

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Propafenonijev klorid Orion 150 mg filmsko obložene tablete  
Propafenonijev klorid Orion 300 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Propafenonijev klorid Orion 150 mg filmsko obložene tablete*  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg propafenonijskega klorida.

*Propafenonijev klorid Orion 300 mg filmsko obložene tablete*  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg propafenonijskega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

### 150 mg tablete:

Bele, okrogle tablete, ki so izbočene na obeh straneh, s premerom 9,14 mm, z vtisnjeno oznako »ORN37« na eni strani in zarezo na drugi strani tablete.

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

### 300 mg tablete:

Bele, okrogle tablete, ki so izbočene na obeh straneh, s premerom 11,18 mm, z vtisnjeno oznako »ORN39« na eni strani in zarezo na drugi strani tablete.

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

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje ponovitve dokumentirane simptomatske in inkapacitivne ventrikularne aritmije v odsotnosti potrjene disfunkcije levega prekata in/ali dokazane koronarne žilne bolezni.

Preprečevanje ponovitve dokumentirane supraventrikularne tahikardije, kadar je bila ugotovljena določena potreba po zdravljenju in v odsotnosti potrjene disfunkcije levega prekata.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočljivo je, da se zdravljenje s propafenonijskim kloridom po potrebi uvede v bolnišnici pod nadzorom specialistov interne medicine, kardiologov ali pediatričnih kardiologov. Vzdrževalni odmerek za posameznika je treba določiti pod nadzorom kardiologa, vključno s spremljanjem EKG in krvnega tlaka. Če je kompleks QRS podaljšan za več kot 20 % ali bolnik razvije atrioventrikularni blok II. ali III. stopnje, je treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti, dokler EKG ni znova v mejah normale.

#### *Odrasli:*

Na začetku bolnik prejema odmerek 150 mg trikrat na dan s povečanjem odmerka v intervalu vsaj tri do štiri dni na 300 mg dvakrat na dan, po potrebi pa do maksimalnega odmerka 300 mg trikrat na dan.

Pri bolnikih s strukturnimi boleznimi miokarda (kardiomiopatije) bo koristnejše počasnejše titriranje odmerka v intervalu pet do osem dni.

Tablete je treba pogoltniti cele s tekočino po obroku. Pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 70 kg, je priporočljivo zmanjšati celotni dnevni odmerek.

#### *Starejši:*

Na začetku bolnik prejema odmerek 150 mg trikrat na dan s povečanjem odmerka v intervalu vsaj pet do osem dni na 300 mg dvakrat na dan, po potrebi pa do maksimalnega odmerka 300 mg trikrat na dan. Med zdravljenjem so opazili višje plazemske koncentracije propafenonijskega klorida. Starejši bolniki se lahko zato odzovejo tudi na manjši odmerek. Med zdravljenjem je treba redno spremljati plazemske koncentracije propafenonijskega klorida.

#### *Pediatrična populacija:*

Ustrezne farmacevtske oblike propafenonijskega klorida za otroke ni na voljo. Ni izkušenj pri otrocih.

#### *Odmerjanje pri zmanjšanem delovanju jeter:*

Propafenonijski klorid se izdatno presnavlja prek nasičene jetrne oksidaze. Glede na zvišano biološko uporabnost in razpolovni čas izločanja propafenonijskega klorida bo morda treba zmanjšati priporočeni odmerek. Med zdravljenjem je treba redno spremljati plazemske koncentracije propafenonijskega klorida.

#### *Odmerjanje pri zmanjšanem delovanju ledvic:*

Čeprav okvara ledvic ne vpliva na izločanje propafenonijskega klorida in njegovega glavnega presnovka, je treba propafenonijski klorid uporabljati previdno. Med zdravljenjem je treba redno spremljati plazemske koncentracije propafenonijskega klorida.

#### *Nadzor EKG in holterjeva monitorizacija ("HOLTER monitoring"):*

Na začetku zdravljenja s propafenonom je treba bolnike z ventrikularno aritmijo skrbno srčno-žilno spremljati. Zdravljenje je dovoljeno začeti samo, če so na voljo prostori za spremljanje in oprema za oživljanje. Med zdravljenjem morajo vsi biti bolniki pod rednim spremljanjem (npr. z izvajanjem standardnega 12-kanalnega EKG-ja enkrat na mesec, holterjeve monitorizacije enkrat na tri mesece in po potrebi obremenitvenega EKG-ja).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pri miokardnem infarktu (akutnem ali preteklem), razen v primeru, da lahko pride do ventrikularne tahikardije.
- Pri bolnikih v 3 mesecih po akutnem miokardnem infarktu in bolnikih z LVEF (iztisni delež levega prekata) < 35 %, razen če ima bolnik življenjsko nevarno ventrikularno aritmijo.
- Pri srčnem popuščanju, ne glede na vrsto aritmije.
- Pri simptomatski bradikardiji (prim.: sinusna disfunkcija ali bolezen sinusnega vozla, razen če imajo bolniki ustrezno spodbujan srčni ritem).
- Pri popolnem kračnem bloku, bifascikularnem bloku, atrioventrikularnem bloku II. in III. stopnje, razen če imajo bolniki ustrezno spodbujan srčni ritem.
- Pri hudi hipotenziji.
- Pri cirozi.
- V kombinaciji z določenimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki se uporabljajo za zdravljenje srčnega popuščanja (karvedilol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol) (glejte poglavje 4.5).
- V kombinaciji z antiaritmičnimi zdravili (amiodaron, dizopiramid kvinidin, sotalol) (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Posebna opozorila

Drugi antiaritmiki skupine IC so bili preskušani v dvojno slepem, randomiziranem, multicentričnem preskušanju (CAST) pri bolnikih z nesimptomatsko življenjsko nenevarno ventrikularno aritmijo, ki so miokardni infarkt doživeli pred več kot 6 dnevi in manj kot 2 letoma. Pojavnost umrljivosti in nenevarnih srčnih zastojev pri drugih antiaritmikih v skupini IC je bila višja kot so jo opazili v skupini, ki je prejela placebo.

Kot pri drugih antiaritmikih v skupini I, ni nadzorovanih preskušanj, ki bi dokazovala koristen učinek propafenonijevega klorida za izboljšano preživetje in znižanje števila nenadnih smrti.

Propafenonijev klorid se na splošno ne sme uporabljati v naslednjih primerih:

- huda insuficienca jeter,
- obstruktivna pljučna bolezen ali astma.

### Previdnostni ukrepi

#### *Proaritmični učinki:*

Skupaj z drugimi antiaritmičnimi zdravili lahko propafenonijev klorid povzroči pojav hujše oblike aritmije, privede do povečane pogostnosti predhodne aritmije ali poslabšanja resnosti simptomov. Spontano spremembo aritmije, specifično za bolnika, je težko ločiti od poslabšanja zaradi jemanja zdravil. Pri pojavu pogostih polimorfnihih prezgodnjih ventrikularnih kontrakcij je treba zdravljenje prekiniti.

#### *Elektrokardiografske spremembe:*

- pri uporabi propafenona je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov s predhodnimi motnjami prevajanja;
- pri pojavu atrioventrikularnega bloka, trajnega kračnega bloka ali popolnega sinoatrijskega bloka med zdravljenjem je treba zdravljenje prekiniti;
- pri več kot 25 % povečanju kompleksa QRS je treba zmanjšati odmere.

V primeru spreminjanja odmerkov ali sočasnih zdravljenj, ki lahko vplivajo na prevodnost srca, je treba bolnike, zlasti tiste z motnjami prevajanja, skrbno spremljati z elektrokardiogramom.

#### *Motnje elektrolitov:*

Hipokaliemija, hiperkaliemija ali hipomagnezemija lahko spodbudijo proaritmične učinke antiaritmičnih zdravil skupine I in jih je treba pred začetkom jemanja propafenonijev klorida odpraviti.

#### *Uporaba pri bolnikih z atrijsko undulacijo:*

Poročali so o prehodu na prevodni blok 1 : 1 (ali prehod iz atrijske fibrilacije na atrijsko undulacijo s spremljajočim prevodnim blokom 2 : 1 ali 1 : 1).

Zato je v nekaterih primerih po presoji zdravnika primerno sočasno jemati zdravila, ki blokirajo prevajanje preko AV-vozla (digitalis, diltiazem, verapamil, antagonist adrenergičnih receptorjev beta).

Vendar pa je treba poudariti, da tovrstno sočasno jemanje zahteva skrbno klinično in EKG spremljanje, zlasti pri starejših bolnikih in na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

#### *Bolezni jeter:*

- Pri okvari jeter in starejših bolnikih bo morda upočasnjena hitrost izločanja. Rezultat je nevarnost kopičenja zdravila v plazmi in tkivu, kar lahko vodi v neželene učinke. Prisotnost tveganja opraviči zmanjšanje odmerka.
- Jemanje propafenona je treba prekiniti v primeru zvišane ravni jetrnih encimov (višje od 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti).

#### *Učinek na prag stimulacije srčnega spodbujevalnika:*

Dokazano je bilo, da propafenonijev klorid skupaj z drugimi antiaritmičnimi zdravili spreminja občutljivost in prag stimulacije srčnih spodbujevalnikov. Pri bolnikih s srčnimi spodbujevalniki je med zdravljenjem ali po njem morda treba uvesti primerne prilagoditve.

#### *Miastenija gravis:*

Propafenonijev klorid lahko poslabša miastenijo gravis.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

##### *Antiaritmična zdravila*

Nekatera antiaritmična zdravila povzročajo zavrtje avtomatizma, prevodnosti in kontraktilnosti srca. Sočasna uporaba antiaritmičnih zdravil različnih skupin ima lahko ugoden terapevtski učinek, vendar je običajno zelo težko dosegljiv, in zahteva skrbno klinično in EKG spremljanje. Sočasna uporaba antiaritmičnih zdravil je pri tveganju za nastanek *torsades de pointes* (amiodaron, dizopiramid kvinidin, sotalol) kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba antiaritmičnih zdravil iste skupine zaradi povečanega tveganja srčnih neželenih dogodkov ni priporočljiva, razen v izjemnih primerih.

Sočasna uporaba zdravil z negativnimi inotropnimi učinki, bradikardijo in/ali upočasnjevanjem prevodnosti AV je težavna in zahteva klinični in EKG nadzor.

Sočasna uporaba antiaritmičnih zdravil ni priporočljiva zaradi morebitnega povečanja neželenih srčnih učinkov zaradi aditivnega učinka.

Sočasna uporaba z drugimi antiaritmiki je zelo občutljiva ter zahteva skrbno klinično in EKG spremljanje.

Sočasna uporaba zdravil z negativnimi inotropnimi učinki, bradikardijo in/ali upočasnjevanjem prevodnosti AV je težavna ter zahteva klinično in EKG spremljanje.

*Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki se uporabljajo pri srčnem popuščanju (bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol).*

Negativni inotropni učinek s tveganjem za srčno popuščanje (sinergistični učinki). Sočasna uporaba propafenona in antagonistov adrenergičnih receptorjev beta je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

##### *Peroralni antikoagulantni*

Povečano tveganje za antikoagulantni učinek in krvavitve. Izzvani mehanizem: zaviranje presnove peroralnih antikoagulantov. Med zdravljenjem s propafenonom in po ukinitvi zdravljenja je priporočljivo pogostejše spremljanje INR (internacionalno normaliziranega razmerja) in po potrebi prilagoditev odmerka peroralnega antikoagulantnega.

##### *Bupropion*

Tveganje povečanih neželenih učinkov propafenona zaradi njegove zmanjšane jetrne presnove, ki jo povzroči bupropion.

Med zdravljenjem z bupropionom je priporočljivo klinično spremljanje, po potrebi pa tudi prilagoditev odmerka propafenona.

*Antikonvulzivi, ki povzročijo encimsko indukcijo (karbamazepin, fosfenitoin, fenobarbital, fenitoin, primidon).*

Znižana plazemska koncentracija propafenona s povečanjem jetrne presnove, ki jo povzroči induktor.

Klinični in EKG nadzor. Po potrebi je pri sočasnem jemanju in po ukinitvi zdravljenja z antikonvulzivi, ki povzročajo encimsko indukcijo, treba prilagoditi odmerek propafenona.

*Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (razen esmolola) in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pri srčnem popuščanju (glejte kontraindicirane povezave).*

Motnje kontraktilnosti, avtomatičnega proženja in prevajanja (zavrtje simpatičnih kompenzatornih mehanizmov).

Priporočljiva sta klinično in EKG spremljanje.

##### *Cinakalcet*

Zvišane plazemske koncentracije propafenona s tveganjem prevelikega odmerjanja zaradi njegove zmanjšane jetrne presnove, ki jo povzroči cinakalcet. Klinično spremljanje in zmanjšanje odmerka propafenona med zdravljenjem s cinakalcetom.

##### *Darifenacin*

Zvišane plazemske koncentracije propafenona s tveganjem prevelikega odmerjanja zaradi njegove zmanjšane jetrne presnove, ki jo povzroči darifenacin. Klinično spremljanje in zmanjšanje odmerka propafenona med zdravljenjem z darifenacinom.

#### *Digoksin*

Zvišana raven digoksina v plazmi, zlasti pri starejših bolnikih.

Klinično spremljanje in morebitno merjenje vsebnosti digoksina v plazmi med zdravljenjem s propafenonom in po prenehanju jemanja.

#### *Duloksetin in druga zdravila, ki se presnavljajo prek CYP2D6*

Zvišane plazemske koncentracije propafenona s tveganjem prevelikega odmerjanja zaradi njegove zmanjšane jetrne presnove (duloksetin, fluoksetin, fluvoksamin ali paroksetin). Klinično spremljanje in zmanjšanje odmerka propafenona med zdravljenjem s temi zdravili.

#### *Esmolol*

Motnje kontraktilnosti, avtomatičnega proženja in prevajanja (zavrtje simpatičnih kompenzatornih mehanizmov). Klinično in EKG spremljanje.

#### *Šentjanževka*

Znižana plazemska koncentracija propafenona zaradi njegove povečane jetrne presnove, ki jo povzroči šentjanževka.

Klinično in EKG spremljanje. Po potrebi je pri sočasnem jemanju in po prenehanju jemanja šentjanževke treba prilagoditi odmerek propafenona.

#### *Rifampicin*

Znižana plazemska koncentracija propafenona zaradi njegove povečane jetrne presnove, ki jo povzroči rifampicin.

Klinično in EKG spremljanje. Po potrebi je pri sočasnem jemanju in po prenehanju jemanja rifampicina treba prilagoditi odmerek propafenona.

#### *Terbinafin*

Tveganje povečanih neželenih učinkov propafenona zaradi njegove zmanjšane jetrne presnove, ki jo povzroči terbinafin. Klinično spremljanje. Po potrebi je med zdravljenjem s terbinafinom potrebna prilagoditev odmerka propafenona.

#### *Teofilin*

Zvišane plazemske koncentracije teofilina zaradi njegove zmanjšane jetrne presnove, ki jo povzroči propafenon.

Klinično spremljanje in morebitno merjenje vsebnosti teofilina v plazmi med zdravljenjem s propafenonom.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi propafenonijevega klorida pri nosečnicah ni. Zato propafenonijevega klorida med nosečnostjo ni dovoljeno uporabljati. V študijah na živalih niso bili dokazani teratogeni učinki.

Prenos propafenona preko posteljice je bil dokazan z opazovanjem, in sicer v višini približno 30 %.

### Dojenje

Ker ni podatkov o morebitnih učinkih na dojenčke, je med zdravljenjem s propafenonijevim kloridom treba prekiniti dojenje.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Propafenon lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zamegljen vid, omotica, utrujenost in posturalna hipotenzija lahko vplivajo na hitrost reakcij bolnika ter poslabšajo posameznikovo sposobnost za upravljanje strojev in motornih vozil.

## 4.8 Neželeni učinki

Pri bolnikih s počasno presnovo pogosteje prihaja do neželenih učinkov kot pri bolnikih s hitro presnovo. Pri 58 % bolnikov se je pojavil vsaj en neželeni učinek. Običajno do neželenih učinkov najpogosteje prihaja na začetku zdravljenja, približno 15 % bolnikov je moralo zaradi neželenih učinkov prekiniti zdravljenje. Najpogostejši poročani neželeni učinki so omotica, navzea, motnje vida in kovinski okus v ustih. Pojavili so se pri 9–21 % bolnikov. Do proaritmičnih učinkov pride pri približno 6 %, do srčne insuficience pa pri približno 3 % bolnikov. Do motenj prevajanja pride pri 8 % bolnikov, četrtnina teh primerov pa je klinično pomembna.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri tej ali drugih oblikah propafenonijevega klorida. Povezave med vzrokom in učinkom ni bilo mogoče določiti.

### Preglednica neželenih učinkov

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 ( $< 1/10.000$ )
Ni znana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni v padajočem vrstnem redu glede na resnost.

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
Občasni	levkocitopenija
Redki	granulocitopenija, trombocitopenija, agranulocitoza
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	
Občasni	alergijske reakcije
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
Pogosti	anoreksija
<b>Bolezni živčevja</b>	
Pogosti	glavobol, omotica, anksioznost, rahla zmedenost
Redki	ataksija, tremor, parestezija, motnje v spanju, nočne more, depresija, huda zmedenost, ekstrapiramidalni simptomi
Zelo redki (vključno s posameznimi primeri)	sinkopa
Ni znano	vrtočlavlavica

<b>Očesne bolezni</b>	
Pogosti	motnje vida
<b>Srčne bolezni</b>	
Pogosti	bolečine v prsih (angina pectoris), bradikardija, motnje prevajanja, srčno popuščanje. Proaritmični učinki, ki se kažejo kot zvišan srčni utrip (tahikardija) ali ventrikularna fibrilacija. Povečana ektopična aktivnost.
<b>Žilne bolezni</b>	
Redki	hipotenzija, vključno z ortostatsko hipotenzijo
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
Redki	plevritis
<b>Bolezni prebavil</b>	
Pogosti	anoreksija, navzea, bruhanje, kovinski okus v ustih, obstipacija, diareja, suha usta, bolečine v trebuhu
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
Občasni	zvišana raven jetrnih encimov (serumske transaminaze in alkalna fosfataza)
Redki	abnormalnosti jeter, vključno s poškodbo jetrnih celic, intrahepatično holestatsko zlatenico, hepatitisom
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
Občasni	urtikarija
Redki	alergijske kožne reakcije, pruritus, alopecija, LED sindrom (sistemski lupus eritematosus)
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
Redki	impotenca, zmanjšana spermatogeneza
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
Pogosti	utrujenost

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju so maloštevilni. Specifični antidot ni znan.



Postopki za povečanje izločanja zdravila iz telesa s hemodializo ali hemoperfuzijo zaradi velikega volumna porazdelitve zdravila po telesu verjetno ne bodo uspešni. Učinki prevelikega odmerjanja propafenoniјеvega klorida na miokard se kažejo kot so motnje v nastanku in prevajanju impulzov, in sicer kot podaljšanje intervala PQ, razširitev kompleksa QRS, zavrtje avtomatizma sinusnega vozla, AV-blok, ventrikularna tahikardija, ventrikularna undulacija in ventrikularna fibrilacija. Lahko pride tudi do hipotenzije. Pride lahko do konvulzij, zaspanosti in smrti.

Pri akutnem srčno-žilnem kolapsu je treba izvajati običajne postopke nujne pomoči. Pri hudih motnjah prevajanja, povezanih s slabšo funkcijo srca, bo morda potrebno zdravljenje z atropinom, izoprenalinom ali srčnim spodbujevalnikom. Če električna stimulacija ni mogoča, si je treba prizadevati za skrajšanje kompleksa QRS in zvišati srčni utrip z velikimi odmerki izoprenalina. Kračni blok sam po sebi ni indikacija za izoprenalin. Pri hipotenziji bo morda potrebna podpora z inotropnimi zdravili. Konvulzije je treba zdraviti z intravensko aplikacijo diazepama.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiaritmiki skupine IC, oznaka ATC: C01BC03

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo stabilizira miokardne membrane in zavira hiter tok v notranjosti zaradi natrijevih ionov z znižanjem hitrosti depolarizacije in podaljšanjem časa prevajanja impulzov v atriju, AV-vozu in zlasti v delovanju His-Purkinjevega sistema.

Prevajanje impulzov prek akcesornih poti, kot pri sindromu WPW, je zavrt bodisi s podaljšanjem refraktarne periode, bodisi z blokado prevodne poti, oboje v anterogradni, zlasti pa v retrogradni smeri.

Hkrati z zvišanjem miokardnega praga stimulacijske se spontana vzdražnost zmanjša, medtem ko se električna vzdražnost miokarda zniža zaradi zvišanja praga ventrikularne fibrilacije.

Antiaritmični učinki: Upočasnitev hitrosti naraščanja akcijskega potenciala, zmanjšana vzdražnost, homogenizacija hitrosti prevajanja, zavrtje ektopičnega avtomatizma, zmanjšana nagnjenost miokarda k fibrilaciji.

Propafenoniјev klorid zmerno vpliva na simpatikolitično dejavnost beta-receptorjev, kar ni klinično pomembno. Vendar pa obstaja možnost, da lahko veliki dnevni odmerki (900–1200 mg) sprožijo simpatikolitične (antiadrenergične) učinke.

Propafenoniјev klorid pri EKG-ju povzroči šibko podaljšanje intervalov P, PR in kompleksa QRS, medtem ko interval QTC praviloma ostane nespremenjen.

Pri digitaliziranih bolnikih z iztisnim deležem 35–50 % je kontraktilnost levega prekata rahlo zmanjšana. Pri bolnikih z akutnim transmuralnim infarktoma in srčnim popuščanjem lahko intravensko dajanje propafenoniјеvega klorida opazno zmanjša iztisni delež levega prekata, vendar v mnogo manjšem obsegu pri bolnikih z akutnimi fazami infarkta brez srčnega popuščanja. V obeh primerih se minimalno zviša tlak v pljučnih arterijah. Pri tlaku v perifernih arterijah ni bistvenih sprememb. To dokazuje, da propafenoniјev klorid ne povzroča neželenih učinkov na delovanje levega prekata, kar bi bilo klinično pomembno. Klinično pomembno zmanjšanje delovanja levega prekata je pričakovati samo pri bolnikih s predhodnim slabim delovanjem prekatov.

Nezdravljeno srčno popuščanje se lahko v tem primeru poslabša in privede do dekompenzacije.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

## Absorpcija

Po peroralnem dajanju se propafenonijev klorid v odvisnosti od odmerka skoraj v celoti absorbira iz gastrointestinalnega trakta in hitro porazdeli po telesu.

## Porazdelitev in biotransformacija

Biološka uporabnost po enem odmerku ene tablete je približno 50 %. Pri ponavljajočih odmerkih se plazemska koncentracija in biološka uporabnost nesorazmerno povečata zaradi nasičenja presnove prvega prehoda v jetrih. Propafenonijev klorid se presnovi zlasti v jetrih do dveh aktivnih presnovkov: 5-hidroksi-propafenon nastane s pomočjo CYP2D6, N-depropilpropafenon (norpropafenon) pa s pomočjo CYP3A4 in CYP1A2. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 3 ali 4 dneh, ko se biološka uporabnost poveča na približno 100 %. Terapevtska raven v plazmi je v območju od 150 ng/ml do 1500 ng/ml. V razponu terapevtske koncentracije se več kot 95 % propafenonijskega klorida veže na plazemske proteine. Primerjava kumulativnega izločanja v urinu v 24 urah je omogočila izračun, da se 1,3 % intravensko (70 mg) in 0,65 % peroralno (600 mg) prejetega propafenonijskega klorida izloči nespremenjenega v urin, torej se propafenonijev klorid skoraj izključno presnovi v jetrih. Celo pri zmanjšanem delovanju ledvic ni verjetno, da bi prišlo do zmanjšane izločanja propafenonijskega klorida, kar potrjujejo klinični primeri in posamezne kinetične študije pri bolnikih, ki se zdravijo s kronično hemodializo. Klinične kemijske vrednosti se niso razlikovale od vrednosti pri bolnikih z nepoškodovanimi ledvicami.

## Izločanje

Končni eliminacijski razpolovni čas pri bolnikih je 5–7 ur (v posameznih primerih 12 ur) po ponavljajočem odmerjanju. Močna pozitivna korelacija med plazemsko ravni in prevodnim časom AV so opazili pri večini zdravih prostovoljcev in bolnikov.

Nad plazemsko ravni 500 ng/ml je bil interval PR statistično značilno podaljšan v primerjavi z izhodišnimi vrednostmi, kar omogoča titriranje odmerka in spremljanje bolnikov z EKG-jem. Pogostnost ventrikularnih ekstrasistol se s povečanjem plazemskih koncentracij zniža. V posameznih primerih so pri plazemski ravni < 500 ng/ml opazili ustrezno antiaritmčno dejavnost.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza  
koruzni škrob  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
povidon K30  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E 171)  
makrogol 3350  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/PVDC-aluminijaste folije. Pretisni omoti so zapakirani v kartonskih škatlah.

Velikosti pakiranj: 20, 30, 50, 60, 90, 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

5363-I-1731/12 (150 mg – 20 tablet)  
5363-I-1732/12 (150 mg – 30 tablet)  
5363-I-1733/12 (150 mg – 50 tablet)  
5363-I-1734/12 (150 mg – 60 tablet)  
5363-I-1735/12 (150 mg – 90 tablet)  
5363-I-1736/12 (150 mg – 100 tablet)  
5363-I-1737/12 (300 mg – 20 tablet)  
5363-I-1738/12 (300 mg – 30 tablet)  
5363-I-1739/12 (300 mg – 50 tablet)  
5363-I-1740/12 (300 mg – 60 tablet)  
5363-I-1741/12 (300 mg – 90 tablet)  
5363-I-1742/12 (300 mg – 100 tablet)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

10. 9. 2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17. 4. 2012