

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROPANORM 35 mg/ 10 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

10 ml soluție injectabilă/perfuzabilă conțin 35 mg clorhidrat de propafenonă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră, practic fără particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tahiaritmii supraventriculare simptomatice, cum sunt: tahicardie joncțională, tahicardie supraventriculară din cadrul sindromului WPW, fibrilație atrială paroxistică, în absența alterării funcției ventriculului stâng.

Tahicardie ventriculară simptomatică severă, cu potențial letal.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie să fie individualizată și stabilită sub monitorizare a ECG și a tensiunii arteriale. În timpul administrării perfuziei, este necesară monitorizarea atentă a ECG (interval QRS, interval PR și interval QTc) și a parametrilor circulatori.

Doza pentru o dată este de 1 mg/kg-corp. Efectul terapeutic dorit este frecvent obținut la doza de 0,5 mg/kg corp. Dacă este necesar, doza administrată o dată poate fi crescută la 2 mg/kg-corp.

Tratamentul trebuie inițiat la cea mai mică doză terapeutică posibilă, în timp ce pacientul este sub observație atentă și monitorizare a ECG și a tensiunii arteriale.

#### Mod de administrare

Administrarea intravenoasă trebuie să se facă lent, pe parcursul a 3 până la 5 minute, iar intervalul dintre administrări să nu fie mai mic de 90 până la 120 min. Dacă apare o prelungire a intervalului QRS sau intervalul QT se prelungește cu mai mult de 20%, trebuie întreruptă imediat administrarea medicamentului.

### Perfuzie de scurtă durată

Atunci când se administrează clorhidrat de propafenonă prin perfuzie de scurtă durată de 1 până la 3 ore, viteza de administrare este de 0,5-1 mg/min.

### Perfuzie intravenoasă lentă

Atunci când se administrează clorhidrat de propafenonă prin perfuzie lentă, cea mai mare doză zilnică este în general 560 mg. Trebuie utilizată soluția de glucoză sau fructoză (50 mg/ml) pentru prepararea perfuziei. Serul fiziologic nu este compatibil pentru soluția perfuzabilă deoarece poate precipita.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate cunoscută la clorhidrat de propafenonă, sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.;
- Sindrom Brugada cunoscut (vezi pct. 4.4);
- Infarct miocardic în ultimele 3 luni;
- Afecțiuni cardiace structurale cum sunt:
  - insuficiență cardiacă congestivă necontrolată terapeutic cu fracția de ejeție a ventriculului stâng mai mică de 35%;
  - șoc cardiogen, cu excepția celui indus de aritmii;
  - bradicardie severă simptomatică;
  - prezența tulburărilor de conducere la nivel sinoatrial, defect de conducere atrială, bloc atrioventricular de gradul doi sau mai mare, bloc de ramură complet sau bloc distal în absența unui pacemaker artificial;
  - hipotensiune severă.
- Tulburări ale echilibrului electrolitic (de exemplu, tulburări ale metabolismului potasiului);
- Boli pulmonare obstructive severe;
- Miastenia gravis;
- Utilizarea concomitentă a ritonavirului.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Este important ca fiecare pacient care utilizează propafenonă să fie evaluat electrocardiografic și clinic înaintea și în timpul tratamentului pentru a se stabili dacă răspunsul la propafenonă necesită continuarea tratamentului.

După expunerea la propafenonă, poate fi depistat sindromul Brugada sau pot apărea modificări ale ECG de tip Brugada în perioada asimptomatică de purtători ai sindromului. După inițierea tratamentului cu propafenonă trebuie să se efectueze ECG pentru a exclude modificările sugestive pentru sindromul Brugada.

Tratamentul cu clorhidrat de propafenonă poate influența activitatea pacemaker-ului artificial. De aceea, în timpul tratamentului, trebuie verificată funcționarea pacemaker-ului și la nevoie, acesta trebuie reprogramat.

Există posibilitatea de transformare a fibrilației atriale paroxistice în flutter atrial însoțit de bloc de conducere 2 :1 sau 1 :1 (vezi pct. 4.8).

Similar celorlalte medicamente antiaritmice din clasa IC, pacienții cu afecțiuni semnificative ale structurii cardiace pot fi predispuși la evenimente adverse severe. De aceea propafenonă este contraindicată acestor pacienți (vezi pct. 4.3).

Clorhidratul de propafenonă trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu obstrucție a căilor respiratorii, de exemplu: astm.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele care inhibă CYP2D6, CYP1A2 și CYP 3A4 ca de exemplu ketoconazolul, cimetidina, chinidina, eritromicina, precum și sucul de grapefruit pot să determine creșterea concentrațiilor de propafenonă. Atunci când propafenona este utilizată concomitent cu inhibitori ai acestor enzime, pacienții trebuie monitorizați atent și doza trebuie ajustată corespunzător.

Nu s-au observat efecte semnificative asupra farmacocineticii propafenonei sau a lidocainei în cazul în care acestea se utilizează concomitent. Totuși, s-a raportat creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central determinate de lidocaină atunci când aceasta se utilizează concomitent cu propafenonă.

Tratamentul concomitent cu amiodaronă și clorhidrat de propafenonă poate influența conducerea și repolarizarea și determină tulburări care au potențial proaritmogen. Poate fi necesară ajustarea dozelor ambelor componente în funcție de răspunsul terapeutic.

Atunci când propafenona se utilizează concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), cum sunt: fluoxetina și paroxetina, poate să crească concentrația plasmatică a propafenonei. Utilizarea concomitentă de propafenonă și fluoxetină, crește  $C_{max}$  și ASC ale S-propafenonei cu 39% și respectiv 50% și  $C_{max}$  și ASC ale R-propafenonei cu 71% și respectiv 50%. De aceea, doze mai mici de propafenonă pot fi suficiente pentru a se atinge răspunsul terapeutic dorit.

Poate să crească apariția reacțiilor adverse atunci când propafenona se utilizează concomitent cu anestezice locale (de exemplu: implantarea unui pacemaker, intervenții chirurgicale sau lucrări dentare) și cu alte medicamente care au efect inhibitor al frecvenței cardiace și/sau a contractilității miocardului (de exemplu: beta blocante, antidepressiv triciclice).

Utilizarea concomitentă a clorhidratului de propafenonă cu medicamente metabolizate de CYP2D6 (cum este venlafaxina) poate să determine creșterea concentrațiilor acestor medicamente. În timpul tratamentului cu propafenonă s-a raportat creșterea concentrațiilor plasmatică și/sau sanguine de propranolol, metoprolol, desipramină, ciclosporină, teofilină și digoxină. Dacă se observă semne de supradozaj, trebuie să se scadă dozele acestor medicamente, după caz.

Utilizarea concomitentă a propafenonei și a fenobarbitalului și/sau a rifampicinei (inductori CYP3A4) poate să scadă eficacitatea propafenonei ca antiaritmice ca rezultat al scăderii concentrației plasmatică a propafenonei. Prin urmare răspunsul la tratamentul cu propafenonă trebuie monitorizat în timpul tratamentului cronic concomitent cu fenobarbital și/sau rifampicină.

Se recomandă monitorizarea atentă a factorilor coagulării la pacienții care utilizează concomitent anticoagulante orale (de exemplu fenprocumonă, warfarină) deoarece propafenona poate să crească concentrațiile plasmatică ale acestor medicamente având ca rezultat creșterea timpului de protrombină. Dacă se observă semne de supradozaj, dozele acestor medicamente trebuie scăzute corespunzător.

##### *Categorii speciale de pacienți*

##### *Copii și adolescenți*

Studii referitoare la interacțiuni au efectuate numai la adulți. Nu se știe în ce măsură interacțiunile acestea sunt similare și în cadrul grupului de vârstă pediatrică.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu s-au efectuat studii specifice bine-controlate la gravide. Propafenona trebuie să fie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

La om, se cunoaște că propafenona traversează bariera placentară. S-a arătat că în cordonul ombilical, concentrația propafenonei este de aproximativ 30% din concentrația din sângele matern.

## Alăptarea

Nu a fost studiată eliminarea propafenonei în laptele matern. Date limitate sugerează că este posibil ca propafenona să se elimine în laptele matern. Mamele care alăptează trebuie să utilizeze cu precauție propafenonă.

### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul tratamentului, pot să apară vedere încețoșată, amețeli, fatigabilitate și hipotensiune arterială posturală care pot să influențeze viteza de reacție a pacienților și scad capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### 4.8 Reacții adverse

#### *Rezumatul profilului de siguranță*

Cele mai frecvente reacții adverse asociate tratamentului cu propafenonă sunt amețeli, tulburări de conducere cardiacă și palpitații.

#### *Reacții din studiile clinice sau din observațiile post-marketing*

Următorul tabel prezintă reacții adverse raportate în studii clinice și după punerea pe piață a propafenonei.

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin posibil în legătură cu propafenona sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), cu frecvență necunoscută (reacții adverse observate după punerea pe piață; nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, acolo unde s-a putut stabili gradul de severitate.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie	Agranulocitoză Leucopenie Granulocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate <sup>1</sup>
Tulburări metabolice și de nutriție			Scăderea apetitului alimentar	
Tulburări psihice		Anxietate Tulburări ale somnului	Coșmaruri	Stare confuzională
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli <sup>2</sup>	Cefalee Disgeuzie	Sincopă Ataxie Parestezie	Convulsii Simptome extrapiramidale Agitație
Tulburări vizuale		Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	

Tulburări cardiace	Tulburări ale conducerii cardiace <sup>3</sup> Palpitații	Bradycardie sinusală Bradycardie Tahicardie Flutter atrial	Tahicardie ventriculară Aritmie <sup>4</sup>	Fibrilație ventriculară Insuficiență cardiacă <sup>5</sup> Scăderea frecvenței cardiace
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee		
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală Vărsături Greață Diaree Constipație Xerostomie	Distensie abdominală Flatulență	Tulburări gastro-intestinale
Tulburări hepatobiliare		Funcție hepatică alterată <sup>6</sup>		Leziuni hepatocelulare Colestază Hepatită Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Urticarie Prurit Erupție cutanată tranzitorie Eritem	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Sindrom asemănător lupusului
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Disfuncție erectilă	Scădere a numărului de spermatozoizi <sup>7</sup>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Dureri toracice Astenie Fatigabilitate Pirexie		

<sup>1</sup>Se poate manifesta prin colestază, discrazie sanguină și erupție cutanată tranzitorie.

<sup>2</sup>Exclusiv vertijul.

<sup>3</sup>Inclusiv bloc sinoatrial, bloc atrioventricular și bloc intraventricular.

<sup>4</sup>Propafenona se poate asocia cu efecte proaritmice care se manifestă prin creșterea frecvenței cardiace (tahicardie) sau fibrilație ventriculară. Unele dintre aceste aritmii pot fi amenințătoare de viață și pot necesita resuscitare pentru a preveni un rezultat posibil fatal.

<sup>5</sup>Poate să apară agravarea insuficienței cardiace preexistente.

<sup>6</sup>Acest termen acoperă teste ale funcției hepatice modificate, cum este creșterea aspartat-aminotransferazei, alanin-aminotransferazei, gama-glutamyltransferazei și a fosfatazei alcaline sanguine.

<sup>7</sup>Scăderea numărului de spermatozoizi este reversibilă după întreruperea tratamentului cu propafenonă.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Simptomatologia supradozajului

##### Simptome cardiace

Efectele toxice ale propafenonei se manifestă la nivel cardiac prin tulburări la nivelul generării și conducerii impulsurilor cum sunt prelungirea intervalului PQ; lărgirea complexului QRS; supresia automatismului nodului sinusal, bloc atrioventricular, tahicardie ventriculară, flutter ventricular și fibrilație ventriculară. Scăderea forței de contracție (efect inotrop negativ) poate produce hipotensiune arterială, mergând până la șoc cardiogen, în cazuri severe.

##### Simptome extracardiace

Pot apărea frecvent: cefalee, amețeli, vedere încețoșată, parestezii, tremor, greață, constipație și xerostomie. În cazuri foarte rare pot să apară convulsii. De asemenea, s-a raportat deces.

În cazuri severe de supradozaj s-au raportat convulsii tonico-clonice, parestezii, somnolență, comă și stop respirator.

##### Tratament

În plus față de măsurile generale, trebuie monitorizate semnele vitale și dacă e nevoie, acestea vor fi susținute într-un serviciu de terapie intensivă.

Defibrilarea precum și perfuzia cu dopamină și izoproterenol sunt eficiente în controlul ritmului cardiac și a tensiunii arteriale. Convulsiile au fost atenuate cu diazepam intravenos. Pot fi necesare măsuri generale de susținere cum sunt respirație artificială asistată și masaj cardiac extern.

Încercarea de eliminare prin hemoperfuzie are eficacitate limitată. Datorită legării în proporție mare de proteinele plasmatice (> 95%) și volumului mare de distribuție, hemodializa este ineficace.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiaritmice clasa IC, codul ATC: C01BC03

Clorhidratul de propafenonă aparține antiaritmicelelor din grupul IC al clasificării Vaughan Williams, fiind un blocant al canalelor de sodiu cu activitate stabilizatoare de membrană. Blochează pătrunderea  $\text{Na}^+$  mai ales în faza rapidă a depolarizării (faza 0 a potențialului de acțiune), deprimând mult viteza depolarizării sistolice. De asemenea, are și un efect slab beta-blocant și blocant al canalului de calciu, care nu sunt relevante la concentrațiile terapeutice. Propafenona scade viteza de conducere a impulsului (efect dromotrop negativ), crește pragul de excitabilitate și prelungeste perioada refractară efectivă. Conducerea impulsului la nivelul căilor accesorii, ca în sindromul WPW, este inhibată, prin prelungirea perioadei refractare sau blocarea căii de conducere, atât în sens anterograd, cât mai ales retrograd.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Propafenona este un amestec racemic de S- și R-propafenonă.

### Distribuția

Propafenona se distribuie rapid. Volumul de distribuție la starea de echilibru este de 1,9 până la 3,0 L/kg. Gradul de legare al propafenonei de proteinele plasmatică este dependent de concentrație și a scăzut de la 97,3% la 0,25 ng/mL până la 91,3% la 100 ng/mL.

### Metabolizare și eliminare

Există două șabloane determinate genetic de metabolism al propafenonei. La peste 90% din pacienți, medicamentul este metabolizat rapid și extensiv cu un timp de înjumătățire la eliminare de 2-10 ore (metabolizatori rapizi). Acești pacienți metabolizează propafenona în 2 metaboliți activi: 5-hidroxi-propafenonă care este formată de CYP2D6 și N-depropilpropafenona (norpropafenonă) care este formată de CYP3A4 și CYP1A2. La mai puțin de 10% din pacienți, metabolismul propafenonei este mai lent, deoarece metabolitul 5-hidroxi nu se formează sau se formează puțin (metabolizatori lenți). Timpul de înjumătățire la eliminare variază de la 2 la 10 ore pentru metabolizatorii rapizi și între 10 și 32 ore pentru metabolizatorii lenți. Clearance-ul propafenonei este între 0,67 și 0,81 L/h/kg. Deoarece starea de echilibru se atinge în ziua 3 sau 4, regimul de dozare recomandat este același indiferent de tipul de metabolizator (rapid sau lent) pentru toți pacienții.

### Linearitate/non-linearitate

În cazul metabolizatorilor rapizi, calea saturabilă a hidroxilării (CYP2D6) determină o farmacocinetică nonliniară. La metabolizatorii lenți, propafenona are o farmacocinetică liniară.

### Variabilitatea inter- și intra-individuală

În cazul clorhidratului de propafenonă există un grad considerabil de variabilitate individuală al farmacocineticii datorat în mare parte efectului de prim pasaj hepatic și farmacocineticii nonliniare a metabolizatorilor rapizi. Marea variabilitate a nivelurilor sanguine necesită ca doza să fie crescută cu atenție la pacienți, acordând o atenție deosebită la apariția semnelor clinice și electrocardiografice de toxicitate.

### *Vârșnici*

Expunerea la propafenonă la subiecții în vârstă cu funcție renală normală este înalt variabilă și nu diferă semnificativ de subiecții sănătoși tineri. Expunerea la 5-hidroxi-propafenonă a fost similară, dar expunerea la glucuronidele propafenonei a fost dublă.

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, expunerea la propafenonă și la 5-hidroxi-propafenonă a fost similară cu cea de la grupul de control sănătos, însă a fost observată acumularea de metaboliți glucuronidați. Clorhidratul de propafenonă trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală renală.

### *Insuficiență hepatică*

Propafenona a demonstrat o biodisponibilitate orală crescută și un timp de înjumătățire crescut la pacienții cu afectare hepatică. Doza trebuie ajustată la pacienții cu boală hepatică.

### *Copii și adolescenți*

Clearance-ul aparent al propafenonei la sugari și copii cu vârste cuprinse între 3 zile și 7,5 ani variază de la 0,13 până la 2,98 L/h/kg după administrarea intravenoasă sau orală, fără o legătură clară cu vârsta. Concentrațiile propafenonei la starea de echilibru după doză orală la 47 copii cu vârste între 1 zi și 10,3 ani (media 2,2 luni) au fost cu 45% mai mari la copiii cu vârsta peste 1 an, în comparație cu cei cu vârsta sub 1 an. Deși a existat o variabilitate interindividuală mare, monitorizarea EKG pare să fie mai potrivită pentru ajustarea dozelor decât concentrațiile plasmatică de propafenonă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Toxicitate după administrare de doze repetate*

În studiile de toxicitate după administrare de doze repetate de propafenonă i.v. s-a observat apariția de tulburări neregulate reversibile ale spermatogenezei la maimuțe (de la 2 mg/kg/zi), iepuri (de la 0,5 mg/kg/zi) și câini (de la 5 mg/kg/zi), însă nu și la șobolani. La om, scăderea reversibilă a numărului de spermatozoizi a fost observată în cazuri izolate.

#### *Mutagenitate și carcinogenitate*

Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au demonstrat potențial mutagen pentru propafenonă.

Studiile pe termen lung efectuate la șoareci și șobolani nu au adus dovezi pentru un potențial carcinogen al propafenonei.

#### *Toxicitate asupra funcției de reproducere*

Deși studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani nu au oferit dovezi de apariție a unor disfuncții, la diferite alte specii animale au fost observate tulburări ale spermatogenezei. La om, în unele cazuri a apărut o scădere reversibilă a numărului de spermatozoizi. Toxicitatea embrio-fetală a fost observată la șobolani și iepuri, nivelul fără reacții adverse fiind de 15 mg/kg/zi la speciile mai sensibile. Mortalitatea crescută a nou-născuților a apărut în situația unor dozaje toxice pentru mamă. Nu sunt disponibile studii cu privire la posibilele efecte pe termen lung ale expunerii prenatale sau postnatale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Glucoză monohidrat.

Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Pentru administrarea în perfuzie, soluția injectabilă de Propanorm nu trebuie diluată cu ser fiziologic deoarece poate produce creșterea temperaturii și precipitarea substanței.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

După ambalare pentru comercializare – 5 ani

După prima deschidere: soluția se utilizează imediat

După diluare (cu soluție perfuzabilă glucoză 50 mg/ml): soluția se utilizează imediat.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Medicamentul ambalat pentru comercializare: Nu necesită condiții speciale de păstrare.

Atenționare: A nu se congela!

După prima deschidere: soluția se utilizează imediat.

După diluare (cu soluție perfuzabilă glucoză 50 mg/ml) - soluția se utilizează imediat.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 tăvițe termoformate din plastic a câte 5 fiole din sticlă incoloră tip I, a câte 10 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.



## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13312/2020/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iulie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .