

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tonicard, 150 mg, tabletki powlekane
Tonicard, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tonicard, 150 mg, tabletki powlekane:

Jedna tabletka powlekana zawiera 150 mg propafenonu chlorowodorku.

Tonicard, 300 mg, tabletki powlekane:

Jedna tabletka powlekana zawiera 300 mg propafenonu chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tonicard, 150 mg, tabletki powlekane:

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach ok. 9,05 mm x 3,75 mm, gładkie po obu stronach.

Tonicard, 300 mg, tabletki powlekane:

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach ok. 11,15 mm × 5,05 mm, z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe tachyarytmie nadkomorowe wymagające leczenia (takie jak częstoskurcz węzłowy, częstoskurcz nadkomorowy u pacjentów z zespołem Wolffa-Parkinsona-White'a lub napadowe migotanie przedsionków).

Ciężka objawowa tachyarytmia komorowa, jeśli lekarz uzna ją za zagrażającą życiu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się rozpoczęcie leczenia przy użyciu produktu leczniczego Tonicard w warunkach szpitalnych, przez lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń rytmu serca.

Indywidualną dawkę podtrzymującą należy określić pod nadzorem kardiologicznym, obejmującym monitorowanie EKG i wielokrotny pomiar ciśnienia tętniczego krwi (faza ustalania dawki).

U pacjentów ze znacznym poszerzeniem zespołu QRS lub blokiem przedsionkowo-komorowym II° lub III° należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Jeśli odstęp QRS jest wydłużony o ponad 20%, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie leku do chwili, kiedy EKG powróci do normy.

Pacjenci z komorowymi zaburzeniami rytmu wymagają bardzo dokładnego monitorowania układu sercowo-naczyniowego na początku leczenia propafenonem. Podczas leczenia wszystkich pacjentów należy regularnie obserwować (np. standardowo 12-kanalowe EKG raz na miesiąc, badanie metodą Holtera co trzy miesiące, a w razie konieczności wysiłkowe EKG).

Dorośli

W okresie ustalania dawki oraz podczas leczenia podtrzymującego u pacjentów o masie ciała około 70 kg, zalecana dawka dobową propafenonu chlorowodorku wynosi 450 do 600 mg, podawana w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Niekiedy może być konieczne zwiększenie dawki dobowej propafenonu chlorowodorku do 900 mg. U pacjentów z mniejszą masą ciała dawkę dobową należy odpowiednio zmniejszyć. Dawkę można zwiększyć dopiero po 3 do 4 dniach leczenia.

Dzieci i młodzież

U dzieci średnia dawka dobową wynosi od 10 do 20 mg propafenonu chlorowodorku na kilogram masy ciała, podana w trzech do czterech dawkach podzielonych, okazała się odpowiednia w fazie ustalania dawki i podczas leczenia podtrzymującego.

Postać farmaceutyczna produktu Tonicard nie jest odpowiednia dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 45 kilogramów.

Próbę zwiększenia dawki można podjąć dopiero po 3 do 4 dniach leczenia.

Indywidualną dawkę podtrzymującą należy pod nadzorem kardiologicznym, obejmującym monitorowanie EKG i wielokrotny pomiar ciśnienia tętniczego krwi (faza ustalania dawki).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa <35%) lub strukturalną chorobą mięśnia sercowego, leczenie należy rozpocząć stopniowo, z zachowaniem szczególnej ostrożności, podając niewielkie, stopniowo zwiększane dawki. To samo dotyczy leczenia podtrzymującego. Zwiększenia dawki, jeśli to konieczne, można dokonywać nie wcześniej niż po 5 do 8 dniach leczenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

Dawkowanie powinno być dostosowane do indywidualnych wymagań pacjenta.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek po podaniu standardowych dawek leczniczych może dojść do kumulacji leku. U tych pacjentów indywidualne ustalanie dawki propafenonu chlorowodorku wymaga kontroli zapisu EKG i stężenia leku w osoczu.

Sposób podawania

Ze względu na gorzki smak propafenonu i jego działanie znieczulające powierzchniowo, tabletki powlekane należy przyjmować po posiłku, połykając w całości (bez żucia lub ssania) i popijając płynem (np. szklaną wodą).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na propafenonu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozpoznany zespół Brugadów (patrz punkt 4.4).
- Istotna strukturalna choroba serca, taka jak:
 - zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
 - niewyrównana zastoinowa niewydolność serca, z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35%,
 - wstrząs kardiogeny, z wyłączeniem wstrząsu wywołanego niemiaryowością,
 - objawowa ciężka bradykardia,
 - zaburzenia czynności węzła zatokowego, zaburzenia przewodzenia przedsionkowego, blok przedsionkowo-komorowy II° lub wyższego stopnia, blok odnogi pęczka Hisa lub blok dystalny u pacjentów bez stymulatora serca.
 - ciężkie niedociśnienie tętnicze.

- Objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej (np. zaburzenia metabolizmu potasu).
- Ciężka obturacyjna choroba płuc.
- *Myasthenia gravis*
- Jednoczesne leczenie rytonawirem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Propafenon, podobnie jak inne leki przeciwaritmiczne może powodować działanie proarytmiczne, tj. może wywoływać nowe lub nasilać wcześniej występujące zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.8).

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia propafenonem i w jego trakcie należy wykonać badanie EKG i ocenę stanu klinicznego, aby ustalić czy odpowiedź na lek potwierdza konieczność jego stosowania.

Narażenie na propafenon może doprowadzić do ujawnienia zespołu Brugadów lub wywołać przypominające zespół Brugadów zmiany w zapisie EKG u nosicieli zespołu, u których nie występowały wcześniej objawy. Po rozpoczęciu leczenia propafenonem należy wykonać badanie EKG, aby wykluczyć zmiany wskazujące na zespół Brugadów.

Leczenie propafenonu chlorowodorkiem może zmieniać próg stymulacji i czułość wszczepionego stymulatora serca. W trakcie leczenia należy zatem kontrolować działanie stymulatora i w razie konieczności ponownie go zaprogramować.

U pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca, przed podaniem propafenonu należy kontrolować objawy niewydolności serca.

Słabe ujemne działanie inotropowe propafenonu może mieć znaczenie u pacjentów predysponowanych do wystąpienia niewydolności serca.

Istnieje możliwość przejścia napadowego migotania przedsionków w trzepotanie przedsionków z towarzyszącym blokiem przewodzenia w stosunku 2:1 lub 1:1 (patrz punkt 4.8), co może powodować zwiększenie częstości akcji serca (np. > 180 uderzeń na minutę) (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwaritmicznych klasy I c, u pacjentów z istotną klinicznie chorobą strukturalną serca mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane i dlatego propafenon jest przeciwwskazany u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Ze względu na działanie blokujące receptory β -adrenergiczne, należy zachować ostrożność stosując propafenon u pacjentów z obturacyjną chorobą dróg oddechowych (np. z astmą). Propafenon jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką obturacyjną chorobą płuc (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ryzyko działań niepożądanych może wzrosnąć, jeśli propafenon jest stosowany jednocześnie z lekami znieczulającymi miejscowo (np. podczas wszczepiania stymulatora serca, zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego) oraz z innymi produktami leczniczymi hamującymi częstość akcji serca i (lub) kurczliwość mięśnia sercowego (leki β -adrenolityczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne).

Nie stwierdzono istotnego wpływu na farmakokinetykę propafenonu lub lidokainy, kiedy leki te stosowano równocześnie. Odnotowano jednak zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony OUN po jednoczesnym stosowaniu propafenonu i lidokainy.

Podczas leczenia propafenonem zgłaszano zwiększenie stężenia w osoczu i (lub) we krwi propranololu, metoprololu, dezypraminy, cyklosporyny, teofiliny i digoksyny. Dawki tych produktów leczniczych należy odpowiednio zmniejszyć, jeśli wystąpią objawy przedawkowania.

W przypadku, gdy propafenon podawany jest jednocześnie z lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, takimi jak fluoksetyna i paroksetyna, stężenie propafenonu w osoczu może się zwiększyć. Jednoczesne podawanie propafenonu i fluoksetyny u osób szybko metabolizujących powoduje zwiększenie C_{max} i AUC S-propafenonu odpowiednio o 39% i 50%, a w przypadku R-propafenonu o 71% i 50%. Mniejsze dawki propafenonu mogą okazać się wystarczające do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie doustne leki przeciwzakrzepowe (np. fenpropakumon, warfaryna) zaleca się bardzo dokładną kontrolę wskaźników krzepnięcia krwi, ponieważ propafenon może zwiększać stężenie tych leków w osoczu, powodując wydłużenie czasu protrombinowego. Jeśli to konieczne, dawki tych produktów leczniczych należy odpowiednio dostosować.

Leczenie propafenonu chlorowodorkiem w połączeniu z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2D6 (takimi jak wenlafaksyna) może powodować zwiększenie stężenia tych leków.

Stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność izoenzymów CYP2D6, CYP1A2 i CYP3A4, np. ketokonazolu, cymetydyny, chinidyny, erytromycyny i soku grejpfrutowego może powodować zwiększenie stężenia propafenonu. Podczas podawania propafenonu w skojarzeniu z inhibitorami tych enzymów, należy bardzo dokładnie monitorować pacjentów i odpowiednio dostosować dawkę.

Jednoczesne leczenie amiodaronem i propafenonu chlorowodorkiem może wpływać na przewodzenie i repolaryzację oraz powodować zaburzenia, które mogą prowadzić do wystąpienia niemiarowości. Wymagane może być dostosowanie dawek obu leków w oparciu o odpowiedź na leczenie.

Jednoczesne stosowanie propafenonu z fenobarbitem i (lub) ryfampicyną (leki indukujące izoenzym CYP3A4) może zmniejszyć działanie przeciwaritmiczne propafenonu na skutek zmniejszenia jego stężenia w osoczu. Z tego powodu podczas długotrwałego jednoczesnego leczenia fenobarbitem i (lub) ryfampicyną należy monitorować odpowiedź na leczenie propafenonu chlorowodorkiem.

Jednoczesne stosowanie propafenonu i środków zwiotczających mięśnie może nasilać działanie zwiotczające mięśnie.

Jednoczesne stosowanie propafenonu i opioidowych leków przeciwbólowych lub neuroleptyków (takich jak tiorydazyna) może zwiększać działanie hamujące czynność serca.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Nie wiadomo, czy zakres interakcji jest podobny u dzieci i dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Propafenon można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki uzasadniają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Wiadomo, że propafenon przenika przez barierę łożyskową u ludzi. Zgłaszano, że stężenie propafenonu we krwi pępowinowej wynosi około 30% stężenia leku we krwi matki.

Karmienie piersią

Nie badano przenikania propafenonu do mleka kobiecego. Ograniczone dane wskazują, że propafenon może przenikać do mleka u ludzi. Należy zachować ostrożność podczas stosowania propafenonu u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieostre widzenie, zawroty głowy, zmęczenie i hipotonia ortostatyczna mogą wpływać na szybkość reakcji i upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy to mieć na uwadze szczególnie na początku leczenia propafenonem, po zmianie leku lub w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Skrócony profil bezpieczeństwa

Najczęstsze i bardzo częste działania niepożądane związane z leczeniem propafenonem to zawroty głowy, zaburzenia przewodzenia i kołatanie serca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu propafenonu do obrotu.

Działania uznane za mające co najmniej możliwy związek ze stosowaniem propafenonu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz częstość nieznana (działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu propafenonu do obrotu, częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości, jeśli można ją było określić.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość	Agranulocytoza Leukopenia Granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie apetytu	
Zaburzenia psychiczne		Niepokój Zaburzenia snu	Koszmary senne	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ²	Ból głowy Zaburzenia smaku	Omdlenia Ataksja Parestezje	Drgawki. Objawy pozapiramidowe Niepokój, zwł. ruchowy
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy	

Zaburzenia serca	Zaburzenia przewodzenia ³ Kołatanie serca	Bradykardia zatokowa Bradykardia Tachykardia Trzepotanie przedsionków	Tachykardia komorowa Arytmia ⁴	Migotanie komór Niewydolność serca ⁵ Zmniejszenie częstości akcji serca
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie tętnicze	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha Wymioty Nudności Biegunka Zaparcia Suchość w jamie ustnej	Wzdęcie brzucha Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	Odruch wymiotny Zaburzenia żołądka i jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowa czynność wątroby ⁶		Uszkodzenie komórek wątroby Cholestaza Zapalenie wątroby Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Pokrzywka Świąd Wysypka Rumień	Ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Zespół toczniopodobny
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia erekcji	Zmniejszenie liczby plemników ⁷
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w klatce piersiowej Astenia Zmęczenie Gorączka		

¹ Może objawiać się zastojem żółci, nieprawidłowym składem krwi i wysypką.

² Z wyjątkiem zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego.

³ W tym blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy i blok śródkomorowy.

⁴ Propafenon może się wiązać z działaniami proarytmicznymi w postaci zwiększenia częstości akcji serca (tachykardia) lub migotania komór. Niektóre z tych zaburzeń rytmu serca mogą zagrażać życiu i wymagać resuscytacji, aby zapobiec zgonom.

⁵ Może dojść do nasilenia występującej wcześniej niewydolności serca.

⁶ Określenie to dotyczy nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby, takich jak zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy oraz zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi.

⁷ Zmniejszenie liczby plemników jest odwracalne po zaprzestaniu stosowania propafenonu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do

ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy ze strony mięśnia sercowego: wpływ przedawkowania propafenonu na mięsień sercowy objawia się zaburzeniami czynności układu bodźco-przewodzącego serca, takimi jak wydłużenie odstępu PQ, poszerzenie zespołu QRS, zahamowanie automatyzmu węzła zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy, częstoskurcz komorowy oraz trzepotanie i migotanie komór oraz zatrzymanie akcji serca. Zmniejszenie kurczliwości (ujemne działanie inotropowe) może powodować niedociśnienie tętnicze, co w ciężkich przypadkach może prowadzić do wstrząsu kardiogenego.

Pozasercowe objawy przedmiotowe i podmiotowe: kwasica metaboliczna, bóle głowy, zawroty głowy, nieostre widzenie, parestezje, drżenie, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej i drgawki po przedawkowaniu. Odnotowano również zgon.

W ciężkich przypadkach zatrucia mogą wystąpić drgawki kloniczno-toniczne, parestezje, sennaść, śpiączka i zatrzymanie czynności oddechowej.

Leczenie

Poza ogólnym postępowaniem stosowanym w nagłych przypadkach, należy w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej monitorować parametry czynności życiowych pacjenta oraz, w razie konieczności, uzyskać ich normalizację.

Defibrylacja oraz podanie dopaminy i izoprenaliny we wlewie okazały się skuteczne w uzyskaniu kontroli rytmu serca oraz ciśnienia tętniczego. Drgawki można opanować podając dożylnie diazepam. Może być konieczne zastosowanie ogólnego postępowania podtrzymującego czynności życiowe, takiego jak mechaniczne wspomaganie oddychania i zewnętrzny masaż serca.

Próby eliminacji drogą hemoperfuzji mają ograniczoną skuteczność.

Ze względu na znaczny stopień wiązania z białkami (>95%) i dużą objętość dystrybucji, hemodializa jest nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwyrytmiczne, leki należące do klasy Ic.
Kod ATC: C01BC03.

Propafenonu chlorowodorek jest lekiem przeciwyrytmicznym (grupa Ic wg klasyfikacji Vaughana Williamsa).

Propafenon stabilizuje błony komórkowe mięśnia sercowego i zmniejsza szybki prąd jonów sodowych do wnętrza komórki, powodując zwolnienie prędkości depolaryzacji i wydłużenie

czasu przewodzenia impulsów w przedsionku, węźle przedsionkowo-komorowym i przede wszystkim w układzie Hisa-Purkiniego.

Jednocześnie spontaniczna pobudliwość zostaje zmniejszona poprzez zwiększenie progu stymulacji mięśnia sercowego, podczas gdy pobudliwość elektryczna mięśnia sercowego zmniejsza się poprzez zwiększenie progu migotania komór.

Przewodzenie impulsu w dodatkowych drogach przewodzenia, jak w przypadku pacjentów z zespołem WPW, ulega zahamowaniu poprzez wydłużenie czasu refrakcji lub zablokowanie drogi przewodzenia.

Propafenon wykazuje również słabe właściwości β -adrenolityczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Propafenon jest racemiczną mieszaniną S- i R-propafenonu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym propafenon niemal całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie propafenonu chlorowodoru w osoczu występuje po upływie 2 do 3 godzin od podania.

Propafenon jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie (efekt pierwszego przejścia z udziałem izoenzymu CYP2D6) i osiąga stężenie wysycenia, co sprawia, że biodostępność bezwzględna zależy od dawki i postaci farmaceutycznej leku.

Chociaż pokarm zwiększał maksymalne stężenie w osoczu i biodostępność w badaniu pojedynczej dawki, podczas wielokrotnego podawania propafenonu zdrowym osobom, pokarm nie zmieniał znacząco biodostępności.

Dystrybucja

Propafenon ulega szybkiej dystrybucji w organizmie. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi od 1,9 do 3,0 l/kg mc. Stopień wiązania się propafenonu z białkami osocza zależy od stężenia i zmniejsza się z 97,3% przy 0,25 $\mu\text{g/ml}$ do 81,3% przy 100 $\mu\text{g/ml}$.

Metabolizm i eliminacja

Istnieją dwa genetycznie uwarunkowane modele metabolizmu propafenonu. U ponad 90% pacjentów lek jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany, a okres półtrwania wynosi od 2 do 10 godzin (osoby szybko metabolizujące). U tych pacjentów propafenon jest metabolizowany do dwóch czynnych metabolitów: 5-hydroksypropafenonu (powstaje przy udziale izoenzymu CYP2D6) oraz N-depropylopropafenonu (norpropafenon) przy udziale zarówno CYP3A4 jak i CYP1A2. U mniej niż 10% pacjentów metabolizm propafenonu jest wolniejszy, ponieważ nie powstaje 5-hydroksy metabolit lub tworzy się on w minimalnej ilości (osoby wolno metabolizujące). Szacowany okres półtrwania propafenonu IR w fazie eliminacji wynosi od 2 do 10 godzin u pacjentów szybko metabolizujących i od 10 do 32 godzin u osób wolno metabolizujących lek. Klirens propafenonu wynosi od 0,67 do 0,81 l/h/kg mc.

Stan stacjonarny jest osiągany po 3 - 4 dniach podawania, dlatego zalecany schemat dawkowania propafenonu jest u wszystkich pacjentów taki sam, bez względu na ich status metaboliczny (pacjenci wolno metabolizujący i szybko metabolizujący).

Liniowość/nieliniowość

U pacjentów szybko metabolizujących, w wyniku wysycenia reakcji hydroksylacji (z udziałem izoenzymu CYP2D6) farmakokinetyka leku ma charakter nieliniowy. U pacjentów wolno metabolizujących farmakokinetyka propafenonu ma charakter liniowy.

Zmienność wewnątrz- i międzyosobnicza

Właściwości farmakokinetyczne propafenonu chlorowodoru wykazują znaczną zmienność międzyosobniczą, która związana jest głównie z efektem pierwszego przejścia i nieliniową farmakokinetyką leku u pacjentów szybko metabolizujących. Ze względu na duże różnice w stężeniu we krwi konieczne jest ostrożne dobieranie dawki u poszczególnych pacjentów,

ze zwróceniem szczególnej uwagi na dowody kliniczne i zmiany w zapisie EKG świadczące o toksyczności.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek narażenie na propafenon było bardzo zmienne i nie różniło się znacząco od narażenia u zdrowych, młodych pacjentów. Narażenie na 5-hydroksypropafenon było podobne, zaś narażenie na glukuronidy propafenonu było dwukrotnie większe.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, narażenie na propafenon i 5-hydroksypropafenon było podobne do tego u zdrowych osób w grupie kontrolnej, natomiast obserwowano kumulację metabolitów glukuronidowych. U pacjentów z chorobami nerek propafenonu chlorowodorek należy podawać z zachowaniem ostrożności.

Zaburzenia czynności wątroby

Propafenon wykazuje większą biodostępność po podaniu doustnym i okres półtrwania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z chorobami wątroby należy dostosować dawkę.

Dzieci i młodzież

Klirens propafenonu (pozorny) u niemowląt i dzieci od 3. dnia życia do 7,5 lat waha się od 0,13 do 2,98 l/h/kg mc. po podaniu dożylnym i doustnym, bez wyraźnego związku z wiekiem.

Stężenie w stanie stacjonarnym dawki znormalizowanej propafenonu podawanego doustnie u 47 dzieci w wieku od 1 dnia życia do 10,3 lat (mediana 2,2 miesiące) było 45% wyższe u dzieci powyżej 1. roku życia w porównaniu do dzieci poniżej 1. roku życia. Pomimo występowania dużej zmienności międzyosobniczej, monitorowanie zapisu EKG wydaje się bardziej właściwe przy dostosowywaniu dawki niż monitorowanie stężenia propafenonu w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Skrobia kukurydziana
Hypromeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Talk
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC zawierające 20, 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24187 – 150 mg; 24188 – 300 mg

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO