

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROPANORM 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje propafenoni hydrochloridum 300 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety.

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

Dospělí

Pro fázi titrace dávek a pro udržovací léčbu pacientů s tělesnou hmotností cca 70 kg se doporučuje denní dávka 450–600 mg propafenon-hydrochloridu (dále v textu propafenon) rozdělená do 2–3 jednotlivých dávek denně. Příležitostně může být nutné zvýšení denní dávky na 900 mg propafenonu. U pacientů s nižší tělesnou hmotností je potřebné příslušným způsobem dávkování snížit. Ke zvýšení dávky se nesmí přistupovat dříve než po 3–4 dnech léčby.

Pokud u pacientů dojde k významnému rozšíření komplexu QRS nebo ke vzniku AV bloku II. a III. stupně, je třeba zvážit snížení dávky.

Individuální udržovací dávka se stanovuje pod kardiologickým dohledem zahrnujícím monitorování EKG a opakované kontroly krevního tlaku (ve fázi titrace dávky).

Pediatrická populace

Pro fázi titrace dávky a pro udržovací léčbu u dětí se doporučuje denní dávka propafenonu 10–20 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená do 3–4 jednotlivých dávek denně.

Ke zvýšení dávky se nesmí přistupovat dříve než po 3–4 dnech léčby.

Individuální udržovací dávka se stanovuje pod kardiologickým dohledem zahrnujícím monitorování EKG a opakované kontroly krevního tlaku (ve fázi titrace dávky).

Starší pacienti

U starších pacientů a pacientů s významným postižením funkce levé komory (ejekční frakce levé komory nižší než 35 %) nebo se strukturálním onemocněním myokardu musí být léčba zahájena pozvolna, se zvláštní opatrností a dávky musí být zvyšovány pouze po malých přírůstcích. 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 propafenonem je možno zahájit i u těchto pacientů při pečlivém monitorování EKG a plazmatických hladin.

Způsob podání

Vzhledem k hořké chuti a lokálnímu anestetickému účinku propafenonu se tablety mají polykat vcelku, bez rozkousání a mají se zapít trochou tekutiny.

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 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
- Významné strukturální onemocnění myokardu jako:
 - infarkt myokardu během posledních 3 měsíců,
 - nekontrované městnavé srdeční selhání, kde výdej levé srdeční komory je nižší než 35 %,
 - kardiogenní šok, kromě šoku vyvolaného arytmií,
 - těžká symptomatická bradykardie,
 - syndrom chorého sinu, sinoatriální blokáda, AV blok II. a vyššího stupně, raménková nebo intraventrikulární blokáda při nepřítomnosti kardiostimulátoru,
 - těžká hypotenze.
- Manifestní nerovnováha elektrolytů (např. poruchy metabolismu draslíku).
- Těžká obstrukční plicní nemoc.
- Myasthenia gravis.
- Souběžná léčba ritonavirem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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.

Po expozici propafenonem může být odhalen Brugadův syndrom nebo změny na elektrokardiogramu (EKG) podobné Brugadově syndromu u do té doby asymptomatických nosičů syndromu. Po zahájení léčby propafenonem má být provedeno vyšetření EKG, aby byly vyloučeny změny připomínající Brugadův syndrom.

Léčba propafenonem 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 (viz bod 4.8).

Podobně jako u ostatních antiarytmiků třídy Ic mohou být pacienti s významným strukturálním onemocněním myokardu predisponováni ke vzniku vážných nežádoucích účinků. U těchto pacientů je propafenon kontraindikován (viz bod 4.3).

Vzhledem k účinku podobnému beta-blokátorům je třeba při léčbě pacientů s astmatem dbát opatrnosti.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Během současného podávání propafenonu a lidokainu nebyl pozorován žádný výrazný dopad na farmakokinetiku těchto léků. Avšak při současném podávání propafenonu a lidokainu bylo pozorováno zvýšené riziko nežádoucích účinků na centrální nervový systém působením lidokainu.

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

Při současném podávání propafenonu s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), např. s paroxetinem a fluoxetinem, se mohou vyskytnout zvýšené plazmatické hladiny propafenonu. Současné podávání propafenonu 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 propafenonu.

Při kombinaci propafenonu 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. beta-blokátory, tricyklická antidepresiva), může dojít k zesílení nežádoucích účinků.

Současné podávání propafenonu s léky metabolizovanými CYP2D6 (jako například venlafaxin) může vést ke zvýšeným hladinám těchto léků. V průběhu léčby propafenonem bylo zaznamenáno zvýšení koncentrací propranololu, metoprololu, desipraminu, cyklosporinu, theofylinu a digoxinu v plazmě nebo krvi. Dávky těchto léčivých přípravků mají být sníženy, jestliže se objeví příznaky předávkování.

Současné podávání propafenonu s fenobarbitalem a/nebo rifampicinem (induktory CYP3A4) může snižovat antiarytmickou účinnost propafenonu z důvodu snížení jeho plazmatické koncentrace. Proto má být během současného chronického užívání fenobarbitalu a/nebo rifampicinu monitorována odpověď na terapii propafenonem.

Jelikož propafenon může zvyšovat plazmatické hladiny perorálních antikoagulancií (např. fenprokumonu, warfarinu) a tím vést k prodloužení protrombinového času, doporučuje se pečlivé monitorování srážlivosti krve u pacientů, kteří tato léčiva ve vzájemné kombinaci užívají. V případě potřeby musí dojít k úpravě dávkování.

Zvláštní skupiny populace

Pediatrická populace

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní a dobře kontrolované studie na těhotných ženách nejsou k dispozici. Propafenon se smí v průběhu těhotenství podat pouze v případě, kdy potenciální přínos léčby převyšuje možné riziko pro plod.

Propafenon prochází přes placentární bariéru. Jeho koncentrace v pupečnickové krvi dosahuje přibližně 30 % koncentrace v krvi matky.

Kojení

Zda dochází k vylučování propafenonu do lidského mateřského mléka, nebylo zkoumáno. Omezené údaje naznačují, že by k vylučování této látky do lidského mateřského mléka docházet mohlo. Proto je nutno podávat propafenon kojícím matkám s opatrností.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rozmazané vidění, závratě, únava a posturální hypotenze mohou ovlivnit rychlost reakcí pacienta a tím snížit jeho schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími a velmi častými nežádoucími účinky hlášenými v souvislosti s léčbou propafenonem jsou závratě, poruchy vedení srdečního vzruchu a palpitace.

Souhrn nežádoucích účinků

Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích a postmarketingovém sledování propafenonu.

Nežádoucí účinky hlášené z klinických studií byly zjištěny minimálně u jednoho z 885 pacientů zařazených do 5 klinických studií fáze II a 2 studií fáze III s propafenonem s prodlouženým uvolňováním. Předpokládá se, že výskyt nežádoucích účinků a jejich četnost bude obdobná také u propafenonu s okamžitým uvolňováním.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle terminologie MedDRA 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).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti, pokud závažnost mohla být posouzena.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie	Agranulocytóza, leukopenie, granulocytopenie
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita ¹
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Úzkost, poruchy spánku	Noční můry	Zmatenost
Poruchy nervového systému	Závrat ²	Bolest hlavy, dysgeuzie	Synkopa, ataxie, parestezie	Křeč, extrapyramidové symptomy, neklid
Poruchy oka		Rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Srdeční poruchy	Poruchy vedení srdečního vzruchu ³ , palpitace	Sinusová bradykardie, bradykardie, tachykardie, flutter síní	Komorová tachykardie, arytmie ⁴	Komorové fibrilace, srdeční selhání ⁵ , snížení tepové frekvence
Cévní poruchy			Hypotenze	Ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe		

Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, zvracení, nauzea, průjem, zácpa, sucho v ústech	Břišní distenze, flatulence	Říhání, gastrointestinální poruchy
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální funkce jater ⁶		Hepatoceulární poškození, cholestáza, hepatitida, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Kopřivka, pruritus, vyrážka, erytém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Lupus-like syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektivní dysfunkce	Pokles počtu spermií ⁷
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest na hrudi, astenie, únava, horečka		

1 Může se projevit jako cholestáza, krevní dyskrázie a vyrážka.

2 S výjimkou vertiga.

3 Včetně sinoatriální blokády, AV bloku a intraventrikulární blokády.

4 Propafenon může být spojen s proarytmickými účinky, které se projevují jako zrychlení srdeční frekvence (tachykardie) nebo komorová fibrilace. Některé z těchto arytmií mohou být život ohrožující a mohou vyžadovat resuscitaci, aby se zabránilo potenciálně fatálním následkům.

5 Může dojít ke zhoršení již existující srdeční nedostatečnosti.

6 Tento pojem zahrnuje abnormální hodnoty jaterních testů, jako například zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení gama-glutamyltransferázy (GGT) a zvýšení alkalické fosfatázy (ALP) v krvi.

7 Snížený počet spermií je reverzibilní po ukončení léčby propafenonem.

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

Účinky předávkování propafenonem se v myokardu projeví vznikem vzruchů a poruchami vedení, jako je například prodloužení intervalu PQ, rozšíření QRS, suprese automaticity sinusového uzlu, AV blok, komorová tachykardie, flutter komor a komorová fibrilace. Snížení kontraktility (negativní inotropní účinek) může způsobit hypotenzi, která v závažných případech může vést ke kardiovaskulárnímu šoku.

Jiné příznaky předávkování

Často se mohou objevit bolesti hlavy, závratě, rozmazané vidění, parestezie, třes, nauzea, zácpa a sucho v ústech. V extrémně vzácných případech byly při předávkování hlášeny křeče. Bylo také hlášeno úmrtí.

V případech těžkých otrav se mohou objevit tonicko-klonické křeče, parestezie, somnolence, kóma a zástava dechu.

Terapie při předávkování

Kromě obecných opatření první pomoci mají být v rámci intenzivní péče monitorovány vitální parametry pacienta a podle potřeby upraveny.

Defibrilace stejně jako infuze dopaminu a isoproterenolu byly účinné při kontrole srdečního rytmu a krevního tlaku. Křeče byly zmírněny po podání intravenózního diazepam. Mohou být nezbytná všeobecná podpurná opatření, jako jsou mechanická podpora dýchání a vnější srdeční masáž.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

Propafenon 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 snižuje rychlost nárůstu akčního potenciálu, a tak zpomaluje vedení impulzů (negativně dromotropní efekt); refrakterní fáze v předsíních, atrioventrikulárním uzlu i komorách se působením této látky prodlužuje. Propafenon prodlužuje refrakterní fázi akcesorních drah u pacientů trpících Wolff-Parkinson-Whiteovým (WPW) syndromem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo 2–3 hodiny po podání propafenonu. Propafenon 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 plazmatické koncentrace a biologickou dostupnost, tak při podávání více dávek propafenonu u zdravých jedinců potrava neměla na biologickou dostupnost výrazný vliv.

Distribuce

Propafenon je rychle distribuován. Distribuční objem v ustáleném stavu se pohybuje mezi 1,9-3 l/kg. Vazba na plazmatické proteiny je závislá na koncentraci a snižuje se z 97,3 % při 0,25 ng/ml až do 91,3 % při 100 ng/ml.

Biotransformace

Propafenon je metabolizován dvěma geneticky podmíněnými způsoby. U více než 90 % pacientů je látka metabolizována rychle s poločasem eliminace 2–10 hodin (tzn. 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 propafenonu pomalejší, protože ke vzniku 5-hydroxypropafenonu nedochází buď vůbec, nebo jen velmi omezeně (tzn. pomalí metabolizátoři).

Eliminace

Poločas eliminace kolísá mezi 2–10 hodinami u rychlých metabolizátorů, u pomalých metabolizátorů se pohybuje od 10 do 32 hodin. Clearance propafenonu je 0,67 – 0,81 l/h/kg.

Linearita/nelinearita

U rychlých metabolizátorů je vlivem saturovatelné hydroxylace (CYP2D6) farmakokinetika nelineární, u pomalých metabolizátorů je farmakokinetika lineární. Rovnovážného stavu je u všech pacientů dosaženo za 3–4 dny, proto je doporučeno dávkování propafenonu pro všechny pacienty stejně, bez ohledu na jejich metabolický stav (pomalí versus rychlí metabolizátoři).

Inter/intra variabilita subjektů

Značná individuální proměnlivost farmakokinetiky propafenonu 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.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Expozice starších subjektů s normální funkcí ledvin propafenonu byla vysoce proměnlivá a významně se nelišila od zdravých mladých subjektů. Expozice 5-hydroxypropafenonu byla podobná, ale expozice glukoronidu propafenonu byla dvojnásobná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin byla expozice propafenonu a 5-hydroxypropafenonu podobná jako u zdravých subjektů, ale bylo pozorováno hromadění metabolitů glukoronidu. Pacientům s poruchou funkce ledvin by měl být propafenon podáván s opatrností.

Porucha funkce jater

Propafenon vykazuje zvýšenou perorální biologickou dostupnost a poločas u pacientů se sníženou funkcí jater. Dávka musí být těmto pacientům upravena.

Pediatrická populace

Clearance propafenonu (zdánlivá) u batolat a dětí od 3 dní do 7,5 roku se pohybuje v rozmezí od 0,13 do 2,98 l/h/kg po intravenózním a perorálním podání, bez jasné vazby na věk. Koncentrace v ustáleném stavu po perorálním podávání normalizovaných dávek propafenonu u 47 dětí ve věku od 1 dne do 10,3 roku (medián 2,2 měsíců) byly o 45 % vyšší u dětí starších jednoho roku v porovnání s těmi mladšími jednoho roku. Přestože zde byly velké rozdíly mezi jednotlivými subjekty, EKG monitoring se jeví pro stanovení dávky vhodnější než plazmatické koncentrace propafenonu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity, kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro

Granulovaná mikrokrytalická celulóza
Kukuřičný škrob
Kopovidon
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát
Natrium-lauryl-sulfát

Potahová vrstva

Hypromelosa
Oxid titaničitý
Makrogol

Simetikonová emulze

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný blistr PVC/Al, krabička.

Velikost balení: 50 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní 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(A)

13/258/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 10. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 8. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 6. 2020