

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rytmonorm 150 mg filmsko obložene tablete
Rytmonorm 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rytmonorm 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg propafenonijevega klorida, kar ustreza 135,5 mg propafenona.

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij.

Rytmonorm 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg propafenonijevega klorida, kar ustreza 271,0 mg propafenona.

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rytmonorm 150 mg filmsko obložene tablete: belkaste tablete, ki so izbočene na obeh straneh, z vtisnjenim »150« na eni strani tablete.

Rytmonorm 300 mg filmsko obložene tablete: belkaste tablete, ki so izbočene na obeh straneh, z vtisnjenim »300« na eni strani tablete.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Simptomatske supraventrikularne tahiaritmije, ki zahtevajo zdravljenje, npr. nodalna tahikardija, supraventrikularna tahikardija pri bolnikih s Wolff-Parkinson-Whitovim sindromom (WPW sindrom), paroksizmalna atrijska fibrilacija.
- Huda simptomatska ventrikularna tahiaritmija, če zdravnik oceni, da ogroža življenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki z ventrikularnimi aritmijami potrebujejo na začetku zdravljenja s propafenonom skrben kardiološki nadzor. Tem bolnikom bi zdravilo smeli začeti dajati le, če je na voljo kardiološka oprema za nujne primere in če obstaja možnost nadzora. Med zdravljenjem so potrebne redne kontrole (npr. standardni EKG vsak mesec, holterska monitorizacija na 3 mesece, obremenitveni EKG, če je primerno).

Če se pojavijo spremembe EKG (npr. podaljšanje kompleksa QRS ali dobe QT za več kot 25 %, podaljšanje dobe PR za več kot 50 % ali podaljšanje dobe QT na več kot 500 ms) ali se zveča incidenca ali izrazitost srčnih aritmij, se je treba odločiti, ali naj se zdravljenje nadaljuje.

Odmerjanje je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika. Priporočljivi so naslednji odmerki:

Odrasli

Pri bolnikih, ki tehtajo okrog 70 kg, je med obdobjem titriranja in za vzdrževalno zdravljenje priporočen dnevni odmerek od 450 do 600 mg propafenonijskega klorida, in sicer 3-krat dnevno 150 mg propafenonijskega klorida (kar ustreza 450 mg propafenonijskega klorida na dan) do 2-krat dnevno 300 mg propafenonijskega klorida (kar ustreza 600 mg propafenonijskega klorida na dan).

Občasno utegne biti potrebno zvečanje dnevnega odmerka na 3-krat 300 mg propafenonijskega klorida dnevno (kar ustreza 900 mg propafenonijskega klorida na dan).

Pri bolnikih z manjšo telesno maso je treba dnevne odmerke ustrezno zmanjšati.

Odmerkov se ne sme zvečati prej kot po 3 do 4 dneh zdravljenja.

Individualni vzdrževalni odmerek je treba določiti pod kardiološkim nadzorom, vključno s spremljanjem EKG in večkratnim kontroliranjem krvnega tlaka (titracijska faza). Pri pomembnem razširjenju kompleksa QRS in pri AV-bloku II. in III. stopnje je treba odmerjanje zmanjšati.

Starostniki

Pri tej skupini bolnikov niso opazili razlik v varnosti in učinkovitosti, vseeno pa ni možno izključiti večje občutljivosti pri nekaterih starostnikih. Zato je potrebno te bolnike skrbno spremljati. Enako velja za vzdrževalno zdravljenje. Zvečanje odmerka, ki je morda potrebno, se sme opraviti šele po 5 do 8 dneh zdravljenja.

Pediatrična populacija

Zdravilo Rytmonorm 150 mg filmsko obložene tablete in Rytmonorm 300 mg filmsko obložene tablete nista namenjeni za uporabo pri otrocih.

Okvara jeter in/ali ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in/ali ledvic se lahko po standardnih terapevtskih odmerkih pojavi kopičenje zdravila. Kljub temu je mogoče ob spremljanju EKG in kliničnem nadzoru zdravilo Rytmonorm titrirati tudi pri bolnikih s takšnimi boleznimi. Pri odmerjanju je potrebna previdnost in po potrebi prilagoditi odmerke.

Trajanje uporabe

Trajanje zdravljenja mora določiti lečeči zdravnik.

Opomba:

Pri predpisovanju propafenona je treba upoštevati, da ni nobenih dokazov, da antiaritmično zdravljenje z antiaritmiki skupine I izboljša preživetje.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Rytmonorm se lahko jemlje pred, med ali po jedi (glejte poglavje 5.2). Propafenon je grenkega okusa in ima površinsko anestetičen učinek, zato se priporoča, da se filmsko obložene tablete pogoltne cele, brez žvečenja, z ustrezno količino tekočine (npr. 1 kozarec vode) po obrokih.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,

- znan sindrom Brugada (glejte poglavje 4.4),
- miokardni infarkt v zadnjih 3 mesecih,
- signifikantna strukturna bolezen srca, kot so:
 - nekontrolirano poslabšano delovanje srca (iztisni delež levega prekata manj kot 35 %),
 - kardiogeni šok (razen če je ta posledica aritmije),
 - huda simptomatska bradikardija,
 - izrazite prevodne motnje (npr. sinoatrijski blok oz. atrioventrikularni bloki II. in III. stopnje, kračni blok (brez vstavljenega srčnega spodbujevalnika)),
 - huda hipotenzija,
 - manifestno srčno popuščanje,
- očitno neravnovesje elektrolitov (npr. motnje presnove kalija),
- huda obstruktivna bolezen dihal,
- miastenija gravis
- sočasno zdravljenje z ritonavirjem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Propafenon lahko, tako kot drugi antiaritmiki, povzroči proaritmične učinke, npr. lahko povzroči nove ali poslabša prej obstoječe aritmije (glejte poglavje 4.8). Bolnika je potrebno klinično in elektrokardiografsko spremljati, tako pred začetkom zdravljenja, kot tudi med samim zdravljenjem. Iz odgovora na propafenon se vidi, če je upravičeno nadaljnje zdravljenje.

Zdravljenje s propafenonijevim kloridom lahko vpliva na prag stimulacije in prag zaznavanja umetnih srčnih spodbujevalnikov. Zato je treba preveriti delovanje spodbujevalnika in ga po potrebi reprogramirati.

Sindrom Brugada je lahko nemaskiran ali pa se EKG spremembe, ki so značilne za sindrom Brugada, pokažejo šele po izpostavljenosti propafenonu in sicer pri bolnikih, ki so bili prej asimptomatski nosilci sindroma Brugada. Po uvedbi zdravljenja s propafenonom je potrebno narediti EKG, da se izključijo morebitne spremembe, ki so značilne za sindrom Brugada.

Pri zdravljenju paroksizmalne atrijske fibrilacije se lahko pri prehodu atrijske fibrilacije v atrijsko undulacijo pojavi prevajanje v prekate 2:1 ali prevajanje v prekate 1:1; (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri drugih antiaritmikih iz skupine IC se lahko bolnikom z izrazito strukturno boleznijo srca med zdravljenjem s propafenonijevim kloridom pojavijo hudi neželeni učinki, zato ti bolniki ne smejo jemati zdravila Rytmonorm (glejte poglavje 4.3).

Propafenonijev klorid je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno obstrukcijo dihalnih poti (npr. astma).

Zaradi antagonističnega učinka na adrenergičnih receptorjih beta je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov z astmo.

Pomožna snov:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med sočasno uporabo propafenonijevega klorida in zdravil z lokalnim anestetičnim delovanjem (npr. pri vstavitvi spodbujevalnika, operaciji ali zobozdravstvenih posegih) ali drugih zdravil, ki zmanjšajo srčno frekvenco in/ali krčljivost miokarda (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev, triciklični antidepresivi), je treba upoštevati možnost za pojav neželenih učinkov propafenonijevega klorida.

Poleg tega so med zdravljenjem s propafenonijevim kloridom opisana zvečanja koncentracije propranolola, metoprolola, dezipramina, ciklosporina, teofilina in digoksina v plazmi. To lahko

stopnjuje učinek omenjenih zdravil. Če se pojavijo simptomi prevelikega odmerjanja, je treba izmeriti koncentracijo zdravila v plazmi in odmerek zmanjšati, kot je primerno.

Med jemanjem cimetidina, kinidina, ketokonazola, eritromicina (zdravil, ki zavirajo izoencime CYP2D6, CYP1A2 in CYP3A4 citokroma P450) oz. pitjem grenivkinega soka sočasno s propafenonijevim kloridom se lahko delovanje propafenonijevega klorida poveča (zaradi zvečanja njegove koncentracije v plazmi). V tem primeru je potrebno bolnika redno spremljati in po potrebi prilagoditi odmerek.

Med sočasno uporabo propafenona in lidokaina niso opazili pomembnih sprememb v farmakokinetiki teh dveh zdravil. Vendar pa sočasna uporaba teh zdravil lahko poveča tveganje za neželene učinke lidokaina na centralni živčni sistem.

Med sočasno uporabo propafenonijevega klorida in zdravil, ki se presnavljajo z izoencimom CYP2D6 (takšno je npr. venlafaksin), se lahko zveča koncentracija teh zdravil v plazmi.

Sočasna uporaba propafenonijevega klorida in fenobarbitala oz. rifampicina lahko zmanjša antiaritmični učinek propafenonijevega klorida. To je posledica zmanjšanja koncentracije propafenonijevega klorida v plazmi. Pri sočasni uporabi teh zdravil je potrebno skrbno spremljati odgovor bolnika na propafenon.

Znano je, da fenobarbital inducira izoencim CYP3A4. Med sočasno kronično uporabo fenobarbitala je treba nadzirati zdravljenje s propafenonijevim kloridom.

Sočasno dajanje amiodarona in propafenonijevega klorida lahko vpliva na prevajanje in repolarizacijo v srcu in povzroči motnje, s katerimi je povezana nevarnost proaritmičnih učinkov. Potrebna utegne biti prilagoditev odmerka obeh zdravil glede na terapevtski učinek.

Med sočasno uporabo propafenonijevega klorida in fluoksetina pri bolnikih z izdatnim presnavljanjem se C_{\max} S-propafenona (levosučnega enantiomera) poveča za 39 % in njegova AUC za 50 %, C_{\max} R-propafenona (desnosučnega enantiomera) pa za 71 % in njegova AUC za 50 %. Če je propafenonijev klorid uporabljen sočasno s paroksetinom, se lahko zveča koncentracija propafenonijevega klorida v plazmi. Za doseganje želenega terapevtskega učinka lahko zadoščajo že manjši odmerki propafenonijevega klorida.

Pri bolnikih, ki sočasno s propafenonijevim kloridom dobivajo peroralne antikoagulate (npr. fenprokumon, varfarin), je priporočljivo natančno nadziranje koagulacijskega stanja, ker propafenonijev klorid lahko zveča plazemske koncentracije teh zdravil in zaradi tega lahko pride do podaljšanega protrombinskega časa. Odmerke teh zdravil je treba zmanjšati po potrebi, če se opazi znake prevelikega odmerjanja.

Zaradi možnosti povečane plazemske koncentracije je zdravilo Rytmonorm kontraindicirano pri sočasnem jemanju ritonavirja (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Ni znano, ali je obseg interakcij pri pediatrični skupini bolnikov podoben kot pri odraslih.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Izkušnje z uporabo zdravila Rytmonorm pri nosečnicah in doječih ženskah so nezadostne. Propafenon naj se uporablja med nosečnostjo le v primeru, da morebitne koristi zdravljenja upravičujejo možno tveganje za zarodek.

Propafenon prehaja skozi placento. Koncentracija propafenona v popkovini je 30 % koncentracije v krvi matere.

Dojenje

Izločanje propafenona v materino mleko ni raziskano. Omejeni podatki nakazujejo, da se propafenon lahko izloča v materino mleko. Zato ga je v času dojenja potrebno uporabljati s previdnostjo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rytmonorm lahko zaradi zamegljenega vida, omotice, utrujenosti in ortostatske hipotenzije vpliva na sposobnost vožnje in upravljanje strojev, tudi če je uporabljeno, kot je predpisano. To še posebno velja na začetku zdravljenja, po zvečanju odmerka ali po prehodu na drugo zdravilo, pa tudi po sočasnem pitju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši in zelo pogosti neželeni učinki, ki so povezani z zdravljenjem s propafenonom, so omotica, motnje v prevajanju v srcu in palpitacije.

Tabelarni pregled neželenih učinkov iz kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ do $1/10$

Občasni: $\geq 1/1.000$ do $1/100$

Redki: $\geq 1/10.000$ do $1/1.000$

Zelo redki: $< 1/10.000$

Neznana: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	trombocitopenija
	neznana pogostnost	agranulocitoza, levkopenija, granulocitopenija
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	preobčutljivost, ki se lahko izraža s holestazo, krvno diskrazijo in izpuščaji
Presnovne in prehranske motnje	občasni	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost, motnje spanja
	občasni	nočne more
	neznana pogostnost	duševna zmedenost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	omotica brez vrtoglavice
	pogosti	glavobol, izguba okusa
	občasni	sinkopa, ataksija, parestezije
	neznana	konvulzije, ekstrapiramidalni simptomi, nemirnost

	pogostnost	
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid
Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta	občasni	vrtočlavinica
Srčne bolezni	zelo pogosti	motnje v srčnem prevajanju (vključno s sinoatrijskim, atrioventrikularnim ali intraventrikularnim blokom), palpitacije
	pogosti	sinusna bradikardija, bradikardija, tahikardija, plapolanje atrijskih
	občasni	ventrikularna tahikardija, aritmija (propafenon je lahko povezan s proaritmičnimi učinki, ki se kažejo s povečanjem srčne frekvence (tahikardija) ali fibrilacijo ventriklov). Nekatere od teh aritmij lahko ogrožajo življenje in lahko zahtevajo oživljanje za preprečitev možnega smrtnega izida.
	neznana pogostnost	ventrikularna fibrilacija, srčna odpoved (lahko se pojavi poslabšanje prej obstoječega srčnega popuščanja), zmanjšanje srčne frekvence
Žilne bolezni	občasni	hipotenzija
	neznana pogostnost	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	pogosti	bolečina v trebuhu, bruhanje, slabost, driska, zaprtje, suha usta
	občasni	napetost trebuha, napenjanje
	neznana pogostnost	bruhanje, prebavne motnje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	nenormalna jetrna funkcija (to vključuje nenormalne teste jetrne funkcije, kot so povišani aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, gama-glutamilttransferaza in alkalna fosfataza v krvi)
	neznana pogostnost	poškodbe jetrnih celic, holestaza, hepatitis, zlatenica
Bolezni kože in podkožja	občasni	urtikarija, srbenje, izpuščaji, eritem
	neznana pogostnost	akutna generalizirana eksantematozna pustuloza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	neznana pogostnost	sindrom, podoben eritematoznemu lupusu
Motnje reprodukcije in	občasni	erektilna disfunkcija

dojk	neznana pogostnost	zmanjšanje števila semenčic*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	bolečina v prsih, astenija, slabo počutje, povišana telesna temperatura

*zmanjšanje števila semenčic je reverzibilno po prekinitvi jemanja propafenona

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

- Kardialni simptomi
 Toksični učinki propafenonijevega klorida na miokard se kažejo kot motnje nastajanja impulzov, prevodne motnje, npr. podaljšanje PQ, razširitev QRS, zavrtje avtomatizma sinusnega vozla, AV blok, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija in srčni zastoj. Zmanjšanje krčljivosti (negativni inotropni učinek) lahko povzroči hipotenzijo, ki lahko v hudih primerih vodi v kardiogeni šok.
- Nekardialni znaki in simptomi
 Pri prevelikem odmerjanju so poročali o metabolni acidozi, glavobolu, omotici, zamegljenem vidu, parestezijah, tremorju, navzei, zaprtju, suhih ustih in konvulzijah. Poročali so tudi o smrtnih primerih.
 V primerih hude zastrupitve se lahko pojavijo klonično-tonične konvulzije, parestezije, somnolentnost, koma in zastoj dihanja.

Zdravljenje

Poleg splošnih nujnih ukrepov je treba v okolju za intenzivno nego nadzirati bolnikove vitalne parametre in jih korigirati, kot je ustrezno.

Defibrilacija, kot tudi infuzija dopamina in izoproterenola, so bili učinkoviti za nadzor ritma in krvnega pritiska. Konvulzije so bile obvladane z intravenskim diazepamom.

Lahko so potrebni splošni podporni ukrepi, kot je mehanska pomoč dihanja in zunanja masaža srca.

Specifični ukrepi:

- Bradikardija:
 Zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravila; atropin, če je primerno.
- SA blok ali AV blok 2. ali 3. stopnje:

- atropin
- orciprenalin
- zdravljenje s spodbujevalnikom, če je primerno

- Intraventrikularni blok (kračni blok): Zmanjšanje odmerka ali prekinitvev zdravila. Če je potrebno, elektrokonverzija, ker za zdaj ni znanega varnega antidota za kračni blok, izzvan z antiaritmiki skupine I. Če elektrostimulacija ne pride v poštev, si je treba prizadevati za skrajšanje kompleksa QRS z uporabo velikih odmerkov orciprenalina.

- Srčno popuščanje, ki ga spremlja padec krvnega tlaka:
 - prekinitvev zdravljenja
 - kardiotonični glikozidi
 V primeru pljučnega edema veliki odmerki nitroglicerina, diuretiki, če je potrebno, kateholamini (npr. adrenalin in/ali dopamin in dobutamin).

- Ukrepi v primerih akutnega prevelikega odmerjanja (npr. poskus samomora):
 - V primeru hude hipotenzije in bradikardije (bolnik je praviloma nezavesten): Atropin od 0,5 do 1 mg i.v., adrenalin od 0,5 do 1 mg i.v. ali, če je potrebno, adrenalin v stalni kapalni infuziji. Hitrost infundiranja je odvisna od kliničnega odziva.
 - V primeru cerebralnih konvulzij: Intravenski diazepam. Ohraniti je treba prehodnost dihalnih poti. Intubacija, če je potrebno, in kontrolirana respiracija (z relaksacijo, npr. 2 – 6 mg pankuronija).

- Cirkulacijski zastoj zaradi asistolije ali ventrikularne fibrilacije:
 - Temeljni ukrepi reanimacije (pravilo ABC): Sprostitev dihalnih poti in/ali intubacija. Dihanje, zvečanje dotoka kisika, če je mogoče. Obtočila, tj. masaža srca (več ur, če je potrebno!).
 - Adrenalin od 0,5 do 1 mg i.v. ali 1,5 mg razredčenega v 10 ml fiziološke raztopine po endotrahealnem tubusu. Ponavljajte, kot je potrebno glede na klinični odziv.
 - 8,4 % natrijev bikarbonat, uvodoma 1 ml/kg i.v., ponovite po 15 minutah. V primeru ventrikularne fibrilacije defibrilirajte. Če na zdravljenje ni odziva, ponovite po aplikaciji od 5 do 15 mmol raztopine kalijevega klorida intravensko.
 - Infuzija z dodanimi kateholamini (adrenalin in/ali dopamin/dobutamin).
 - Če je potrebno, infuzija koncentrirane raztopine natrijevega klorida (80 – 100 mmol), dokler koncentracija natrija v serumu ne doseže 145 – 150 mmol/l.

- Izpiranje želodca

- Deksametazon 25 – 50 mg i.v.

- 40 % raztopina sorbitola v odmerku 1 ml/kg telesne mase i.v.

- Spodbujevalnik

Simptomatski ukrepi v intenzivni negi

Poskusi za odstranitev s hemoperfuzijo so le omejeno učinkoviti.

Zaradi velike vezave na beljakovine (> 95 %) in velikega volumna distribucije hemodializa ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiaritmiki skupine IC. Oznaka ATC: C01BC03

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Propafenonijev klorid je antiaritmična učinkovina, ki stabilizira membrane in zavira natrijeve kanalčke (skupina IC po Vaughan Williamsu).

Deluje tudi kot zaviralec beta-receptorjev (skupina II po Vaughan Williamsu).

Propafenonijev klorid zmanjša hitrost dviga akcijskega potenciala in tako upočasni prevajanje impulzov (negativen dromotropni učinek).

Refraktarna perioda v atrijih, AV vozlu in ventriklih se podaljša.

Propafenonijev klorid podaljša refraktarno periodo akcesornih poti pri bolnikih z Wolff-Parkinson-Whitovim sindromom (sindrom WPW).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Propafenon je racemna zmes S- in R-propafenona.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju propafenonijev klorid največjo koncentracijo v plazmi doseže po 2 do 3 urah (t_{max}). Propafenon je podvržen obsežni pre-sistemi biotransformaciji (učinek prvega prehoda skozi jetra, CYP2D6) pri čemer pride do nasičenja in zaradi česar je absolutna biološka razpoložljivost odvisna od odmerka in farmacevtske oblike. Čeprav je v študiji z enkratnim odmerjanjem hrana povečala plazemske koncentracije in biološko razpoložljivost, se pri večkratnem odmerjanju propafenona pri zdravih ljudeh biološka razpoložljivost ni bistveno spremenila.

Porazdelitev

Propafenon se hitro porazdeli. Volumen porazdelitve v stanju ravnovesja je 1,9 do 3,0 l/kg. Stopnja vezave propafenona na plazemske proteine je odvisna od koncentracije in pade od 97,3 % pri 0,25 µg/ml na 81,3 % pri 100 µg/ml. Ravnotežno stanje je doseženo po 3 do 4 dneh uporabe, tako da je priporočena shema odmerjanja propafenonijskega klorida po peroralni poti enaka, ne glede na metabolični status, za vse bolnike (bolniki s počasno presnovo in bolniki s hitro presnovo). Terapevtske koncentracije v plazmi so od 100 do 1500 ng/ml.

Biotransformacija

Za presnovo propafenonijskega klorida ločimo dve genetsko pogojeni skupini. Več kot 90 % bolnikov propafenonijev klorid presnavljajo hitro in "močno" z eliminacijskim razpolovnim časom 2 – 10 ur (dobri presnavljalci). Ti bolniki presnavljajo propafenonijev klorid do 2 aktivnih presnovkov: 5-hidroksi-propafenon (norpropafenon) nastane s pomočjo CYP 3A4 in CYP 1A2. Manj kot 10 % bolnikov propafenonijev klorid slabo presnavlja in aktivni presnovek 5-hidroksi-propafenon ne nastane ali pa ga nastane minimalno (slabi presnavljalci).

Izločanje

Ocenjeni eliminacijski razpolovni čas je od 2 do 10 ur pri dobrih presnavljalcih in od 10 do 32 ur pri slabih presnavljalcih. Očistek propafenona je 0,67 do 0,81 l/h/kg.

Linearnost/nelinearnost

Pri dobrih presnavljalcih je zaradi saturabilne stopnje hidroksilacije (CYP 2D6) nelinearna farmakokinetika, pri slabih presnavljalcih pa linearna.

Starostniki

Izpostavljenost propafenonu pri starostnikih z normalnim delovanjem ledvic je bila zelo različna in se ni pomembno razlikovala od izpostavljenosti pri mladih bolnikih. Izpostavljenost 5-hidroksi-propafenonu je bila podobna, izpostavljenost propafenonijskim glukuronidom pa je bila podvojena.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je bila izpostavljenost propafenonu in 5-hidroksipropafenonu podobna kot pri zdravih prostovoljcih, medtem ko so opazili kopičenje glukuronidnih presnovkov.

Okvara jeter

Propafenon kaže povečano peroralno biološko razpoložljivost in razpolovni čas pri bolnikih z okvaro jeter.

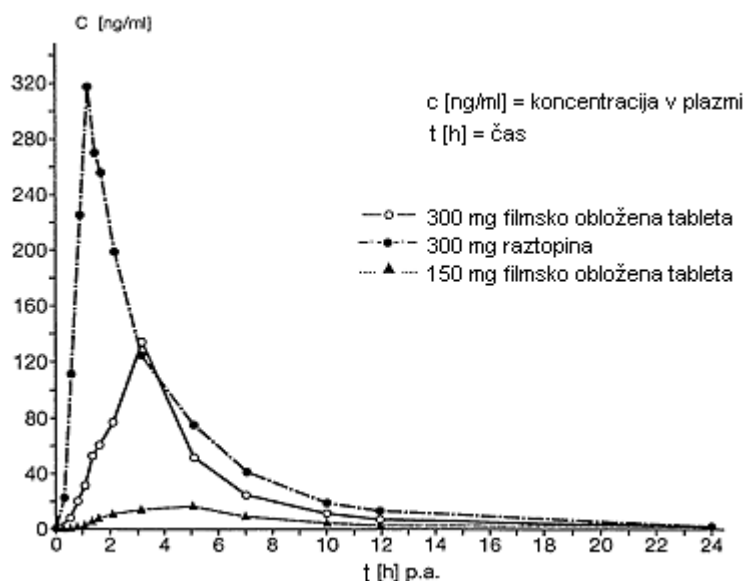
Biološka uporabnost

Študija, v kateri so leta 1981 primerjali biološko uporabnost po uporabi filmsko obloženih tablet Rytmonorm 150 mg in filmsko obloženih tablet Rytmonorm 300 mg s tisto po uporabi raztopine s 300 mg propafenonijskega klorida pri 8 zdravih preiskovancih, je dala rezultate, prikazane na sliki 1. Razlike v relativni biološki uporabnosti so posledica specifičnih fizikalno-kemičnih lastnosti in saturacijske kinetike učinkovine.

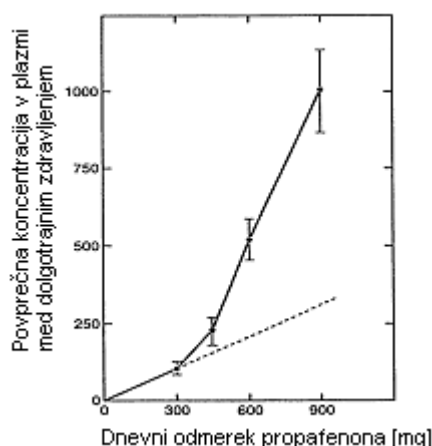
Slika 2 prikazuje povprečno koncentracijo v plazmi pri bolnikih, ki so med dolgoročnim terapevtskim režimom dobivali odmerke od 2 x 150 mg do 3 x 300 mg.

	testno zdravilo – 150-mg filmsko obložene tablete	testno zdravilo – 300-mg filmsko obložene tablete	primerjava raztopina s 300 mg
največja koncentracija v plazmi (C_{max}) *:	18,08 [ng/ml] (7,7–52,1)	87,1 [ng/ml] (14,4–425,7)	300,6 [ng/ml] (128,1–586,4)
čas največje koncentracije v plazmi (t_{max}) **::	3,0 [h] (1,5–3,0)	3,0 [h] (1,5–3,0)	1,0 [h] (0,8–1,5)
površina pod krivuljo koncentracije po času (AUC)*.	87,83 [ng/ml] (29,4–221,8)	391,4 [ng/ml] (95,9–1434,9)	1001,4 [ng/ml] (447,1–1660,2)

Vrednosti so navedene kot geometrijske sredine* ali mediane** in razponi ().



Slika 1: Povprečni časovni poteki koncentracije v plazmi (prikazano kot propafenonijski klorid) po uporabi 1 tablete zdravila Rytmonorm 150 mg filmsko obložene tablete, 1 tablete zdravila Rytmonorm 300 mg filmsko obložene tablete oz. raztopine s 300 mg propafenonijskega klorida, n = 8.



Slika 2: Razmerje med dnevnim odmerkom in povprečno koncentracijo v plazmi med dolgotrajnim zdravljenjem. V primeru linearne kinetike bi morale ustrezne vrednosti ležati na črtkasti črti. Pike in črte prikazujejo aritmetično srednjo vrednost in njeno standardno deviacijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

a) Toksičnost ponavljajočih odmerkov

V študijah subkronične/kronične toksičnosti so po intravenski uporabi opazili sporadično, reverzibilno okvaro spermatogeneze pri opicah (od 2 mg/kg/dan), kuncih (od 0,5 mg/kg/dan) in psih (pri 5 mg/kg/dan), ne pa tudi pri podganah. V nekaterih primerih je bilo ugotovljeno reverzibilno zmanjšanje števila semenčic pri moških.

b) Mutagenost in kancerogenost

Mutagenost propafenoniјеvega klorida so preizkusili v različnih študijah *in vivo* in *in vitro*. Pomembnih znakov mutagenosti niso odkrili.

Dolgoročne študije na podganah in miših niso pokazale znakov potencialne tumorigenosti po propafenoniјevem kloridu.

c) Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije na podganah sicer niso pokazale znakov okvarjene spermatogeneze, vendar so to opazili pri različnih drugih vrstah. V posameznih primerih so reverzibilno zmanjšanje števila semenčic opazili tudi pri moških. Embriofetalno toksičnost so opazili pri podganah in kuncih; raven brez neželenih učinkov ("no-adverse-effect-level") po peroralni uporabi je bila pri bolj občutljivih vrstah 15 mg/kg/dan. V odmernem območju, toksičnem za samice-matere, se je zvečala umrljivost novorojenih mladičev. Potencialni dolgoročni učinki pred- in ponatalne izpostavljenosti pri človeku niso raziskani.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E 460)

premreženi natrijev karmelozat

predgeliran škrob

hipromeloza (E 464)

magnezijev stearat (E 470b)

prečiščena voda

Obloga tablete:
makrogol 400
makrogol 6000
hipromeloza (E 464)
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC s prekrivno folijo iz aluminija.
Pakiranje: škatla s 50 tabletami (5 x 10 tablet v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/01385/001-002

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. januar 1994
Datum zadnjega podaljšanja 26. januar 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 11. 2022