

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROPAFENON AL 150 mg potahované tablety
PROPAFENON AL 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Propafenon AL 150 mg potahované tablety
Propafenoni hydrochloridum 150 mg v 1 potahované tabletě.

Propafenon AL 300 mg potahované tablety
Propafenoni hydrochloridum 300 mg v 1 potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Propafenon AL 150 mg potahované tablety: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 9 mm.

Propafenon AL 300 mg potahované tablety: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 11 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Supraventrikulární tachykardické poruchy srdečního rytmu, symptomatické a vyžadující terapeutický zásah, jako např. AV funkční tachykardie, supraventrikulární tachykardie u Wolf-Parkinson-Whitova syndromu, nebo paroxysmální fibrilace síní.

- Závažné, život ohrožující symptomatické ventrikulární tachykardické poruchy srdečního rytmu.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Stanovení dávky u pacientů s komorovou arytmií by mělo probíhat pod pečlivým kardiologickým dohledem na jednotce intenzivní péče. Během léčby by měl být pacient pravidelně sledován: jednou za měsíc standardní EKG, každé 3 měsíce Holterova monitorace EKG a/nebo pokud je třeba zátěžové EKG.

Dávkování propafenonu se musí upravit v případě zhoršení EKG změn (rozšíření QRS komplexu nebo prodloužení intervalu QT > 25%, prodloužení intervalu PQ > 50% nebo QT intervalu na > 500 ms či v případě zvýšení počtu nebo vážnosti srdeční arytmiie).

Dávkování je individuální. Přibližné dávkovací schéma je:

Při stanovení úvodní a udržovací dávky se doporučuje podat denně 450-600mg (1 potahovaná tableta Propafenonu AL 150 mg třikrát denně až 2 potahované tablety Propafenonu AL 150 mg dvakrát denně nebo ½ potahované tablety Propafenonu AL 300 mg třikrát denně až 1 potahovanou tabletu

Propafenonu AL 300 mg dvakrát denně). Uvedené dávkování platí pro pacienty, jejichž tělesná hmotnost se pohybuje kolem 70 kg. Ojedinele je potřeba zvýšit denní dávku až na 900mg (2 potahované tablety Propafenonu AL 150 mg třikrát denně nebo 1 potahovaná tableta Propafenonu AL 300 mg třikrát denně).

Při nižší tělesné hmotnosti je třeba dávky odpovídajícím způsobem redukovat.

Ve výjimečných případech tato denní dávka může být pod pečlivým kardiologickým dohledem překročena. Dávky by však neměly být zvyšovány dříve než za 3-4 dny.

Ve vzácných případech individuální udržovací dávka musí být určena při současném monitorování EKG a krevního tlaku.

U starších pacientů a u pacientů s výrazně sníženou funkcí levé komory (LVEF<35%) nebo závažným poškozením myokardu je třeba věnovat počátečnímu dávkování i udržovací dávce zvýšenou pozornost (dávky zvyšovat postupně). U těchto pacientů by interval mezi zvyšováním dávek neměl být kratší jak 5-8 dní.

Při snížené funkci jater nebo ledvin může docházet ke kumulaci propafenonu. U těchto pacientů se optimální dávka propafenonu stanoví za pomoci EKG a na základě stanovení plazmatických koncentrací látky. Doporučuje se začít podáváním potahovaných tablet Propafenon AL 150 mg.

Potahované tablety by se měly užívat celé, po jídle a zapít trochou tekutiny. Neměly by se cucat.

Délku léčby určí ošetřující lékař.

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)
- Výskyt infarktu myokardu v předchozích 3 měsících
- Významné strukturální onemocnění myokardu
 - nekontrolované městnavé srdeční selhání s ejekční frakcí levé komory nižší než 35%
 - kardiogenní šok, kromě šoku vzniklého na podkladě arytmií
 - těžká symptomatická bradykardie
 - syndrom chorého sinu, defekty vedení v síních (sinoatriální blok), II. a III. stupeň atrioventrikulárního bloku, intraventrikulární blok nebo raménkový blok (včetně distálního bloku) bez implantovaného kardiostimulátoru
 - těžká hypotenze
- Manifestní nerovnováha elektrolytů (např. poruchy metabolismu draslíku);
- Těžká obstrukční choroba bronchopulmonální
- Myasthenia gravis;
- Současná 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.

Při nasazení propafenon-hydrochloridu může dojít k demarkaci dosud latentního Brugada syndromu u dosud symptomatických nosičů nebo mohou být vyprovokovány změny v EKG podobné Brugada syndromu. Po zahájení léčby propafenonem je třeba provést EKG, aby bylo možno vyloučit změny, které Brugada syndrom napodobují.

Léčba propafenon-hydrochloridem může ovlivňovat jak rytmus, tak snímání 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 doprovodným blokem vedení 2:1 nebo převodem 1:1 (viz bod Nežádoucí účinky).

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

Propafenon-hydrochlorid musí být podáván s opatrností pacientům s obstrukcí dýchacích cest, např. astmatem.

Pomocné látky

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

Při kombinaci propafenon-hydrochloridu s lokálními anestetiky (např. při implantaci kardiostimulátorů nebo u chirurgických a dentálních výkonů) a dalšími léčivými, která působí inhibičně na tepovou frekvenci srdce a/nebo kontraktilitu myokardu (např. betablokátory, tricyklická antidepresiva), může dojít k zesílení nežádoucích účinků.

Současné podávání propafenon-hydrochloridu s léky metabolizovanými přes CYP2D6 (např. venlafaxin) může mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace těchto léků. V průběhu léčby propafenon-hydrochloridem bylo zaznamenáno zvýšení koncentrací propranololu, metoprololu, desipraminu, cyklosporinu, teofylinu a digoxinu v plazmě nebo krvi. Pokud se vyskytnou známky předávkování, musí být dávky těchto léků adekvátně sníženy.

Hladinu propafenon-hydrochloridu mohou zvyšovat látky inhibující aktivitu enzymů CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, např. ketokonazol, cimetidin a 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.

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

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

Fenobarbital je známým induktorem CYP3A4. Během současného chronického užívání fenobarbitalu má být monitorována odpověď na terapii propafenon-hydrochloridem.

Současné podávání propafenon-hydrochloridu a rifampicinu může snižovat antiarytmickou účinnost propafenonu. K tomu dochází z důvodu snížení jeho plazmatické koncentrace.

Jelikož propafenon-hydrochlorid může zvyšovat účinek 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. Pokud se vyskytnou známky předávkování, musí být dávky těchto léků adekvátně sníženy.

Ke zvýšení plazmatických hladin propafenonu může dojít při současném užívání propafenon-hydrochloridu s SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) jako je fluoxetin a paroxetin. Současné 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 propafenonu.

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 o podávání propafenon-hydrochloridu těhotným ženám nejsou k dispozici. Propafenon-hydrochlorid se smí v průběhu těhotenství poudat pouze v případě, kdy potenciální přínos léčby převýší možné riziko pro plod. Propafenon-hydrochlorid prochází přes placentární bariéru, jeho koncentrace v pupečnickové krvi dosahuje přibližně 30% koncentrace v krvi matky.

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zastřené vidění, závrať, únava a posturální hypotenze mohou ovlivnit rychlost reakcí pacienta a tím snížit jeho schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastějšími a velmi častými nežádoucími účinky hlášenými v souvislosti s léčbou propafenon-hydrochloridem jsou závrať, poruchy vedení vzruchu v srdci a palpitace

Reakce z klinického hodnocení a postmarketingového sledování

Níže uvedený přehled obsahuje nežádoucí účinky hlášené u propafenon-hydrochloridu v klinických studiích a postmarketingovém sledování.

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 propafenon-hydrochloridem s prodlouženým uvolňováním. Předpokládá se, že výskyt nežádoucích účinků a jejich četnost bude obdobná také u propafenon-hydrochloridu s okamžitým uvolňováním.

Četnost nežádoucích účinků je definována následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky řazeny dle klesající závažnosti, pokud bylo závažnost možno stanovit.

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: trombocytopenie

Není známo: agranulocytóza, leukopenie, granulocytopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo: hypersenzitivita ¹

Poruchy metabolismu a výživy:

Méně časté: snížení chuti k jídlu

Psychiatrické poruchy

Časté: úzkost, poruchy spánku

Méně časté: noční můry
Není známo: zmatenost

Poruchy nervového systému

Velmi časté: závratě ²
Časté: bolesti hlavy, dysgeusie
Méně časté: synkopa, ataxie, parestézie
Není známo: konvulze, extrapyramidové příznaky, neklid

Poruchy oka

Časté: zastřené vidění

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: vertigo

Srdeční poruchy

Velmi časté: poruchy vedení vzruchu ³, palpitace
Časté: sinusová bradykardie, bradykardie, tachykardie, flutter síní
Méně časté: komorová tachykardie, arytmie ⁴
Není známo: komorové fibrilace, srdeční selhání ⁵, pokles tepové frekvence

Cévní poruchy

Méně časté: hypotenze
Není známo: ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolesti břicha, zvracení, nauzea, průjem, zácpa, sucho v ústech
Méně časté: distenze břicha, flatulence
Není známo: říhání, gastrointestinální poruchy

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: Porucha funkce jater ⁶
Není známo: hepatocelulární poškození, cholestáza, hepatitida, žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: kopřivka, pruritus, vyrážka, erytém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Není známo: lupus-like syndrom

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: erektilní dysfunkce
Není známo: pokles počtu spermií v ejakulátu ⁷

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: bolesti na hrudi, astenie, únava, horečka

¹Může se projevit cholestázou, krevní dyskrálií a vyrážkou.

²S výjimkou vertiga.

³Včetně sinoatriálního bloku, atrioventrikulárního bloku a intraventrikulárního bloku.

⁴Užití propafenonu může být spojeno s proarytmogenním účinkem, který se může projevit jako zvýšení srdeční frekvence (tachykardie) nebo komorová fibrilace. Některé z těchto arytmíí mohou být život ohrožující, a pokud toto fatální zakončení hrozí, mohou si vyžádat preventivní resuscitaci.

⁵Může se objevit zhoršení preexistující srdeční insuficience

⁶Tento pojem zahrnuje abnormality funkčních jaterních testů, jako je zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), gama-glutamyltransferázy (GMT) a alkalické fosfatázy (ALP) v krvi.

⁷Snížení počtu spermií v ejakulátu 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

Srdeční příznaky

Toxické účinky propafenon-hydrochloridu se v myokardu projeví vznikem vzruchů a poruchami vedení, jako je například prodloužení intervalu PQ, rozšíření QRS komplexu, suprese automaticity sinusového uzlu, atrioventrikulární blokáda, komorová tachykardie, flutter komor a komorová fibrilace. Pokles kontraktility (negativně inotropní efekt) může způsobit hypotenzi, která může v závažných případech vést ke kardiovaskulárnímu šoku.

Jiné příznaky předávkování

Často se mohou objevit bolesti hlavy, závratě, zastřené vidění, parestézie, třes, nauzea, zácpa a sucho v ústech.

V extrémně vzácných případech může dojít ke vzniku křečí. Bylo také hlášeno úmrtí.

V závažných případech otravy se mohou objevit tonicko-klonické křeče, parestézie, somnolence, kóma a zástava dechu.

Terapeutická opatření při předávkování

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.

Kromě obecných urgentních opatření je třeba sledovat vitální stav pacienta na jednotce intenzivní péče a dle potřeby jej korigovat.

Ke kontrole srdečního rytmu a krevního tlaku se jako účinné ukázaly defibrilace, ale i infuze dopaminu a isoproterenolu. Křeče lze zmírnit intravenózním podáním diazepamů.

Užití celkových podpůrných opatření, jako jsou mechanická podpora ventilace a nepřímá srdeční masáž, může být také zapotřebí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiarytmikum Ic třídy
ATC kód : C01B C03

Propafenon-hydrochlorid je antiarytmikum třídy Ic s určitou podobností struktury s betablokátory.

Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti

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 tak 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 Wolf-Parkinson-Whiteovým (WPW) syndromem..

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Propafenon je racemickou směsí S- a R- propafenonu

Absorpce

Maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo 2-3 hodiny po podání propafenon-hydrochloridu.

Propafenon je do značné míry presystémově metabolizován (účinkem CYP2D6 při prvním průchodu játry), takže jeho absolutní biologická dostupnost je závislá na velikosti dávky a 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 dobrovolníků potrava neměla na biologickou dostupnost výrazný vliv.

Distribuce

Propafenon je rychle distribuován. Distribuční objem v ustáleném stavu se pohybuje mezi 1,9 - 3,0 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 a eliminace

Propafenon je metabolizován dvěma geneticky podmíněnými způsoby

- u více než 90% pacientů je látka metabolizována rychle a ve velkém rozsahu s eliminačním poločasem 2-10 hodin (tzn. rychlí metabolizátoři). Dochází přitom ke vzniku dvou aktivních metabolitů: účinkem CYP2D6 vzniká 5-hydroxy-propafenon a účinkem CYP3A4 a CYP 1A2 vzniká N-depropylpropafenon (nor-propafenon).
- u méně než 10% pacientů je metabolismus propafenonu pomalejší, protože ke vzniku 5-hydroxy-propafenonu nedochází buď vůbec, nebo jen velmi omezeně (tzv. pomalí metabolizátoři).

Poločas eliminace kolísá mezi 2 - 10 hodinami u rychlých metabolizátorů 2,8-11 hodin. u pomalých metabolizátorů se pohybuje od 10 do 32 hodin. Clearance propafenonu je 0,67 - 0,81 l/h/kg.

Rovnovážného stavu je dosaženo za 3-4 dny; doporučené dávkování propafenon-hydrochloridu je pro všechny pacienty stejné, bez ohledu na jejich metabolický stav (pomalí versus rychlí metabolizátoři).

Linearita / nelinearita

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

Inter / intra variabilita subjektů

Značná individuální proměnlivost farmakokinetiky propafenon-hydrochloridu je dána velkou měrou efektem prvního průtoku 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.

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.

Pacienti s poruchou 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-hydrochlorid podáván s opatrností.

Pacienti s poruchou 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 vhodnějším, 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

Mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, povidon 25, předbobtnalý kukuřičný škrob, kukuřičný škrob, magnesium-stearát, makrogol 6000, natrium-lauryl-sulfát, hydroxypropylmethylcelulóza, mastek, oxid titaničitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr Al/PVC, krabička.

Velikost balení: 20, 50 a 100 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

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Propafenon AL 150 mg potahované tablety: 13/894/99-C

Propafenon AL 300 mg potahované tablety: 13/893/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.12.1999 / 23.11.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 4. 2021