

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RYTMONORM® İntravenöz Solüsyon içeren Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 20 ml'lik ampul, 70 mg propafenon hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril enjeksiyonluk çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Rytmonorm, AV düğüm taşikardileri, supraventriküler taşikardisi olan Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromlularda veya paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastalarda tedavi gerektiren semptomatik supraventriküler taşiaritmiler ile, hekimin yaşamı tehdit edici olarak değerlendirdiği, ciddi semptomatik ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Ventriküler aritmisi olan hastalarda, propafenon tedavisine başlarken dikkatli kardiyolojik takip gerekmektedir. Bu hastalarda, acil kardiyolojik ekipman ve izleme imkanı mevcut ise ilaca başlanmalıdır. Tedavi sırasında düzenli check-up yapılması gereklidir (örn. Aylık periyotlarda EKG, 3 aylık periyotlarda Holter takibi, gerekirse EKG).

EKG'de % 25'in üzerinde QRS veya QT uzaması gibi bir değişiklik olması veya % 50'nin üzerinde PR uzaması veya 500 ms üzeri QT uzaması veya kardiyak aritmi insidansı veya şiddetinde artma olması durumlarında tedavide düzenleme yapılması düşünülmelidir.

İntravenöz

Rytmonorm Ampul dozu kişisel gereksinimler doğrultusunda ayarlanmalı ve EKG ve kan basıncı kontrolleri yoluyla belirlenmelidir. İnfüzyon uygulamalarında EKG (QRS aralığı, PR aralığı ve Q-Tc aralığı) ve dolaşım parametrelerinin yakından izlenmesi gereklidir.

Tek doz 1 mg/kg vücut ağırlığıdır (ortalama 70 kg vücut ağırlığı için gerekli doz 1 ampul = 20 ml). İstenilen terapötik etki, sıklıkla 0.5 mg/kg vücut ağırlığı (ortalama 70 kg vücut ağırlığı için 10 ml) ile elde edilir. Gerektiğinde tek doz 2 mg/kg'a (ortalama 70 kg vücut ağırlığı için 40 ml) çıkarılabilir.

Mikrobiyolojik açıdan, kullanıma hazır çözelti hemen kullanılmalıdır. Kullanıma hazır çözelti hemen kullanılmadığı takdirde, saklama süresi ve koşullarından kullanıcı sorumludur.

Tedaviye EKG ve kan basıncı ölçümleri dikkatle izlenerek, mümkün olan en küçük dozlarla başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

İntravenöz enjeksiyon yavaş olarak üç ile beş dakika içinde yapılmalıdır. Enjeksiyonlar arasındaki süre 90 ile 120 dakikadan daha kısa olmamalıdır. Eğer QRS genişlemesi veya QT aralığında %20'nin üzerinde oransal bir uzama tespit edilirse, enjeksiyon derhal kesilmelidir.

Kısa süreli infüzyon

Rytmonorm Ampul bir ile üç saat süren kısa süreli infüzyon yöntemiyle verildiğinde, doz uygulama hızı 0.5 ile 1 mg/dakika'dır.

Yavaş intravenöz infüzyon

Rytmonorm Ampul yavaş intravenöz infüzyon yoluyla uygulandığında, en yüksek günlük doz genellikle 560 mg'dır (=160 ml).

Gerekli herhangi bir doz artışı, terapiden sonraki 5-8 günden önce yapılmamalıdır.

Sürekli drip infüzyonlarda, EKG (QRS aralığı, PR aralığı ve QT_c aralığı) ve dolaşım parametreleri yakından takip edilmelidir.

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanmasında glukoz veya fruktoz solüsyonu (%5) kullanılmalıdır.

Çökelti oluşabilme potansiyeli nedeniyle, infüzyon çözeltisinin hazırlanmasında fizyolojik NaCl solüsyonu uygun değildir.

Tedavinin süresi, tedavi eden doktor tarafından belirlenmelidir.

Erkek hastalarda intravenöz Rytmonorm tedavisi 1 haftayı geçmemelidir.

Tedavinin oral uygulamayla devamı ve ritim bozukluklarının profilaksisi için Rytmonorm 150 mg ve 300 mg film kaplı tabletler mevcuttur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer/kalp yetmezliği:

Karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, standart terapötik dozlar sonrasında ilaç birikimi olabilir. Buna rağmen, bu koşullardaki hastalarda EKG ve plazma seviye takibi ile Rytmonorm halen titre edilir.

Pediyatrik popülasyon:

Dozaj formu ve çözeltinin yüksek konsantrasyonu sebebiyle enjeksiyonluk çözeltinin çocuklarda kullanımı uygun değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı veya sol ventriküler bozukluğu veya yapısal miyokardiyal hastalığı (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu < %35) olan hastalarda tedavi, yavaş yavaş ve aşamalı küçük artışlarla dikkatlice başlatılmalıdır. Aynı durum idame tedavisi için de geçerlidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Propafenon hidroklorür aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde propafenon hidroklorüre ya da ilacın diğer bileşenlerinden herhangi birine karşı var olduğu bilinen aşırı duyarlılık,
- Aşağıdakiler gibi önemli yapısal kalp hastalıkları:
 - Sol ventrikül debisinin %35'in altında olduğu kontrol altına alınmamış konjestif kalp yetmezliği,
 - Kardiyojenik şok (aritmi nedenli olanların dışında),
- Ağır semptomatik bradikardi,
- Yapay bir pacemaker'ın bulunmadığı durumlarda, sinüs düğümü disfonksiyonu, atriyal ileti bozuklukları, ikinci derece ya da daha büyük atriyoventriküler blok veya dal-demet bloğu ya da distal blok,
- Ağır hipotansiyon,
- Elektrolit dengesinde manifest bozukluklar (potasyum metabolizması bozuklukları gibi),
- Ağır obstrüktif akciğer hastalığı,
- Yaşamı tehdit edici ventriküler aritmisi olan hastalar dışında, son üç ay içerisinde miyokardiyal enfarksiyon veya kardiyak debisi bozukluğu durumlarında (SV ejeksiyon fraksiyonu <%35)
- Miyastenia gravis,
- Ritonavir ile birlikte uygulandığında,
- Bilinen Brugada Sendromunda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Dozaj formu ve çözeltinin yüksek konsantrasyonu sebebiyle çocuklarda enjeksiyonluk çözelti kullanımını uygun değildir.

Yaşlı veya ağır kalp hasarı olan hastalarda dozaj, azar azar ve çok dikkatli bir şekilde artırılmalıdır.

Karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonları sınırlı olan hastalarda terapötik dozlar kümüle olabilir. Bu hastalarda EKG kontrolü altında gerekli doz belirlenerek, Rytmonorm tedavisi uygulanabilir.

Propafenon hidroklorüre karşı alınan yanıtın tedaviye devam edilmesini destekleyip desteklemediğini belirlemek amacıyla, propafenon hidroklorür verilen her hastanın tedaviden önce ve tedavi sırasında elektrokardiyografik ve klinik olarak değerlendirilmesi önem taşır.

Asemptomatik taşıyıcılarda propafenon kullanımı sonrasında gizli Brugada sendromu aşikar hale gelebilir ya da Brugada benzeri elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri tetiklenebilir. Propafenon ile tedaviye başlandıktan sonra Brugada sendromunu düşündüren değişikliklerin dışlanması için bir EKG çekilmelidir.

Pacemaker takılmış hastalarda propafenon tedavisi pacemaker'ın uyarı oluşturma ve duyarlılık eşiğini değiştirebilir. Bu nedenle tedavi esnasında pacemaker fonksiyonu kontrol edilmeli ve gerekirse yeniden programlanmalıdır.

Paroksizmal atriyal taşikardi tedavisi sırasında, atriyal fibrilasyon, atriyal fluttere dönüşebileceği için ventriküle 2:1 iletim bloğu veya 1:1 iletimi veya çok yüksek ventriküler hız (dakikada 180 üzeri atım gibi) oluşabilir.

Diğer sınıf 1c anti-aritmik ajanlar ile olduğu gibi, önemli yapısal kalp hastalığı olan kişiler ciddi advers olaylara yatkınlık gösterebilirler. Bu sebeple propafenon hidroklorür bu hastalarda kontrendikedir (Bkz.4.3.Kontrendikasyonlar).

Propafenon hidroklorür, astım gibi obstrüktif havayolu tıkanıklıkları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Not : Propafenon reçete edilirken, Class I antiaritmiklerde antiaritmik tedavinin sağ kalımı iyileştirmedigine dair kanıt olmadığı dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lokal anesteziyelerle (örneğin pacemaker implantasyonu sırasında, operasyonlarda veya diş tedavisinde), kalp hızını ve/veya miyokard kontraktilesini azaltan ilaçlarla (örneğin beta-blokörler, trisiklik antidepresanlar) birlikte uygulandığında Rytmonorm'un etkisinin artmasının mümkün olduğu ve ilaç yan etkilerinde potansiyalizasyon olasılığı dikkate alınmalıdır.

Propafenon hidroklorürün CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçlarla (venlafaksin gibi) birlikte uygulanması, bu ilaçların kan düzeylerinde artış ile sonuçlanabilir. Propafenon hidroklorür tedavisi sırasında, propranolol, metoprolol, desipramin, siklosporin, teofilin ve digoksin plazma ya da kan konsantrasyonlarında artışlar bildirilmiştir. Bu nedenle aşırı doz semptomlarının özenle izlenmesi, gerektiğinde plazma düzeyleri tayini ve gerekirse bu ilaçların dozunun azaltılması yoluna gidilmelidir.

CYP2D6, CYP1A2 ve CYP3A4 enzimlerini inhibe eden ilaçlar, örn. ketokonazol, simetidin, kinidin, eritromisin ve greyfurt suyu, propafenon hidroklorür düzeylerinde artışa yol açabilir. Propafenon hidroklorür bu enzimlerin inhibitörleriyle birlikte uygulandığında, hasta yakından izlenmeli ve doz gereğince ayarlanmalıdır.

Plazma konsantrasyonlarında yükselme potansiyeli nedeniyle, 800-1200 mg/gün dozunda ritonavir ve propafenon hidroklorürün birlikte uygulanması kontrendikedir.

Amiodaron ve propafenon hidroklorür kombinasyon tedavisi ileti ve repolarizasyonu etkileyebilir ve pro-aritmik potansiyel taşıyan anormalliklere yol açabilir. Alınan terapötik yanıtı göre her iki bileşik için de doz ayarlaması gerekli olabilir.

Propafenon ve lidokain hastalarda eş-zamanlı olarak kullanıldığında, farmakokinetik özellikleri üzerinde önemli etkiler görülmemiştir. Ancak propafenon hidroklorür ve intravenöz lidokainin eş-zamanlı kullanımında, lidokainin merkezi sinir sistemine ilişkin yan etki oluşturma riskinde artış olduğu bildirilmiştir.

Fenobarbitalin bir CYP3A4 indükleyicisi olduğu bilinmektedir. Eş-zamanlı kronik fenobarbital kullanımında, propafenon hidroklorür tedavisine alınan yanıtın izlenmesi gerekir.

Propafenon hidroklorürün fenobarbital ve/veya rifampisin ile birlikte kullanılması, propafenon plazma düzeylerindeki azalmanın sonucu olarak, propafenon hidroklorürün antiaritmik etkisini azaltabilir.

Eş-zamanlı oral antikoagülan (örn. fenprokumon, varfarin) almakta olan hastalarda pıhtılaşma durumunun yakından izlenmesi önerilmektedir, çünkü propafenon hidroklorür bu ilaçların etkinliğini artırarak protrombin zamanında yükselmeye neden olabilir (antikoagülan etkinin artması). Bu hastalarda pıhtılaşma parametrelerinin takibi önerilir. Gerekli olduğu durumlarda ilacın dozu ayarlanmalıdır.

Fluoksetin ve paroksetin gibi SSRI ilaçlarla eşzamanlı kullanıldığında plazma propafenon hidroklorür düzeyi artabilir. Hızlı metabolize edicilerde propafenon hidroklorür ile fluoksetinin birlikte kullanılması, S propafenonun C_{maks} ve EAA değerlerini %39 ve %50 oranında, R propafenonun C_{maks} ve EAA değerlerini ise %71 ve %50 oranında artırmıştır. İstenilen terapötik yanıtı elde etmek için, daha düşük propafenon dozları yeterli olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik Dönemi

Gebe kadınlarda yürütülmüş yeterli ve kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Propafenon hidroklorür gebelikte, sadece potansiyel yararları, fetus üzerindeki potansiyel risklere üstün geldiğinde kullanılmalıdır. Propafenon hidroklorürün insanlarda plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir. Bildirilen vakalardan birinde, umbilikal kordda bulunan propafenon hidroklorür konsantrasyonunun anne kanındaki yaklaşık %30'u oranında olduğu ortaya konmuştur. Bununla beraber, hayvan çalışmaları kliniğe uygun dozlar kullanıldığında bebeklerde pre veya perinatal hasar ortaya çıkarmamıştır.

Laktasyon dönemi:

Propafenonun insan sütüne geçip geçmediği incelenmemiştir. Kısıtlı veriler propafenonun insan sütüne geçebileceğini düşündürmektedir. Bildirilen vakalardan birinde, anne sütünde bulunan propafenon hidroklorür konsantrasyonunun anne kanındaki %4'ü ile %9'u arasındaki bir oranda olduğu ortaya konmuştur. Propafenon hidroklorür bebeklerini emziren annelerde sadece potansiyel yararları, bebek üzerindeki potansiyel risklere üstün geldiğinde kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bulanık görme, baş dönmesi, bitkinlik hissi ve postural hipotansiyon hastanın reaksiyon hızını etkileyebilir ve kişinin makine ve araç kullanma yetisini bozabilir. Bu durum, tedavi başlangıcı, doz artırımı, farklı bir tedaviye geçiş veya alkol ile alındığında söz konusudur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Beş faz II çalışması ve iki faz III çalışmasında propafenon hidroklorür SR alan 885 hastanın ez az bir tanesinde ortaya çıkan klinik advers reaksiyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir. IR formülasyonlarının advers reaksiyonlarının ve sıklıklarının benzer olması beklenir. Bu tablo

aynı zamanda propafenon ile ilgili pazarlama sonrası deneyim kapsamındaki advers reaksiyonları da içermektedir. En azından muhtemelen propafenon ile ilgili olduğu düşünülen reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre aşağıdaki sıklık tanımları kullanılarak gösterilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000 - < 1/100$) ve bilinmiyor (pazarlama sonrası deneyim kapsamındaki advers reaksiyonlar; sıklığı mevcut verilerle hesaplanamamış olanlar). Ciddiyet derecesi değerlendirilebildiğinde, her bir sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan derece sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1

MedDRA sistem Organ sınıfı	MedDRA tarafından tercih edilen terim	Sıklık
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Trombositopeni	Yaygın olmayan
	Agranülositoz, lökopeni, granülositopeni	Bilinmiyor
İmmün sistem bozuklukları	Aşırı duyarlılık ¹	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	İştah azalması	Yaygın Olmayan
Psikiyatrik bozukluklar	Anksiyete	Yaygın
	Konfüzyon	Bilinmiyor
Sinir sistemi bozuklukları	Baş dönmesi ²	Çok yaygın
	Baş ağrısı, disgözi	Yaygın
	Senkop, ataksi, parestezi	Yaygın Olmayan
Göz bozuklukları	Görmede bulanıklık	Yaygın
Kulak ve labirent bozuklukları	Vertigo	Yaygın Olmayan
Kardiyak bozukluklar	Kalp ileti bozuklukları ³ , çarpıntılar	Çok yaygın
	Sinüs bradikardisi, bradikardi, taşikardi, atriyal flutter	Yaygın
	Ventriküler taşikardi, aritmi	Yaygın Olmayan
	Ventriküler fibrilasyon, kalp yetmezliği ⁴	Bilinmiyor
Vasküler bozukluklar	Hipotansiyon	Yaygın Olmayan
	Ortostatik hipotansiyon	Bilinmiyor
Respiratuvar, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne	Yaygın
Gastrointestinal bozukluklar	Karın ağrısı, kusma, bulantı, konstipasyon, ağız kuruluğu	Yaygın
	Gastrointestinal rahatsızlık	Bilinmiyor
Hepatobilyer bozukluklar	Bozuk karaciğer fonksiyonu ⁵	Yaygın
	Hepatoselüler hasar, kolestazis, hepatit, sarılık	Bilinmiyor
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Ürtiker, kaşıntı, döküntü, eritem	Yaygın Olmayan

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları	Lupus benzeri sendrom	Bilinmiyor
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Erektile disfonksiyon	Yaygın Olmayan
	Sperm sayısında azalma ⁶	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama yerinde görülen bozukluklar	Göğüs ağrısı, halsizlik, yorgunluk	Yaygın

1. Kolestatiz, kan diskrazileri ve döküntü ile kendini belli edebilir.
2. Vertigo hariç
3. Sinoatriyal blok, atriyoventriküler blok ve intraventriküler blok dahil
4. Daha önceden var olan kalp yetmezliği artabilir
5. Bu terim yüksek aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gamma-glutamil transferaz ve kan alkaline fosfatase gibi anormal karaciğer fonksiyon testlerini kapsar
6. Propafenon kesildiğinde azalmış olan sperm sayısı tekrar artar.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Myokardiyal semptomlar

Propafenon hidroklorür doz aşımının miyokard üzerine etkisi, PQ uzaması, QRS kompleksinde genişleme, sinüs düğümü otomatizitesinin baskılanması, AV blok, ventriküler taşikardi, ventriküler flutter ve ventriküler fibrilasyon gibi impuls oluşumu ve iletiminde bozukluklar şeklinde ortaya çıkar. Kontraktilitedeki azalma (negatif inotropik etki), ağır vakalarda kardiyovasküler şoka neden olabilecek hipotansiyona yol açabilir.

Kalp dışı semptomlar

Baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, parestezi, tremor, bulantı, konstipasyon ve ağız kuruluğu sıklıkla görülebilir.

Ağır zehirlenme durumlarında, klonik-tonik konvülsiyonlar, parestezi, somnolans, koma ve solunum arresti olabilir. Doz aşımı ölümle sonuçlanabilir.

Terapötik önlemler:

Genel acil önlemlerin yanısıra hastanın yaşamsal parametreleri yoğun bakım şartlarında izlenip gerekli durumlarda düzenlenmelidir.

Spesifik önlemler:

Bradikardi: Doz azaltılır veya kesilir. Tedavi: Atropin.

SA veya II. veya III. derece AV-blok; atropin, orsiprenalin, gerekirse pace-maker.

Intraventriküler kalp bloğu (Dal bloğu): Doz azaltılır veya ilaç kesilir. Sınıf 1 antiaritmik ajanlar tarafından oluşturulan dal bloğuna ilişkin güvenli bir antidot mevcut olmadığı için gerekirse elektrokardiyoversiyon yapılır. Elektrostimülasyon uygulanamıyorsa, yüksek dozlarda orsiprenalin uygulanarak QRS aralığı kısaltılmaya çalışılmalıdır.

Kan basıncında azalma ile birlikte kalp yetmezliği: İlaç kesilir. Kalp glikozitleri, diüretikler, gerekirse adrenaline ve/veya dopamin ve dobutamin gibi katekolaminler, akciğer ödeminde yüksek doz nitrogliserin.

.Akut doz aşımı durumlarında (örn. intihar girişimi) alınacak önlemler

- Ağır hipotansiyon ve bradikardi durumunda (genellikle hasta bilinçsizdir):

Atropin 0,5-1 mg IV, adrenalin 0.5-1 mg IV veya gerekirse sürekli damla infüzyonu yoluyla adrenalin. Hız, klinik yanıtla bağlı olacaktır.

- Serebral konvülsiyonların görülmesi durumunda:

Intravenöz diyazepam. Havayolları açık tutulmalıdır. Gerekirse intübasyon ve kontrollü respirasyon (gevşeme, örn. 2-6 mg Pancuronium).

.Asistoli veya ventriküler fibrilasyon nedeniyle dolaşımın arresti:

- Temel kardiyopulmoner resüsitasyon önlemleri (ABC kuralı):

Hava yolları; yani hava yollarının açılması ve/veya entübasyon

Nefes alma, yani mümkünse oksijenin artırılması

Dolaşım, yani kalp masajı (Gerekirse birkaç saat boyunca!)

- 0.5-1 mg IV veya trake borusu yoluyla 10 ml fizyolojik tuz çözeltisi içinde dilüe edilmiş 1.5 mg Adrenalin

Klinik yanıtla bağlı olarak gerekirse tekrarlayınız

- %8.4 sodyum bikarbonat, başlangıç dozu 1 ml/kg IV, 15 dakika sonra tekrarlayınız.

Ventriküler fibrilasyon durumunda defibrile ediniz.

Tedaviye karşı direnç varsa, intravenöz olarak 5-15 mEq potasyum klorür çözeltisi uyguladıktan sonra tekrarlayınız.

- Katekolaminlerin ilavesi yoluyla infüzyon (adrenalin ve/veya dopamin/dobutamin).

- Gerekirse, 145/150 mEq/l oranında serum sodyum seviyesine ulaşılan kadar sodyum klorür çözeltisinin ilavesi yoluyla infüzyon (80-100 mEq).

.Gastrik lavaj

.25-50 mg IV Deksametazon

. Sorbitol çözeltisi %40 1 ml/kg vücut ağırlığı IV

. Pacemaker (Kalp pili)

Tedavi

Proteinlere yüksek oranda bağlanma (%95) ve dağılım hacminin geniş oluşuna bağlı olarak, hemodiyaliz etkisizdir ve hemoperfüzyon yoluyla eliminasyon girişimleri de sınırlı bir etki sağlar. Lokal tedavi kılavuzları ile tanımlanmış semptomatik tedavi için genel destekleyici önlemler ve ilaçlar gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Propafenon hidroklorür, beta blokör ajanlar ile bazı yapısal benzerlikler gösteren bir antiaritmik ilaçtır.

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiaritmik ajan

ATC kodu: C01BC03

Propafenon hidroklorür, lokal anesteziye temel etkili, membran stabilize edici, sodyum kanal blokörü (Vaughan Williams, sınıf 1c) özelliklere sahip bir antiaritmik ajandır. Aynı zamanda zayıf bir beta blokör etkiye de sahiptir (Vaughan Williams, sınıf II). Propafenon hidroklorür, aksiyon potansiyelinin yükselme hızını azaltarak impuls iletimini yavaşlatır (negatif dromotropik etki). Atriyum, atriyoventriküler (AV) düğüm ve ventriküllerdeki refrakter dönemler uzar. Propafenon hidroklorür, WPW sendromlu hastalarda aksesuar yollardaki refrakter dönemleri uzatır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Etki enjeksiyon sırasında veya hemen sonra başlar ve enjeksiyondan sonra bir kaç dakika içinde maksimal düzeye ulaşır ve 4 saat kadar devam eder.

Dağılım

Propafenon hidroklorür proteinlere yüksek oranda bağlanır (%95) ve geniş bir dağılım hacmine sahiptir.

Biyotransformasyon:

Propafenon metabolizmasının genetik olarak belirlenen iki paterni vardır. Hastaların %90'dan fazlasında ilaç, iki ile on saatlik bir eliminasyon yarı ömrü ile birlikte, hızla ve yoğun bir şekilde metabolize edilir. Bu hastalar propafenonu iki aktif metabolite metabolize ederler; CYP2D6 tarafından oluşturulan 5-hidroksipropafenon ve hem CYP3A4 hem de CYP1A2 tarafından oluşturulan N-depropilpropafenon (norpropafenon).

Hastaların %10'undan daha azında, propafenon metabolizması daha yavaştır; çünkü 5-hidroksi metaboliti oluşmaz ya da minimal oranda oluşur.

Yoğun metabolize edicilerde, doyurulabilir hidroksilasyon yolu (CYP2D6) lineer olmayan bir farmakokinetik ile sonuçlanır. Yavaş metabolize edicilerde propafenon farmakokinetiği lineerdir.

Atılım:

Intravenöz enjeksiyondan sonra propafenonun %1.3'ü böbreklerden itraha olur. Sağlıklı kişilerde propafenonun yarılanma zamanı 2.5 saat, ventriküler aritmili hastalarda ise ortalama 5.0 saat olarak saptanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu

Propafenon hidroklorür böbrek hastalığı olan kişilere dikkatle uygulanmalıdır.

Karaciğer bozukluğu

Karaciğer hastalığı olan kişilerde doz uyarlaması yapılmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Preklinik veriler, yürütülen konvansiyonel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ya da üreme toksisitesine dayalı çalışmalarda, insanlar için herhangi bir özel riske işaret etmemektedir.

Subkronik/kronik toksisite çalışmalarında, intravenöz uygulamadan sonra maymunlarda (2 mg/kg/gün'den itibaren), tavşanlarda (0,5 mg/kg/gün'den itibaren) ve köpeklerde (5 mg/kg/gün'den itibaren) sporadik, normal hale dönebilir spermatojenez bozukluğu gözlenmiştir. Bazı vakalarda, erkeklerdeki sperm sayısında normal hale dönebilir bir azalma gözlenmiştir.

Propafenon hidroklorür çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarında mutajenisite bakımından test edilmiştir. Anlamlı mutajenisite belirtisi bulunmamıştır.

Sıçan ve farelerde yapılan uzun süreli çalışmalar propafenon hidroklorür uygulamasından sonra hiçbir potansiyel tümorojenisite belirtisi ortaya koymamıştır.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen doğurganlık çalışmaları spermatojenez bozukluğuna ilişkin hiçbir kanıt ortaya koymamıştır. Bu durum, diğer çeşitli türlerde gözlenmiştir. Bazı vakalarda, erkeklerdeki sperm sayımında da normal hale dönebilir bir azalma gözlenmiştir. Sıçanlarda ve farelerde embriyo-fetal toksisite gözlenmiş olup, oral uygulamadan sonraki "gözlenmeyen advers etki seviyesi" daha duyarlı türlerde 15 mg/kg/gün olmuştur. Yeni doğanlardaki ölüm oranı anneler için toksik olan doz aralığında artmıştır. Doğum öncesi veya sonrası maruziyetin potansiyel uzun vadeli etkileri erkekler üzerinde incelenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glukoz monohidrat

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Çökelti oluşabilme potansiyeli nedeniyle, infüzyon çözeltisinin hazırlanmasında fizyolojik NaCl solüsyonu uygun değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

15°C'nin altında bulundurulmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ml x 5 ampullük ambalajlarda.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Saray Mah.,Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.,No:2,
Kelif Plaza, 34768 Ümraniye –İstanbul

Tel : 0216 636 06 00

Faks : 0216 425 16 02

8. RUHSAT NUMARASI

112/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 03 Mayıs 2002

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
