene a žlčových ciest		Poruchy funkcie pečene ⁶		Hepatocelulárne poškodenie Cholestáza Hepatitída Žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Urtikária Pruritus Vyrážka Erytém	Akútna generalizovaná exantematózná pustulóza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Lupusu podobný syndróm
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Erektilná dysfunkcia	Znížený počet spermií ⁷
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť na hrudníku Asténia Únava Pyrexia		

¹ Môže sa prejaviť cholestázou, krvnou dyskráziou a vyrážkou.

² S výnimkou vertiga.

³ Vráťane sinoatriálnej blokády, atrioventrikulárnej blokády a intraventrikulárnej blokády - najčastejšie sa prejavuje ako AV blokáda I. stupňa, ktorá je zvyčajne asymptomatická, ale môže si vyžadovať monitorovanie dávky a jej zníženie, aby sa zabránilo vyššiemu stupňu blokády vedenia.

⁴ Propafenón môže súvisieť s proarytmogénnymi účinkami, ktoré sa prejavujú zvýšením srdcovej frekvencie (tachykardiou) alebo fibriláciou komôr. Niektoré z týchto arytmií môžu byť život ohrozujúce a môžu si vyžadovať resuscitáciu, aby sa zabránilo fatálnemu koncu.

⁵ Môže dôjsť k zhoršeniu už existujúcej srdcovej nedostatočnosti.

⁶ Tento termín zahŕňa abnormálne hodnoty pečeneových testov, ako je zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza a zvýšená alkalická fosfatáza.

⁷ Pokles počtu spermií je reverzibilný po ukončení podávania propafenónu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania

Srdcové príznaky

Toxické účinky propafenóniumchloridu sa v myokarde prejavia vznikom vzruchov a poruchami vedenia, ako je napríklad predĺženie intervalu PQ, rozšírenie QRS, supresia automatizácie sínusového uzla, atrioventrikulárna blokáda, komorová tachykardia, flutter komôr a komorová fibrilácia a zástava srdca. Zníženie kontraktility (negatívny inotropný účinok) môže spôsobiť hypotenziu, ktorá môže v ťažkých prípadoch viesť ku kardiovaskulárnemu šoku.

Iné príznaky

Často sa môže vyskytovať metabolická acidóza, bolesť hlavy, závrat, zrakové poruchy, parestézia, tremor, nauzea, obštipácia a suchosť v ústach.

Pri ťažkých intoxikáciách sa môžu vyskytnúť tonicko-klonické kŕče, parestézia, somnolencia, kóma, respiračné zlyhanie a smrť.

Liečba intoxikácie

Okrem všeobecných postupov sa majú monitorovať a v prípade potreby podporiť vitálne funkcie pacienta na oddelení intenzívnej starostlivosti.

Osobitné opatrenia

- Bradykardia:

V prípade potreby sa zníži dávka alebo sa podávanie lieku preruší a podá sa atropín.

- SA blokáda druhého alebo tretieho stupňa a AV blokáda:

- Atropín

- Orciprenalín

- V prípade potreby liečba kardiostimulátorom

- Intraventrikulárna blokáda (blokáda Tawarových ramienok):

V prípade potreby elektroliečba, pretože nie je k dispozícii žiadne bezpečné antidotum, ktoré by napravilo blokádu ramienka vyvolanú antiarytmikami triedy I. Ak elektrostimulácia nie je možná, treba sa pokúsiť skrátiť trvanie QRS vysokými dávkami orciprenalínu.

- Myokardiálna insuficiencia s poklesom krvného tlaku:

- Prerušenie liečby

- Kardioglykozid

V prípade pľúcneho edému vysoké dávky nitroglycerínu, diuretiká, v prípade potreby katecholamíny (napr. adrenalín a/alebo dopamín a dobutamín).

- Opatrenia v prípade závažnej otravy (napr. pri pokuse o samovraždu):

- Pri závažnej hypotenzii a bradykardii (zvyčajne je pacient v bezvedomí): Atropín 0,5 až 1 mg i.v., adrenalín 0,5 až 1 mg i.v. alebo kontinuálne podávanie adrenalínu. Rýchlosť podávania je závislá od klinického stavu.

- Pri mozgových záchvatoch:

Diazepam aplikovaný i.v., zabezpečenie dýchacích ciest, v naliehavých prípadoch intubácia a riadené dýchanie pod kontrolou relaxancií (napr. 2-6 mg pankurónium).

- Pri zástave krvného obehu v dôsledku asystólie alebo komorovej fibrilácie:

- Základné opatrenia pre kardiopulmonálnu resuscitáciu (pravidlo ABC):
 - Dýchacie cesty musia byť otvorené alebo musí byť vykonaná intubácia.
 - Dýchanie, ak je to možné, so zvýšeným prísunom kyslíka.
 - Obeh, t. j. vonkajšia masáž srdca (v prípade potreby aj niekoľko hodín!).
- Adrenalin 0,5 až 1 mg intravenózne alebo 1,5 mg, zriedený 10 ml fyziologického roztoku, cez intratracheálnu sondu. Opakujte niekoľkokrát podľa klinického účinku.
- 8,4 % uhličitan sodný, spoiatku 1 ml/kg telesnej hmotnosti intravenózne, opakovať po 15 min. Defibrilácia pri komorovej fibrilácii.
- V prípade rezistencie na liečbu opakovať po predchádzajúcom intravenóznom podaní 5-15 mval roztoku chloridu draselného.
- Infúzia s pridaním katecholamínu (adrenalin a/alebo dopamín/dobutamín).
- V prípade potreby infúzia s pridaním koncentrovaného roztoku chloridu sodného (80-100 mval) až do dosiahnutia plazmatickej hladiny sodíka 145-150 mval/l.
 - Dexametazón 25 až 50 mg i.v.
 - 40% roztok sorbitolu 1 ml/kg telesnej hmotnosti i.v.
 - Kardiosťimulátor

Symptomatické opatrenia intenzívnej starostlivosti.

Z dôvodu silnej väzby propafenóniumchloridu na plazmatické proteíny (>95 %) a veľkého distribučného objemu je hemodialýza neúčinná a pokusy o elimináciu liečiva z organizmu pomocou hemoperfúzie majú len obmedzenú účinnosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, antiarytmiká, skupina I C
ATC kód: C01BC03

Mechanizmus účinku

Propafenóniumchlorid je antiarytmikum so stabilizujúcim účinkom na membránu a blokujúcim účinkom na sodíkové kanály (trieda I C podľa Vaughanovej-Williamsovej klasifikácie). Látka taktiež vykazuje slabý inhibičný účinok voči beta receptorom (trieda II podľa Vaughanovej-Williamsovej klasifikácie). Propafenóniumchlorid znižuje rýchlosť nárastu akčného potenciálu a tak spomaľuje vedenie impulzov (negatívne dromotropný efekt); refrakterná fáza v predsieňach, v atrioventrikulárnom uzle a v komorách sa pôsobením tejto látky predlžuje. Propafenóniumchlorid predlžuje refraktérnu fázu akcesórnych dráh u pacientov trpiacich Wolffovým-Parkinsonovým-Whiteovým (WPW) syndrómom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Propafenón je racemickou zmesou S- a R-propafenónu.

Absorpcia

Je známe, že propafenón vo veľkej miere a saturabilne podlieha presystémovej biotransformácii (účinkom CYP2D6 pri prvom prechode pečeňou), výsledkom čoho je, že jeho absolútna biologická dostupnosť závisí od veľkosti dávky a od spôsobu podania. V štúdií s podaním jednorazovej dávky potrava zvyšovala maximálnu plazmatickú koncentráciu a biologickú dostupnosť, ale pri podávaní viacerých dávok propafenónu zdravým jedincom potrava nemala výrazný vplyv na biologickú dostupnosť.

Distribúcia

Propafenón sa distribuuje rýchlo. Distribučný objem v ustálenom stave je v rozmedzí 1,9 - 3 l/kg. Miera väzby na plazmatické proteíny je závislá od koncentrácie a znížila sa z 97,3 % pri koncentrácii 0,25 ng/ml na 81,3 % pri koncentrácii 100 ng/ml.

Biotransformácia a eliminácia

Propafenón sa metabolizuje dvomi geneticky podmienenými spôsobmi. U viac ako 90 % pacientov sa látka rýchlo metabolizuje s polčasom eliminácie 2–10 hodín. Dochádza pritom k vzniku dvoch aktívnych metabolitov; účinkom CYP2D6 vzniká 5-hydroxypropafenón a pôsobením CYP3A4 a CYP1A2 vzniká N-depropylpropafenón (norpropafenón). U menej ako 10 % pacientov je metabolizmus propafenónu pomalší, pretože k vzniku 5-hydroxypropafenónu nedochádza vôbec alebo len vo veľmi obmedzenom množstve. Predpokladaný polčas eliminácie propafenónu u pomalých metabolizátorov je v rozmedzí 10 až 32 hodín. Klírens propafenónu je 0,67 až 0,81 l/h/kg.

Rovnovážny stav sa dosiahne po 3 až 4 dňoch, preto je odporúčaný dávkovací režim pri perorálnom podávaní propafenónium-chloridu rovnaký pre všetkých pacientov bez ohľadu na spôsob metabolizmu (rýchli alebo pomalí metabolizéri).

Linearita/nelinearita

U rýchlych metabolizátorov je farmakokinetika vplyvom saturateľnej hydroxylácie (CYP2D6) nelineárna, u pomalých metabolizátorov je farmakokinetika lineárna.

Inter/intra- individuálna variabilita

Značná individuálna premenlivosť farmakokinetiky propafenóniumchloridu je spôsobená vo veľkej miere efektom prvého prechodu pečťou a nelineárnou farmakokinetikou u rýchlych metabolizátorov.

Vzhľadom na veľkú variabilitu hladín liečiva v krvi je potrebné dávku veľmi pozorne titrovať a venovať mimoriadnu pozornosť možným klinickým a elektrokardiografickým známkam toxicity.

Terapeutické plazmatické koncentrácie sa pohybujú od 100 do 1500 ng/ml.

Tehotenstvo/dojčenie

Existujú dôkazy, že propafenónium-chlorid prechádza u ľudí placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka.

Prechod do plodu: Bol opísaný jeden prípad, keď koncentrácia propafenónium-chloridu v pupočníkovej krvi predstavovala približne 30 % koncentrácie v krvi matky.

Vylučovanie do materského mlieka: Bol opísaný jeden prípad, keď koncentrácia propafenónium-chloridu v materskom mlieku predstavovala 4 % až 9 % koncentrácie v krvi matky.

Starší pacienti

Expozícia propafenónu u starších jedincov s normálnou funkciou obličiek bola veľmi variabilná a významne sa nelíšila od expozície u zdravých mladých jedincov. Expozícia 5-hydroxypropafenónu bola podobná, ale expozícia glukoronidu propafenónu bola dvojnásobná.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek bola expozícia propafenónu a 5-hydroxypropafenónu podobná ako u zdravej kontrolnej skupiny, ale pozorovala sa kumulácia glukuronidových metabolitov. Pacientom s poruchou funkcie obličiek sa má propafenón hydrochlorid podávať s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

Propafenón vykazuje u pacientov s poruchou funkcie pečene zvýšenú biologickú dostupnosť po perorálnom podaní a dlhší polčas. U pacientov s ochorením pečene sa musí dávkovanie upraviť.

Pediatrická populácia

Klírens propafenónu (zdanlivý) sa po intravenóznom a perorálnom podaní u dojčiat a detí vo veku od 3 dní do 7,5 roka pohyboval v rozmedzí od 0,13 do 2,98 l/h/kg, bez jasného súvisu s vekom. Koncentrácie propafenónu v ustálenom stave po perorálnom podávaní normalizovaných dávok u 47 detí vo veku od 1 dňa do 10,3 roka (medián 2,2 mesiacov) boli u detí starších ako jeden rok o 45 % vyššie v porovnaní s deťmi mladšími ako jeden rok. Napriek veľkým inter-individuálnym rozdielom sa monitorovanie EKG pre úpravu dávky javí byť vhodnejšie ako plazmatické koncentrácie propafenónu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita

V štúdiách subchronickej/chronickej toxicity sa po intravenóznom podaní zistilo sporadické reverzibilné poškodenie spermatogenézy u opíc (dávka od 2 mg/kg/deň), králikov (dávka od 0,5 mg/kg/deň) a psov (dávka 5 mg/kg/deň). Tento účinok bol pozorovaný aj u ľudí, pozri časť 4.8.

Mutagenita a kancerogenita

Mutagénne účinky propafenónu sa skúšali v mnohých *in vivo* a *in vitro* testoch na mutagénne účinky. Nezistili sa žiadne relevantné dôkazy mutagenity.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach neodhalili žiadne dôkazy tumorogénneho potenciálu propafenónu.

Reprodukčná toxicita

Štúdie embryotoxicity na potkanoch neposkytli žiadny dôkaz poškodenia spermatogenézy, avšak tento stav sa pozoroval u rôznych iných zvieracích druhov. V ojedinelých prípadoch sa pozoroval pokles počtu spermií aj u mužov. Embryofetálna toxicita sa spozorovala u králikov a potkanov, u vnímavějších druhov bola dávka, ktorá nevyvolala nežiaduce účinky 15 mg/kg/deň. Zvýšený výskyt úmrtí novonarodených mláďat sa vyskytoval v dávkach, ktoré boli toxické pre samice. Neštudovali sa potenciálne dlhodobé účinky pre- alebo postnatálnej expozície u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glukóza, monohydrát
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Chemická a fyzikálna stabilita po nariadení 5 % roztokom glukózy bola preukázaná po dobu 72 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania lieku po jeho otvorení pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a normálne čas nemá byť dlhší ako 24 hodín pri 2 – 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky uchovávania po nariadení lieku sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPC (One Point Cut) ampulky z bezfarebného skla, 2 tvarované vložky, papierová škatuľka. Veľkosť balenia: 10 × 10 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na prípravu infúzie sa má používať roztok glukózy (5 %). Vzhľadom na možnú precipitáciu nie je na prípravu infúzie vhodný fyziologický roztok.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13/0346/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. máj 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025