

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROPANORM 35 mg/10 ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 3,5 mg propafenon-hydrochloridu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok
Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatické stavy tachykardiální supraventrikulární srdeční arytmie vyžadující léčbu, tj. tachykardie atrioventrikulárního spojení, supraventrikulární tachykardie u Wolff-Parkinson-Whiteova (WPW) syndromu nebo paroxysmální atriální fibrilace.
Závažná symptomatická ventrikulární tachyarytmie, je-li považována lékařem za stav ohrožující život.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Zahájení léčby propafenon-hydrochloridem u pacientů s poruchami komorového rytmu má být provedeno pod pečlivým kardiologickým dohledem a pouze pokud je dostupné kardiologické zařízení první pomoci a zabezpečené monitorování. Během léčby je třeba provádět pravidelná kontrolní vyšetření (např. standardní EKG jednou měsíčně, resp. Holterovo monitorování jednou za tři měsíce nebo zátěžové EKG, pokud je vhodné). Při zhoršení jednotlivých parametrů, např. prodloužení komplexu QRS, resp. QT intervalu o více než 25 % nebo PR intervalu o více než 50 %, resp. prodloužení QT intervalu na více než 500 ms nebo při zvýšení incidence nebo stupně poruch rytmu je třeba léčbu přehodnotit.

Dávkování musí být pro každého pacienta stanoveno individuálně na základě monitorování EKG a krevního tlaku. V případě podávání infuze je nutná důkladná kontrola EKG (komplex QRS, interval PR a QTc) i oběhových parametrů.

Jednotlivá dávka je 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Požadovaného terapeutického účinku je často dosaženo podáváním dávky 0,5 mg/kg. V případě nutnosti lze jednotlivou dávku zvýšit až na 2 mg/kg. Léčba musí být zahájena nejnížší možnou dávkou při pečlivém sledování pacienta a monitorování jeho EKG a krevního tlaku.

Přípravek má být podán ihned po naředění (viz bod 6.3).

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly, pokud jde o bezpečnost nebo účinnost. Protože u některých starších pacientů nelze vyloučit zvýšenou citlivost, mají být tito pacienti pečlivě sledováni. Totéž se týká udržovací léčby. Jakékoli nutné zvýšení dávky nesmí být provedeno dříve než po 5–8 dnech léčby.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin může docházet ke kumulaci léčivé látky v organismu i při podávání běžných terapeutických dávek. Titrační fázi propafenon-hydrochloridem je možno zahájit i u těchto pacientů při pečlivém monitorování EKG a plazmatických hladin.

Propafenon-hydrochlorid smí být u pacientů s poruchou funkce ledvin podáván pouze s velkou opatrností.

Dávkování musí být u pacientů s poruchou funkce jater upraveno.

Způsob podání

Intravenózní injekce

Intravenózní injekce musí být aplikována pomalu po dobu 3–5 minut. Interval mezi jednotlivými injekcemi nesmí být kratší než 90–120 minut. Dojde-li k rozšíření komplexu QRS nebo na změně srdeční frekvence závislému prodloužení intervalu QT o více než 20 %, musí se injekční podávání přípravku okamžitě přerušit.

Krátkodobá infuze

Při podání propafenon-hydrochloridu ve formě krátkodobé infuze v trvání 1–3 hodin je rychlost tohoto podávání 0,5–1 mg/min.

Pomalá intravenózní infuze

Při podání propafenon-hydrochloridu pomalou intravenózní infuzí je nejvyšší denní dávka 560 mg (odpovídá 160 ml přípravku Propanorm) obvykle dostačující.

K přípravě infuze je třeba používat roztok glukosy (5%). Vzhledem k možné precipitaci není k přípravě infuze vhodný fyziologický roztok.

Pacienti mužského pohlaví by neměli být léčeni intravenózním přípravkem Propanorm déle než jeden týden.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Brugada syndrom v anamnéze (viz bod 4.4)
- Významné strukturální onemocnění srdce:
 - infarkt myokardu v průběhu posledních 3 měsíců
 - nekontrolované městnavé srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory nižší než 35 %
 - kardiogenní šok, kromě šoku vzniklého na podkladě arytmie
 - těžká symptomatická bradykardie
 - syndrom chorého sinu, sinoatriální blokáda, atrioventrikulární blokáda II. a III. stupně, raménková blokáda nebo intraventrikulární blokáda při nepřítomnosti kardiostimulátoru
- Těžká hypotenze
- Manifestní nerovnováha elektrolytů (např. poruchy metabolismu draslíku)
- Těžká obstrukční choroba bronchopulmonální
- Myastenia gravis
- Souběžná léčba ritonavirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Propafenon-hydrochlorid tak jako jiná antiarytmika může vyvolat proarytmogenní účinky, tj. může vyvolat vznik nové arytmie nebo zhoršit existující arytmiu (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby i v jejím průběhu je nutné každého pacienta elektrokardiograficky i klinicky sledovat, aby bylo možno zhodnotit odpověď na léčbu a rozhodnout o jejím dalším pokračování.

U starších pacientů nebo pacientů s těžkým poškozením myokardu má být léčba zahájena se zvláštní opatrností a postupně zvyšována.

Léčba propafenon-hydrochloridem může ovlivňovat jak rytmus, tak snímací práh kardiostimulátorů. Jejich činnost se proto musí kontrolovat a v případě potřeby se musí přístroj přeprogramovat.

Existuje zde možnost konverze paroxysmální fibrilace síní na flutter síní s blokem vedení 2:1 nebo 1:1 což má za následek velmi vysokou komorovou srdeční frekvenci (např. >180 tepů za minutu) (viz bod 4.8).

Podobně jako u ostatních antiarytmik třídy Ic mohou být pacienti s významným strukturálním defektem myokardu predisponováni ke vzniku vážných nežádoucích účinků, a proto je u těchto pacientů propafenon-hydrochlorid kontraindikovaný (viz bod 4.3).

U dříve asymptomatických nosičů genů Brugada syndromu se může po expozici propafenon-hydrochloridem odhalit Brugada syndrom nebo se mohou vyprovokovat na EKG změny podobné změnám při Brugada syndromu. Po zahájení léčby propafenon-hydrochloridem je třeba udělat EKG, aby se vyloučily změny, které naznačují Brugada syndrom.

Kvůli β -blokujícímu účinku se má propafenon-hydrochlorid podávat s opatrností u pacientů s astmatem.

Pediatrická populace

Injekční roztok není vhodný pro použití u dětí vzhledem k lékové formě a vysoké koncentraci roztoku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při kombinaci propafenon-hydrochloridu s lokálními anestetiky (např. při implantaci kardiostimulátorů nebo u chirurgických a dentálních výkonů) a dalšími léčivy, která působí inhibičně na tepovou frekvenci srdce a/nebo kontraktilitu myokardu (např. betablokátory, tricyklická antidepresiva), může dojít k zesílení nežádoucích účinků propafenon-hydrochloridu. Při souběžném užívání propafenon-hydrochloridu a intravenózního lidokainu bylo pozorováno zvýšené riziko nežádoucích účinků na centrální nervový systém působením lidokainu.

Souběžné podávání propafenon-hydrochloridu s léky metabolizovanými CYP2D6 (např. venlafaxinem) může vést ke zvýšeným hladinám těchto léků.

V průběhu léčby propafenon-hydrochloridem bylo zaznamenáno zvýšení koncentrací propranololu, metoprololu, desipraminu, cyklosporinu, theofylinu a digoxinu v plazmě nebo krvi. Při příznacích předávkování uvedenými léky je třeba stanovit jejich plazmatickou koncentraci a adekvátně snížit dávku.

Hladinu propafenon-hydrochloridu mohou zvyšovat látky inhibující aktivitu enzymů CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, např. ketokonazol, cimetidin, chinidin, erythromycin a grapefruitová šťáva. Je-li propafenon-hydrochlorid podáván společně s inhibitory těchto enzymů, musí být zajištěno pečlivé monitorování pacientů a v případě potřeby musí dojít i k úpravě dávkování.

Souběžné podávání dávky ritonaviru 800–1200 mg/den a propafenon-hydrochloridu je kontraindikováno pro možnost zvýšení plazmatických koncentrací (viz bod 4.3).

Kombinovaná terapie amiodaronu s propafenon-hydrochloridem může ovlivnit vedení vzruchu a repolarizaci a může vést k potencionálně proarytmickým abnormalitám. Je nutné upravit dávkování obou látek v závislosti na terapeutické odpovědi.

Souběžné podávání propafenon-hydrochloridu a fenobarbitalu a/nebo rifampicinu (induktory CYP3A4) může snižovat antiarytmický účinek propafenon-hydrochloridu v důsledku snížení jeho plazmatické koncentrace. Při dlouhodobém současném užívání fenobarbitalu a/nebo rifampicinu je proto třeba monitorovat odpověď na léčbu propafenon-hydrochloridem.

U pacientů, kteří užívají propafenon-hydrochlorid souběžně s perorálními antikoagulancii (např. fenprokumon, warfarin), je nutná pečlivá kontrola parametrů srážení krve, protože propafenon-hydrochlorid může zvyšovat plazmatické koncentrace těchto léků a tím prodloužit protrombinový čas. Dávky těchto léků je nutno podle potřeby upravit.

Při souběžném užívání propafenon-hydrochloridu s SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), jako je fluoxetin a paroxetin, může dojít ke zvýšení plazmatické hladiny propafenon-hydrochloridu. Souběžné podávání propafenon-hydrochloridu a fluoxetinu u rychlých metabolizátorů vede u S-propafenonu k vzrůstu C_{max} o 39 % a AUC o 50 % a u R-propafenonu k vzrůstu C_{max} o 71 % a AUC o 50 %. K dosažení požadované terapeutické odpovědi mohou být dostatečně nižší dávky propafenon-hydrochloridu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Není známo, zda rozsah interakcí je pro pediatrickou populaci podobný jako u dospělých pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen. V několika málo známých případech probíhalo těhotenství a kojení bez komplikací a u novorozenců nebyly pozorovány žádné klinické abnormality. Studie na zvířatech neprokázaly žádné prenatální ani perinatální poškození potomků v klinicky relevantním dávkovém rozmezí. Propafenon-hydrochlorid přechází přes placentární bariéru (viz bod 5.2). Koncentrace propafenon-hydrochloridu v pupečnickové krvi dosahuje přibližně 30 % koncentrace v krvi matky. Proto se smí propafenon-hydrochlorid v průběhu těhotenství podat pouze v případě, kdy potenciální přínos léčby převyšuje možné riziko pro plod.

Kojení

Podle omezených údajů přestupuje propafenon při podávání p.o. do mléka ve velmi malém množství. Údaje o parenterální léčbě během kojení nejsou známy. Proto je nutno podávat propafenon kojícím matkám s opatrností a sledovat srdeční frekvenci dítěte. Při krátkodobém parenterálním podání je vhodné, je-li to možné, zajistit odstup kojení od poslední dávky (přibližně o 24h).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rozmazané vidění, závrať, únava a posturální hypotenze mohou zpomalit rychlost reakcí pacienta. I při doporučeném použití může přípravek Propanorm změnit reakce natolik, že je narušena schopnost řídit vozidla, obsluhovat stroje nebo pracovat bez bezpečné opory. Platí to zejména na začátku léčby, při zvýšení dávky, změně přípravku a při interakci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucí účinky (velmi časté) spojené s léčbou propafenon-hydrochloridu jsou závrať, poruchy vedení vzruchu a palpitace.

Přehledný souhrn nežádoucích účinků

Uvedeny jsou nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a po uvedení propafenon-hydrochloridu na trh.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Trombocytopenie

Není známo: Agranulocytóza, leukopenie, granulocytopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo: Hypersenzitivita (může se projevit cholestázou, krevní dyskrázií a vyrážkou)

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Snížená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy

Časté: Úzkost, poruchy spánku

Méně časté: Noční můry

Není známo: Zmatenost

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Závrať (s výjimkou vertiga)

Časté: Bolesti hlavy, porucha chuti

Méně časté: Synkopa, ataxie, parestézie

Není známo: Křeče, extrapyramidové symptomy, neklid

Poruchy oka

Časté: Poruchy vidění

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Vertigo

Srdeční poruchy

Velmi časté: Poruchy vedení vzruchu (včetně sinoatriální, atrioventrikulární a intraventrikulární blokády – nejčastěji se prezentují jako AV blokáda I. stupně, která je obvykle asymptomatická, ale může vyžadovat monitorování a snížení dávky, aby se předešlo vyššímu stupni blokády vedení), palpitace

Časté: Sinusová bradykardie, bradykardie, tachykardie, atriální flutter

Méně časté: Ventrikulární tachykardie, arytmie (propafenon-hydrochlorid může být spojen s proarytmogenními účinky, které se projevují zrychlením srdeční frekvence (tachykardií) nebo fibrilací komor. Některé z těchto arytmií mohou být život ohrožující a mohou si vyžadovat resuscitaci, aby se zabránilo fatálnímu konci.)

Není známo: Ventrikulární fibrilace, srdeční selhání (může dojít ke zhoršení už existující srdeční nedostatečnosti), zpomalení srdeční frekvence

Cévní poruchy

Méně časté: Hypotenze

Není známo: Ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Časté: Bolest břicha, zvracení, nauzea, průjem, zácpa, sucho v ústech

Méně časté: Nadýmání, flatulence

Není známo: Řihání, gastrointestinální porucha

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: Poruchy funkce jater (tento termín zahrnuje abnormální hodnoty jaterních testů, jako je zvýšená aspartátaminotransferáza, alaninaminotransferáza, gamaglutamyltransferáza a alkalická fosfatáza)

Není známo: Hepatocelulární poškození, cholestáza, hepatitida, ikterus

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Kopřivka, svědění, vyrážka, erytém

Není známo: Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Není známo: Syndrom připomínající systémový lupus erythematoses

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: Erektální dysfunkce

Není známo: Snížený počet spermií (pokles počtu spermií je reverzibilní po ukončení podávání propafenon-hydrochloridu)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Bolest na hrudi, astenie, únava, pyrexie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Srdeční příznaky předávkování

Toxické účinky propafenon-hydrochloridu se v myokardu projeví vznikem vzruchů a poruchami vedení, jako je například prodloužení intervalu PQ, rozšíření QRS, suprese automaticity sinusového uzlu, atrioventrikulární blokáda, komorová tachykardie, flutter komor a komorová fibrilace. Může dojít ke vzniku hypotenze, která v těžších případech může vést ke kardiovaskulárnímu šoku.

Jiné příznaky předávkování

Bolest hlavy, závrať, poruchy vidění, parestézie, tremor, nauzea, zácpa a sucho v ústech byly hlášeny při předávkování.

Při těžkých intoxikacích se mohou vyskytnout i tonicko-klonické křeče, parestézie, somnolence, kóma, respirační selhání a smrt.

Terapeutická opatření při předávkování

Kromě všeobecných postupů je třeba monitorovat a v případě potřeby podpořit vitální funkce pacienta na oddělení intenzivní péče.

Specifická opatření

- **Bradykardie:**
Snížení dávky nebo přerušování podávání léčivého přípravku, v případě potřeby podání atropinu.
- **SA blokáda II. nebo III. stupně a AV blokáda:**
 - Atropin
 - Orciprenalin
 - V případě potřeby léčba kardiostimulátorem
- **Intraventrikulární blokáda (Raménková blokáda):**
Snížení dávky nebo přerušování podávání léčivého přípravku nebo v případě potřeby elektroléčba, protože není k dispozici žádné bezpečné antidotum, které by ukončilo raménkovou blokádu

vyvolanou antiarytmiky třídy I. Pokud není elektrostimulace možná, je třeba se pokusit zkrátit trvání QRS vysokými dávkami orciprenalinu.

- Myokardiální insuficience s poklesem krevního tlaku:
 - Ukončení podávání léčivého přípravku
 - Srdeční glykosid

V případě plicního edému vysoké dávky nitroglycerinu, diuretika, v případě potřeby katecholaminy (např. adrenalin a/nebo dopamin a dobutamin).

- Opatření v případě těžké otravy (např. při pokusu o sebevraždu):
 - Při těžké hypotenzi a bradykardii (obvykle pacient v bezvědomí): Atropin 0,5 až 1 mg i.v., adrenalin 0,5 až 1 mg i.v., případně kontinuální podávání adrenalinu. Rychlost infuze závisí na klinickém účinku.
 - Při mozkových záchvatech: Diazepam i.v., zajištění dýchacích cest, v naléhavých případech intubace a řízená ventilace pod vlivem relaxanta (např. 2-6 mg pankuronia).
 - Při zástavě oběhu v důsledku asystolie nebo fibrilace komor:
 - Základní opatření kardiopulmonální resuscitace (pravidlo ABC):
 - Dýchací cesty musí být otevřené nebo musí být provedena intubace.
 - Dýchání, pokud možno se zvýšeným přívodem kyslíku.
 - Cirkulace, tj. zevní masáž srdce (v případě potřeby po dobu několika hodin!).
 - Adrenalin 0,5 až 1 mg intravenózně nebo 1,5 mg zředěný 10 ml fyziologického roztoku intratracheální sondou. Opakujte několikrát v závislosti na klinickém účinku.
 - 8,4% uhličitan sodný, zpočátku 1 ml/kg tělesné hmotnosti intravenózně, opakujte po 15 minutách. Defibrilace při fibrilaci komor.
V případě rezistence na léčbu opakujte po předchozím i.v. podání 5-15 mval roztoku chloridu draselného.
 - Infuze s přídavkem katecholaminů (adrenalin a/nebo dopamin/dobutamin).
 - V případě potřeby infuze s přidáním koncentrovaného roztoku chloridu sodného (80-100 mval) až do dosažení plazmatické hladiny sodíku 145-150 mval/l.
 - Dexametazon 25 až 50 mg i.v.
 - Sorbitol 40% roztok 1 ml/kg tělesné hmotnosti i.v.
 - Kardiostimulátor

Symptomatická opatření intenzivní péče.

Z důvodu silné vazby propafenon-hydrochloridu na plazmatické proteiny (>95 %) a velkého distribučního objemu je hemodialýza neúčinná a pokusy o eliminaci léčiva z organismu pomocí hemoperfúze mají jen omezenou účinnost.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka, antiarytmika, třída Ic, ATC kód: C01BC03.

Mechanismus účinku

Propafenon-hydrochlorid je antiarytmikum s membránu stabilizujícím a sodíkové kanály blokujícím účinkem (třída Ic dle Vaughan-Williamsovy klasifikace). Látka také vykazuje slabý inhibiční účinek vůči beta receptorům (třída II dle Vaughan-Williamsovy klasifikace). Propafenon-hydrochlorid snižuje rychlost nárůstu akčního potenciálu, a tím zpomaluje vedení impulzů (negativně dromotropní efekt); refrakterní fáze v predsíních, atrioventrikulárním uzlu i komorách se působením této látky prodlužuje. Propafenon-hydrochlorid prodlužuje refrakterní fázi akcesorních drah u pacientů trpících Wolff-Parkinson-Whiteovým (WPW) syndromem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Propafenon je racemickou směsí S- a R- propafenonu.

Absorpce

Propafenon-hydrochlorid je do značné míry presystémově metabolizován (účinkem CYP2D6 při prvním průchodu játry), takže jeho absolutní biologická dostupnost je závislá na velikosti dávky i na způsobu podání. Přestože ve studii s podáním jedné dávky potrava zvyšovala maximální plazmatickou koncentraci a biologickou dostupnost, tak při podávání více dávek propafenon-hydrochloridu u zdravých jedinců potrava neměla výrazný vliv na biologickou dostupnost.

Distribuce

Propafenon-hydrochlorid se distribuuje rychle. Distribuční objem v ustáleném stavu je v rozmezí 1,9-3 l/kg. Nevázaná frakce propafenonu je na koncentraci nezávislá v rozmezí koncentrací 0,25–1,5 µg/ml a snižuje se z 97,3 % při koncentraci 0,25 ng/ml na 81,3 % při koncentraci 100 ng/ml. Propafenon vykazuje vazbu závislou na koncentraci při koncentracích 1,5 µg/ml a vyšších.

Biotransformace a eliminace

Propafenon-hydrochlorid je metabolizován dvěma geneticky podmíněnými způsoby. U více než 90 % pacientů je látka metabolizována rychle s poločasem eliminace 2–10 hodin (tj. rychlí metabolizátoři). Dochází přitom ke vzniku dvou aktivních metabolitů; účinkem CYP2D6 vzniká 5-hydroxypropafenon a působením CYP3A4 a CYP1A2 vzniká N-depropylpropafenon (norpropafenon).

U méně než 10 % pacientů je metabolismus propafenon-hydrochloridu pomalejší, protože ke vzniku 5-hydroxypropafenonu nedochází buď vůbec, nebo jen velmi omezeně (tj. pomalí metabolizátoři). Předpokládaný poločas eliminace propafenon-hydrochloridu u těchto pacientů je v rozmezí 10-32 hodin.

Clearance propafenon-hydrochloridu je 0,67 až 0,81 l/h/kg.

Ustáleného stavu je dosaženo po 3 až 4 dnech, proto je doporučený dávkovací režim pro perorální podávání propafenon-hydrochloridu stejný pro všechny pacienty bez ohledu na typ metabolizace (rychlí nebo pomalí metabolizátoři).

Linearita/nelinearita

U rychlých metabolizátorů je vlivem saturovatelné hydroxylace (CYP2D6) farmakokinetika nelineární, u pomalých metabolizátorů je farmakokinetika lineární.

Inter/intra-individuální variabilita

Značná individuální proměnlivost farmakokinetiky propafenon-hydrochloridu je dána velkou měrou efektem prvního průchodu játry a nelineární farmakokinetikou u rychlých metabolizátorů. Vzhledem k velké variabilitě hladin léčiva v krvi je nutné dávku velmi pečlivě titrovat a věnovat mimořádnou pozornost možným klinickým a elektrokardiografickým známkám toxicity. Terapeutické plazmatické koncentrace se pohybují od 100 do 1000 ng/ml.

Těhotenství a kojení

Bylo prokázáno, že propafenon-hydrochlorid prochází placentární bariérou u lidí a je také vylučován do mateřského mléka.

Přechod na plod: byly popsány dva případy, kdy koncentrace propafenonu a jeho aktivního metabolitu 5-hydroxypropafenonu nepřekročily 0,03-0,1 % vzhledem k perorální denní dávce matky při požití mateřského mléka kojencem. Propafenon a 5-hydroxypropafenon nebyly detekovatelné v mateřském mléce 12 hodin po jednorázové perorální dávce 150 mg propafenonu. 5-Hydroxypropafenon není po intravenózním podání často detekovatelný, proto je velmi nepravděpodobné, že by metabolit propafenonu přešel do mateřského mléka ve významném množství po krátkodobé infuzi propafenonu.

Starší pacienti

Expozice propafenon-hydrochloridu u starších jedinců s normální funkcí ledvin byla velmi variabilní a výrazně se nelišila od expozice u zdravých mladých jedinců. Expozice 5-hydroxypropafenonu byla podobná, ale expozice glukuronidu propafenonu byla dvojnásobná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin byla expozice propafenon-hydrochloridu a 5-hydroxypropafenonu podobná jako u zdravých pacientů, ale byla pozorována kumulace

glukuronidových metabolitů. Pacientům s poruchou funkce ledvin je třeba propafenon-hydrochlorid podávat s opatrností.

Porucha funkce jater

Propafenon-hydrochlorid vykazuje u pacientů s poruchou funkce jater zvýšenou biologickou dostupnost po perorálním podání a delší poločas. U pacientů s onemocněním jater se musí dávkování upravit.

Pediatrická populace

Clearance propafenon-hydrochloridu (zdánlivý) se po intravenózním a perorálním podání u 13 kojenců a dětí ve věku od 3 dní do 7,5 roku pohyboval v rozmezí od 0,13 do 2,98 l/h/kg, bez jasné souvislosti s věkem. Koncentrace propafenon-hydrochloridu v ustáleném stavu po perorálním podávání normalizovaných dávek u 47 dětí ve věku od 1 dne do 10,3 roků (medián 2,2 měsíce) byly u dětí starších než jeden rok o 45 % vyšší v porovnání s dětmi mladšími než jeden rok. Navzdory velkým inter-individuálním rozdílům se monitorování EKG pro úpravu dávky jeví být vhodnější než plazmatické koncentrace propafenon-hydrochloridu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita

Ve studiích subchronické/chronické toxicity se po intravenózním podání zjistilo sporadické reverzibilní poškození spermatogeneze u opic (dávka od 2 mg/kg/den), králíků (dávka od 0,5 mg/kg/den) a psů (dávka 5 mg/kg/den). V jednotlivých případech bylo reverzibilní snížení počtu spermatocytů pozorováno i u lidí (viz bod 4.8).

Mutagenita a kancerogenita

Mutagenní účinky propafenon-hydrochloridu se zkoušely v *in vivo* a *in vitro* testech a nezjistily se žádné relevantní důkazy mutagenity.

Dlouhodobé studie na potkanech a myších neodhalily žádné důkazy tumorigenního potenciálu propafenon-hydrochloridu.

Reprodukční toxicita

Ačkoli studie embryotoxicity na potkanech neprokázaly žádné známky poškození, poruchy spermatogeneze byly pozorovány u jiných zvířecích druhů. Několik případů reverzibilního snížení počtu spermií se objevilo i u lidí. Embryofetální toxicita byla pozorována u králíků a potkanů. Dávka, která nevyvolala nežádoucí účinky (NOAEL) byla 15 mg/kg/den. Zvýšený výskyt úmrtí novorozenců mláďat se vyskytoval v dávkách, které byly toxické pro samice.

Nejsou k dispozici žádné studie o možných dlouhodobých účincích prenatální nebo postnatální expozice u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát glukosy

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění 5% roztokem glukosy byla prokázána na dobu 72 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPC ampule z bezbarvého skla hydrolytické třídy I, 2 tvarované vložky, krabička.

Velikost balení: 10×10 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

K přípravě infuze je třeba používat 5% roztok glukosy. Vzhledem k možné precipitaci není k přípravě infuze vhodný fyziologický roztok.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

13/038/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 1. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 11. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 2. 2023