

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Rytmonorm 70 mg/20 ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

20 ml otopine za injekciju / infuziju (1 ampula) sadrži 70 mg propafenonklorida.

1 ml otopine za injekciju / infuziju sadrži 3,5 mg propafenonklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju / infuziju.

Lijek je bistra otopina bez vidljivih čestica

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatske supraventrikularne tahiaritmije koje je potrebno liječiti, kao što je tahikardija AV čvora, supraventrikularna tahikardija u bolesnika s Wolff-Parkinson-White (WPW) sindromom ili paroksizmalna fibrilacija atrijska.

Teška simptomatska ventrikularna tahiaritmija, ako je liječnik smatra opasnom po život.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba odrediti individualno u uvjetima praćenja elektrokardiograma (EKG) i krvnoga tlaka. Prilikom davanja infuzija, potrebno je pažljivo nadzirati EKG (QRS interval, PR interval i QTc interval) te parametre cirkulacije.

Pojedinačna doza iznosi 1 mg/kg tjelesne težine. Često se željeni terapijski učinak postiže dozom od 0,5 mg/kg tjelesne težine. Po potrebi se pojedinačna doza može povisiti na 2 mg/kg tjelesne težine. Liječenje treba započeti s najnižom mogućom dozom, a bolesnika zadržati na pažljivom promatranju te praćenju EKG-a i krvnoga tlaka.

Način primjene

Intravenska injekcija

Intravensku injekciju treba ubrizgati sporo, tijekom 3 – 5 minuta. Razmak između injekcija ne bi smio biti kraći od 90 do 120 minuta. U slučaju proširenja QRS intervala ili o frekvenciji ovisnog produljenja QT intervala za više od 20%, primjenu injekcije treba odmah prekinuti.

Kratkotrajna infuzija

Ako se propafenonklorid daje u obliku kratkotrajne infuzije (1 – 3 sata), uobičajena je doza 0,5 – 1 mg/min.

Spora intravenska infuzija

Ako se propafenonklorid daje u obliku spore intravenske infuzije, najviša dnevna doza je obično 560 mg. Otopina za infuziju priprema se s 5%-tnom otopinom glukoze ili fruktoze. Priprema s fiziološkom otopinom nije prikladna zbog moguće precipitacije.

Stariji bolesnici

Nije zabilježena razlika u sigurnosti i učinkovitosti u ove skupine bolesnika, ali povećana osjetljivost nekih starijih bolesnika ne može biti isključena, stoga je te bolesnike potrebno pažljivo nadzirati.

Jednako vrijedi za terapiju održavanja. Doza se ne smije povećavati sve dok ne prođe barem 5 do 8 dana liječenja.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega, može doći do nakupljanja propafenona i/ili njegovih metabolita nakon uobičajenih terapijskih doza (vidjeti dio 5.2). Ipak, ovakvim se bolesnicima doza propafenonklorida može titrirati uz praćenje putem EKG-a i uz kliničko praćenje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na propafenonklorid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Brugada sindrom u povijesti bolesti (vidjeti dio 4.4)
- značajne strukturne bolesti srca, kao što su:
 - infarkt miokarda unutar zadnja tri mjeseca
 - nekontrolirano kongestivno zatajenje srca s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke manjom od 35%
 - kardiogeni šok (osim ako je izazvan aritmijom)
 - teška simptomatska bradikardija
 - prisutnost disfunkcije sinusnog čvora, poremećaji provođenja u atrijsku, AV blok 2. ili višeg stupnja, blok grane snopa (BBB, od engl. *bundle branch block*) ili distalni blok kada nije ugrađen elektrostimulator srca (engl. *pacemaker*)
 - teška hipotenzija
- manifestni poremećaj elektrolita (npr. poremećaji metabolizma kalija)
- teška opstruktivna bolest pluća (KOPB; kronični bronhitis ili emfizem)
- miastenija gravis
- istodobno liječenje ritonaviroom (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Propafenon, poput ostalih antiaritmika, može izazvati proaritmičke učinke, odnosno može uzrokovati nove ili pogoršati postojeće aritmije (vidjeti dio 4.8.). Ključno je prije početka liječenja te tijekom liječenja propafenonkloridom svakog bolesnika klinički obraditi i učiniti EKG, kako bi se ovisno o odgovoru na terapiju utvrdila potreba nastavka liječenja.

Kod prethodno asimptomatskih nositelja Brugada sindroma, nakon izlaganja propafenonu može biti demaskiran Brugada sindrom ili u EKG-u mogu nastati promjene nalik Brugada sindromu. Nakon početka terapije propafenonom, potrebno je učiniti EKG kako bi se isključile promjene koje mogu upućivati na Brugada sindrom.

Liječenje propafenonkloridom može utjecati na pragove stimulacije i osjetljivosti srčanih elektrostimulatora (engl. *pacemaker*). Stoga je potrebno nadzirati i prema potrebi obaviti primjerene prilagodbe elektrostimulatora tijekom liječenja.

Postoji mogućnost konverzije paroksizmalne fibrilacije atrijske u undulaciju atrijsku, praćene blokom u provođenju 2:1 ili provođenjem 1:1 (vidjeti dio 4.8).

Kao i kod drugih lijekova iz skupine antiaritmika klase I.C, u bolesnika sa značajnom strukturnom bolesti srca može postojati sklonost ozbiljnim nuspojavama. Stoga je propafenonklorid kontraindiciran u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Zbog blokade beta adrenergičkih receptora, propafenonklorid se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s opstrukcijom dišnih puteva, npr. s astmom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog mogućeg porasta koncentracija u plazmi, kontraindicirana je istodobna primjena ritonavira i propafenonklorida (vidjeti dio 4.3).

Povećani broj nuspojava može se dogoditi ako se propafenonklorid uzima zajedno s lokalnim anestetima (npr. prilikom ugradnje srčanog stimulatora, operacije ili stomatološkog zahvata) i drugim lijekovima koji imaju inhibirajuće djelovanje na srčanu frekvenciju i/ili kontraktilnost miokarda (npr. beta blokatori, triciklički antidepressivi).

Pri istodobnoj primjeni propafenonklorida i lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 (npr. venlafaksin), može doći do porasta koncentracija tih lijekova. Uz istodobno liječenje propafenonkloridom, zabilježene su povećane koncentracije propranolola, metoprolola, dezipramina, ciklosporina, teofilina i digoksina u plazmi i/ili krvi. Potrebno je na odgovarajući način smanjiti doze tih lijekova, ako se zamijete znakovi predoziranja.

Lijekovi koji inhibiraju CYP2D6, CYP1A2 i CYP3A4, npr. ketokonazol, cimetidin, kinidin, eritromicin i sok grejpa, mogu povisiti koncentraciju propafenonklorida. Kada se propafenonklorid primjenjuje zajedno s inhibitorima tih enzima, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti i u slučaju potrebe prilagoditi dozu.

Kombinirano liječenje amiodaronom i propafenonkloridom može utjecati na provođenje i repolarizaciju te uzrokovati abnormalnosti koje pogoduju pojavi aritmija. Stoga može biti potrebna prilagodba doze obaju lijekova ovisno o terapijskom odgovoru.

Nisu zabilježeni značajni učinci na farmakokinetiku propafenona ili lidokaina pri njihovoj istodobnoj primjeni. Ipak, povećan je rizik nastanka nuspojava središnjeg živčanog sustava uzrokovanih lidokainom, u slučaju njihove istodobne primjene.

Istodobna primjena propafenonklorida i rifampicina i/ili fenobarbitala (induktori CYP3A4) može smanjiti antiaritmički učinak propafenonklorida uslijed sniženja koncentracije propafenona u plazmi. Pri istodobnoj dugotrajnoj primjeni rifampicina i/ili fenobarbitala i propafenonklorida potrebno je pratiti terapijski odgovor na liječenje propafenonom.

Propafenon može povisiti koncentraciju oralnih antikoagulanasa (npr. fenprokumon, varfarin) u plazmi, zbog čega dolazi do porasta protrombinskog vremena. Stoga je potrebno pažljivo pratiti status zgrušavanja krvi kod bolesnika koji istodobno uzimaju ove lijekove, a može biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulanasa.

Pri istodobnoj primjeni propafenona i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI od engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*), kao npr. fluoksetina i paroksetina, može doći do povećanja koncentracije propafenonklorida u plazmi. Pri istodobnoj primjeni propafenonklorida i fluoksetina u ekstenzivnih metabolizatora povećava se C_{max} S-propafenona za 39% i AUC za 50%, dok se C_{max} R-propafenona povećava za 71% i AUC za 50%. Stoga se željeni terapijski odgovor može postići i manjim dozama propafenona.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Nije poznato je li opseg interakcija kod pedijatrijske populacije sličan kao kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja na trudnicama. Propafenonklorid se u trudnoći smije koristiti samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

Poznato je da propafenonklorid prolazi kroz posteljicu u ljudi. Koncentracija propafenona u pupkovini iznosi približno 30% od one izmjerene u krvi majke.

Dojenje

Nije ispitivano izlučivanje propafenona u majčino mlijeko. Ograničeni podaci ukazuju da se propafenon može izlučiti u majčino mlijeko. Potreban je oprez kod primjene propafenona u dojilja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zamućen vid, omaglica, umor i posturalna hipotenzija mogu utjecati na brzinu reagiranja bolesnika te umanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave povezane s liječenjem propafenonom su omaglica, poremećaji srčanog provođenja i palpitacije.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet

U tablici su navedene nuspojave iz pet kliničkih ispitivanja faze II i dva klinička ispitivanja faze III, a koje su se javile barem kod jednog od 885 bolesnika koji su primali propafenonklorid u SR obliku, s postupnim oslobađanjem (SR, od engl. *sustained release*). Očekuje se da su nuspojave i njihova učestalost slični za IR oblik, s trenutnim otpuštanjem (IR, od engl. *immediate release*). U tablici su također navedene i nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet.

Reakcije za koje se smatra da su najmanje moguće povezane s propafenonom, prikazane su po organskim sustavima i prema učestalosti koja se navodi na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) i nepoznato (nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti, kada se ozbiljnost mogla procijeniti.

Tablični prikaz nuspojava

MedDRA organski sustav	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$, $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija	agranulocitoza, leukopenija, granulocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost ¹

Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjeni apetit	
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost, poremećaji spavanja	noćne more	konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	omaglica ²	glavobolja, disgeuzija	sinkopa, ataksija, parestezije	konvulzije, ekstrapiramidalni simptomi, nemir
Poremećaji oka		zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica	
Srčani poremećaji	poremećaji srčanog provođenja ³ , palpitacije	sinusna bradikardija, bradikardija, tahikardija, undulacija atrijska	ventrikularna tahikardija, aritmija ⁴	ventrikularna fibrilacija, zatajenje srca ⁵ , smanjena srčana frekvencija
Krvožilni poremećaji			hipotenzija	ortostatska hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja		
Poremećaji probavnog sustava		abdominalna bol, povraćanje, mučnina, proljev, konstipacija, suha usta	abdominalna distenzija, flatulencija	vraćanje hrane iz želuca u jednjak, probavne smetnje
Poremećaji jetre i žuči		poremećaj funkcije jetre ⁶		hepatocelularna ozljeda, kolestaza, hepatitis, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			urtikarija, svrbež, osip, eritem	akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				sindrom sličan lupusu
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erektilna disfunkcija	smanjen broj spermija ⁷
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol u prsima, astenija, umor, pireksija		

1 Može se manifestirati kao kolestaza, krvna diskrazija i osip.

2 Isključujući vertoglavicu.

3 Uključujući sinoatrijski blok, atrioventrikularni blok i intraventrikularni blok.

4 Propafenon može biti povezan s proaritmickim učincima, što se manifestira kao povišena srčana frekvencija (tahikardija) ili ventrikularna fibrilacija. Neke od tih aritmija mogu biti opasne po život i može biti potrebno oživljavanje radi sprečavanja mogućeg smrtnog ishoda.

5 Moguće je pogoršanje postojeće insuficijencije srca.

6 Ovaj pojam obuhvaća abnormalne nalaze testova jetrene funkcije, kao što je povećanje aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, gama-glutamilttransferaze i krvne alkalne fosfataze.

7 Ova je nuspojava reverzibilna po prestanku uzimanja propafenona.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Učinci na miokard

Učinci predoziranja propafenonkloridom na miokard očituju se poremećajima stvaranja i provođenja impulsa, poput produženja PQ intervala, proširenja QRS intervala, potiskivanja automatike sinusnog čvora, AV bloka, ventrikularne tahikardije, undulacije, fibrilacije ventrikula i zastoja srca. Smanjenje kontraktilnosti (negativni inotropni učinak) može uzrokovati hipotenziju koja, u teškim slučajevima, može dovesti do kardiovaskularnog šoka.

Nesrčani znakovi i simptomi

Prilikom predoziranja mogu se javiti metabolička acidoza, glavobolja, omaglica, zamućen vid, parestezije, tremor, mučnina, konstipacija, suha usta i konvulzije. Prijavljen je i smrtni ishod.

U teškim slučajevima otrovanja, mogu se javiti kloničko-toničke konvulzije, parestezije, somnolencija, koma i respiratorni arrest.

Liječenje

Pokušaji eliminacije hemoperfuzijom su ograničene djelotvornosti.

Zbog izrazitog vezanja za proteine plazme (> 95%) i velikog volumena distribucije, hemodijaliza nije učinkovita.

Dodatno je, uz opće hitne mjere, potrebno pratiti vitalne pokazatelje bolesnika u jedinici intenzivne skrbi te ih po potrebi regulirati.

Za kontrolu srčanog ritma i krvnog tlaka učinkovita je defibrilacija, kao i infuzija dopamina i izoproterenola. Intravenska primjena diazepama ublažava konvulzije.

Mogu biti potrebne opće potporne mjere, kao što su mehanička pomoć pri disanju (upotreba respiratora) i vanjska masaža srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na srce; Antiaritmici skupine Ic.
ATK oznaka: C01BC03

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Propafenonklorid je antiaritmik skupine I.C.,

Propafenonklorid djeluje stabilizirajuće na membrane stanica miokarda, smanjuje brzi utok struje iona natrija uz smanjenu brzinu depolarizacije i produljeno vrijeme provođenja impulsa u pretkljetki, AV čvoru i primarno u His-Purkinjeovu sustavu.

Provođenje impulsa pomoćnim putovima, kao u WPW sindromu, je inhibirano produljenjem refraktornog razdoblja ili blokadom putova provođenja u anterogradnom, no većinom u retrogradnom

smjeru.

Istovremeno, spontana podražljivost je smanjena povećanjem granice stimulacije miokarda, dok je električna podražljivost miokarda smanjena povećanjem granice ventrikularne fibrilacije.

Antiaritmijski učinci: Usporavanje uzlazne brzine akcijskog potencijala, smanjenje podražljivosti, ujednačavanje brzine provođenja, supresija ektopičkog automatizma, smanjena mogućnost fibrilacije miokarda.

Propafenon posjeduje umjerenu beta blokirajuću aktivnost bez kliničkog značaja. Ipak, postoji mogućnost da visoke dnevne doze (900 – 1200 mg) potaknu simpatolitičko (antiadrenergičko) djelovanje.

Na elektrokardiogramu (EKG), propafenon uzrokuje manje produljenje P vala, PR i QRS intervala, dok u pravilu nema utjecaja na QTC interval.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

U bolesnika koji uzimaju digitalis, s istisnom frakcijom od 35-50%, kontraktilnost lijeve klijetke je malo smanjena. U bolesnika s akutnim transmuralnim infarktom i zatajenjem srca, intravenska primjena propafenona može značajno smanjiti istisnu frakciju lijeve klijetke. U bolesnika u akutnim stadijima infarkta bez zatajenja srca, intravenska primjena propafenona može u bitno manjoj mjeri smanjiti istisnu frakciju lijeve klijetke. U oba slučaja je plućni arterijski tlak minimalno povećan. Nema bitnih promjena perifernog arterijskog tlaka. To pokazuje kako propafenon nema neželjenih učinaka na funkciju lijeve klijetke koji bi bili od kliničkog značaja. Klinički značajno smanjenje funkcije lijeve klijetke očekuje se samo u bolesnika s već postojećom oslabljenom ventrikularnom funkcijom.

Neliječeno zatajenje srca može se zbog navedenog pogoršati i rezultirati dekompenzacijom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Propafenon je racemična smjesa S- i R-propafenona.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, propafenon se gotovo u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava, ovisno o dozi.

Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu između 2 do 3 sata od primjene propafenonklorida u farmaceutskom obliku s trenutnim otpuštanjem (IR). Nakon pojedinačne doze od jedne tablete, bioraspoloživost je oko 50%. Kod ponovljenih doza, koncentracija u plazmi i bioraspoloživost neproporcionalno rastu zbog zasićenja metabolizma prvog prolaska kroz jetru (CYP2D6). Iako je u ispitivanju jednokratne oralne doze hrana povećala maksimalne koncentracije u plazmi i bioraspoloživost, nije značajno promijenila bioraspoloživost tijekom primjene višestrukih doza propafenona u zdravih ispitanika.

Distribucija

Propafenon se brzo distribuira. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 1,9 do 3,0 l/kg. Terapijske razine u plazmi su u rasponu od 150 ng/ml do 1500 ng/ml. Stupanj vezanja propafenona na proteine plazme ovisi o koncentraciji te se smanjuje s 97,3% pri 0,25 µg/ml na 81,3% pri 100 µg/ml. U rasponu terapijskih koncentracija, više od 95% propafenona se veže na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Usporedbom kumulativnog izlučivanja u urinu kroz 24h se 1,3% intravenskog (70 mg) i 0,65% oralnog (600 mg) propafenona izlučuje nepromijenjeno u urinu, što znači da se propafenon gotovo isključivo metabolizira u jetri.

U više od 90% bolesnika propafenon se brzo i opsežno metabolizira (tzv. ekstenzivni metabolizatori).

Ovi bolesnici metaboliziraju propafenon u dva aktivna metabolita: 5-hidroksipropafenon i N-depropilpropafenon (norpropafenon). U manje od 10% bolesnika, metabolizam propafenona je sporiji, a 5-hidroksi metabolit ne nastaje ili nastaje u minimalnim količinama (tzv. spori metabolizatori). Procijenjeni poluvijek eliminacije propafenona iz tablete s trenutnim oslobađanjem u rasponu je od 2 do 10 sati kod ekstenzivnih metabolizatora te 10 do 32 sata kod sporih metabolizatora. Bliska pozitivna korelacija između razine u plazmi i AV vremena provođenja zabilježena je i u većine zdravih ispitanika, kao i u bolesnika. Klirens propafenona je od 0,67 do 0,81 l/h/kg.

Nakon postizanja razine u plazmi od 500 ng/ml, PR interval je statistički značajno produljen u odnosu na početne vrijednosti što omogućava titraciju doze i praćenje bolesnika uz pomoć EKG-a. Učestalost ventrikularnih ekstrasistola se smanjuje kako raste koncentracija u plazmi. Odgovarajuće antiaritmičko djelovanje je, u pojedinačnim slučajevima, zabilježeno čak i kod niskih razina u plazmi, <500 ng/ml.

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3 do 4 dana, kada bioraspoloživost raste do oko 100%. Preporučeno doziranje propafenona je jednako za sve bolesnike bez obzira na metabolički status (spori ili ekstenzivni metabolizatori).

Linearnost/nelinearnost

U ekstenzivnih metabolizatora saturabilni put hidroksilacije (CYP2D6) dovodi do nelinearne farmakokinetike. U sporih metabolizatora farmakokinetika propafenona je linearna.

Kod primjene propafenonklorida postoji značajan stupanj inter-individualne varijabilnosti farmakokinetike, što je velikim dijelom posljedica metabolizma prvog prolaska kroz jetru i nelinearne farmakokinetike u ekstenzivnih metabolizatora. Velika varijabilnost razina propafenona u krvi zahtijeva pažljivo titriranje doze, uz posebnu pozornost na kliničke i EKG znakove toksičnosti u bolesnika.

Stariji bolesnici

Izloženost propafenonu u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega bila je visoko varijabilna i neznajčajno različita u odnosu na zdrave mlade ispitanike. Izloženost 5-hidroksipropafenonu je bila slična, ali je izloženost glukuronidima propafenona bila udvostručena.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Čak i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, smanjena eliminacija propafenona nije vjerojatna, što je potvrđeno prijavama slučajeva i pojedinačnim kinetičkim ispitivanjima u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. Ipak, zabilježena je akumulacija metabolita glukuronida. Vrijednosti kliničkih biokemijskih nalaza nisu se razlikovale od onih u bolesnika sa zdravim bubrezima. Potreban je oprez kod primjene propafenonklorida u bolesnika s bolešću bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Propafenon pokazuje povećanu oralnu bioraspoloživost i poluvijek eliminacije u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s bolešću jetre potrebna je prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Klirens (očiti) propafenona kod dojenčadi i djece od 3 dana do 7,5 godina kretao se od 0,13 do 2,98 l/h/kg nakon intravenske i oralne primjene bez jasne povezanosti s dobi. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže normalizirane doze oralnog propafenona kod 47 djece u dobi od 1 dana do 10,3 godina (medijan 2,2 mjeseca) bile su 45% više kod djece starije od 1 godine u odnosu na one mlađe od 1 godine. Iako postoji velika varijabilnost među ispitanicima, praćenje EKG-om se čini prikladnijim za prilagođavanje doze, od praćenja koncentracija propafenona u plazmi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja

sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

glukoza monohidrat
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Otopina za infuziju priprema se s 5%-tnom otopinom glukoze ili fruktoze. Priprema s fiziološkom otopinom nije prikladna zbog moguće precipitacije.

6.3. Rok valjanosti

U originalnom pakiranju
3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka do 24 sata na sobnoj temperaturi (do 25 °C).

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

Čuvanje otopine nakon razrjeđivanja otopinom glukoze ili fruktoze

Otopina za infuziju priprema se s 5%-tnom otopinom glukoze ili fruktoze. Pripremljena otopina za infuziju mora se odmah upotrijebiti.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati ispod 25°C. Ne stavljati u hladnjak i zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 ml otopine za injekciju u staklenoj ampuli (staklo Tip I), 5 ampula u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-271347714

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17.06.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

6. ožujka 2023.