

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Rytmonorm 150 mg filmom obložene tablete

Rytmonorm 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta Rytmonorm 150 mg sadrži 150 mg propafenonklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži do 10 mg natrija.

Jedna filmom obložena tableta Rytmonorm 300 mg sadrži 300 mg propafenonklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži do 20 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Bijele do gotovo bijele, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutim "150" (Rytmonorm 150 mg) ili "300" (Rytmonorm 300 mg) na jednoj strani, a na drugoj strani bez oznaka.

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

Preporuča se liječenje Rytmonormom započeti u bolnici, od strane liječnika s iskustvom u liječenju aritmija.

Individualnu dozu održavanja potrebno je odrediti u uvjetima kardiološkog nadzora, uključujući praćenje elektrokardiograma (EKG) i ponovljene kontrole krvnog tlaka (faza titracije). Ako dođe do produljenja QRS intervala za više od 20% ili se javi AV blok 2. ili 3. stupnja, dozu treba smanjiti ili prekinuti liječenje sve dok se EKG ne vrati na normalne vrijednosti.

Odrasli

U razdoblju titracije doze te za terapiju održavanja u bolesnika tjelesne težine oko 70 kg, preporuča se dnevna doza od 450 mg (150 mg tri puta dnevno), što se u razmaku od najmanje 3 dana može povećati do 600 mg (300 mg dva puta dnevno) propafenonklorida. Ponekad može biti potrebno povećati dnevnu dozu na maksimalno 900 mg (300 mg tri puta dnevno) propafenonklorida. Dnevnu dozu potrebno je odgovarajuće smanjiti za bolesnike manje tjelesne težine. Doza se ne smije pokušati

povećavati sve dok ne prođu 3 do 4 dana liječenja.

Pedijatrijska populacija

Rytmonorm se može davati djeci tjelesne težine iznad 45 kg.

Dokazano je da, odgovarajuća prosječna dnevna doza u fazi titracije i u fazi održavanja doze, u djece iznosi 10-20 mg propafenonklorida po kilogramu tjelesne težine, podijeljeno u 3 do 4 doze. Doza se ne smije povećavati sve dok ne prođu 3 do 4 dana liječenja. Individualnu dozu održavanja potrebno je odrediti u uvjetima kardiološkog nadzora, uključujući praćenje elektrokardiograma (EKG) i ponovljene kontrole krvnog tlaka (faza titracije).

U djece manje tjelesne težine potrebno je razmotriti drugi farmaceutski oblik i/ili put primjene propafenona.

Pri određivanju doze potreban je nadzor liječnika ili kardiologa.

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 lijeka nakon uobičajenih terapijskih doza. Ipak, ovim se bolesnicima doza propafenonklorida može titrirati uz praćenje EKG-a i uz klinički nadzor.

Način primjene

Kroz usta. Zbog gorkog okusa i površinskog anestetskog djelovanja propafenona, tablete je potrebno progutati cijele (bez žvakanja) s tekućinom.

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 aatriju, 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
- miastenija gravis
- istodobno liječenje ritonaviro (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 atrijske, 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 bolešću 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 koristiti s oprezom kod bolesnika s opstrukcijom dišnih puteva, npr. s astmom.

S obzirom da sadrže veliku količinu djelatne tvari, filmom obložene tablete propafenonklorida od 150 mg i 300 mg nisu prikladne za primjenu u djece lakše od 45 kg (vidjeti dio 4.2).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 anestetikima (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 ≥1/10	Često ≥1/100, <1/10	Manje često ≥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, poremećaj 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			vrtočlavica	
Srčani poremećaji	poremećaji srčanog provođenja ³ , palpitacije	sinusna bradikardija, bradikardija, tahikardija, undulacija atrijske	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 egzantematозна pustuloza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog				sindrom sličan lupusu

tkiva				
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 vrtoglavicu.

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 ventikularna 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 kompleksa, potiskivanja automatike sinusnog čvora, AV bloka, ventrikularne tahikardije, undulacije, ventrikularne fibrilacije 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 arest.

Liječenje

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.

Pokušaji eliminacije hemoperfuzijom su ograničene djelotvornosti.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na srce; Antiaritmiци skupine IC.
ATK oznaka: C01BC03

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Propafenon je antiaritmik skupine I.C.

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

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

Propafenon posjeduje umjerenu beta-simpatolitičku aktivnost bez kliničkog značaja. Ipak, postoji mogućnost da visoke dnevne doze (900 – 1200 mg) potaknu simpatolitičko (anti-adrenergičko) 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 bitnoj 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. Vršne koncentracije u plazmi se postižu 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 24 h 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-hidroksi propafenon 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 antiaritmjsko djelovanje je, u pojedinačnim slučajevima, zabilježeno čak 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 propafenonklorida je jednako u svih bolesnika bez obzira na metabolički status (spori ili ekstenzivni metabolizatori).

Linearnost/nelinearnost

U ekstenzivnih metabolizatora saturabilni put hidrosilacije (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 neznačajno različita u odnosu na zdrave mlade ispitanike. Izloženost 5-hidroksi propafenonu 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 u 47 djece u dobi od 1 dana do 10,3 godina (medijan 2,2 mjeseca) bile su 45% više u 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

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
hipromeloza
karmelozanatrij, umrežena
voda, pročišćena
makrogol 400
makrogol 6000
titanijev dioksid (E171)
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

50 (5 x 10) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/Al), u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rytmonorm 150 mg filmom obložene tablete: HR-H-869129052
Rytmonorm 300 mg filmom obložene tablete: HR-H-361093310

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.