

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

ARITMON

film tablete 150 mg

film tablete 300 mg

propafenon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

ARITMON film tablete 150 mg

Svaka film tableta sadrži 150 mg propafenon hidrohlorida.

ARITMON film tablete 300 mg

Svaka film tableta sadrži 300 mg propafenon hidrohlorida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Propafenon je indikovano za profilaksu i liječenje ventrikularnih aritmija.

Propafenon je također indikovano za profilaksu i liječenje paroksizmalnih supraventrikularnih tahiaritmija koje uključuju paroksizmalni atrijalni flater/fibrilaciju i paroksizmalnu reentrant tahikardiju u kojoj učestvuje AV čvor ili akcesorni bajpas putevi kada standardna terapija nije efikasna ili postoje kontraindikacije.

4.2. Doziranje i način primjene

Preporučuje se liječenje ARITMON-om započeti u bolnici, od strane ljekara s iskustvom u liječenju aritmija. Individualnu dozu održavanja potrebno je odrediti u uslovima kardiološkog nadzora, uključujući praćenje elektrokardiograma (EKG) i ponovljene kontrole krvnog pritiska (faza titracije). Ako dođe do produženja QRS intervala za više od 20% ili se javi AV blok 2. ili 3. stepena, dozu treba smanjiti ili prekinuti liječenje sve dok se EKG ne vrati na normalne vrijednosti.

Odrasli:

Inicijalna doza od 150 mg tri puta dnevno se u intervalu od najmanje 3 dana povećava na 300 mg dva puta dnevno, a ako je neophodno na maksimum 300 mg tri puta dnevno.

Povećanje doze ne treba pokušavati dok je pacijent na liječenju tri do četiri dana.

Tablete treba progutati cijele sa čašom vode. Kod pacijenata sa težinom ispod 70 kg se preporučuje redukcija ukupne doze.

Pedijatrijska populacija

Artimon 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.

Starije osobe:

Nisu primjećene značajne razlike u bezbjednosti ili efikasnosti kada je ova populacija u pitanju, ali se ne može isključiti veća osjetljivost nekih starijih pojedinaca (i zato ih treba držati pod pažljivim nadzorom).

Liječenje treba započinjati postepeno i pažljivo, sa malim povećanjem doza.

Isto se odnosi i na terapiju održavanja. Doza može da se poveća tek pet do osam dana nakon početka terapije.

Poremećaj funkcije jetre/bubrega

Kod bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre i/ili bubrega, može doći do nakupljanja lijeka nakon uobičajenih terapijskih doza. Ipak, ovakvim se bolesnicima doza propafenon hlorida može titrirati uz praćenje putem EKG-a i uz kliničko praćenje.

Djeca:

Pogodan oblik propafenona za doziranje kod djece nije dostupan.

Način primjene:

Zbog gorkog okusa i površinskog anestetskog djelovanja propafenona, tablete treba progutati cijele (bez žvakanja) s tekućinom, nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na propafenon ili neku od komponenti lijeka koji su navedeni u dijelu 6.1.

Propafenon je kontraindikovano kod pacijenata koji imaju Brugada sindrom (pogledati dio „Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi“).

Propafenon je kontraindikovano kod pacijenata sa značajnim strukturnim oboljenjima srca kao što su pacijenti koji su imali infarkt miokarda u posljednja tri mjeseca, nekontrolisana kongestivna srčana insuficijencija gdje je lijevo ventrikularno izbacivanje srca manje od 35 %, kardiogeni šok (osim ako nije izazvan aritmijom), teška simptomatska bradikardija, manifestovana neravnoteža elektrolita (npr. poremećaji metabolizma kalijuma), teška opstruktivna bolest pluća, izrazita hipotenzija.

Propafenon može pogoršati mijasteniju gravis.

Osim ako pacijent ima ugrađeni odgovarajući pejsmejker (pogledati dio 4.4. „Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka“), propafenon se ne smije primjenjivati u slučaju postojanja poremećaja funkcije sinusnog čvora, defekata sprovođenja u pretkomorama, drugog stepena AV bloka ili više, težak blok Hisovog snopa ili distalni blok.

Zbog potencijala za povećanje plazmatskih koncentracija, istovremena primjena ritonavira i propafenona je kontraindikovana.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Propafenon ispoljava blago negativno inotropno dejstvo tako da je potrebna posebna predostrožnost kod pacijenata sa rizikom od nastanka insuficijencije srca.

Kao i ostali antiaritmici, propafenon može da utiče na osjetljivost srčanog „pacemakera“ i kod ovakvih pacijenata je potrebno posebno podešavanje.

Postoji potencijal za konverziju paroksizmalne fibrilacije pretkomora u pretkomorni flater pridružen sa 2:1 ili 1:1 blok sprovedena.

Zbog beta-blokatorskog dejstva potrebna je opreznost kod pacijenata sa opstruktivnom bolešću pluća npr. astmom.

Kao i sa ostalim antiaritmikima iz klase IC, pacijenti sa značajnim strukturnim oboljenjem srca mogu imati predispoziciju za nastanak ozbiljnih neželjenih dejstava. Zbog toga je propafenon kontraindikovano kod ovih pacijenata (pogledati dio 4.3.)

Može doći do demaskiranja Brugada sindroma, ili do izazivanja promjena na elektrokardiogramu (EKG) sličnih Brugadi, nakon izlaganja propafenonu asimptomatskih nosioca sindroma. Nakon počinjanja liječenja propafenonom, treba uraditi EKG kako bi se isključile promjene koje ukazuju na Brugada sindrom.

Neophodno je svakog pacijenta koji prima propafenon, treba ocijenjivati elektrokardiografski i klinički prije i tokom terapije kako bi se utvrdilo da li odgovor na propafenon podržava produžetak terapije.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

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

Može doći do većeg broja nuspojava ako se propafenon 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 antidepresivi).

Nije bilo značajnih efekata na farmakokinetiku propafenona ili lidokaina poslije njihove istovremene primjene kod pacijenata. Međutim, istovremena primjena propafenona i lidokaina povećala je rizik pojave neželjenih dejstava lidokaina na centralni nervni sistem.

Pri istovremenoj primjeni propafenon hlorida i lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 (npr. venlafaksin), može doći do porasta razine tih lijekova. Uz istodobno liječenje propafenonom, 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 primjete znakovi predoziranja.

Može doći do povećanja plazma koncentracije propafenona kada se on istovremeno koristi sa selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina, kao što su fluoksetin i paroksetin. Istovremena primjena propafenona i fluoksetina kod jakih metabolizatora povećava C_{max} S-propafenona i PIK (površine ispod krive) za 39 odnosno 50% i R-propafenona C_{max} i PIK za 71 odnosno 50%. Zbog toga niže doze propafenona mogu biti dovoljne za postizanje željenog terapijskog odgovora.

Lijekovi koji inhibiraju CYP2D6, CYP1A2 i CYP3A4, kao što su ketokonazol, cimetidin, hinidin, eritromicin i sok od grejpfruta mogu dovesti do povećanja koncentracije propafenona u plazmi. Kada se propafenon koristi sa inhibitorima ovih enzima pacijente treba pažljivo pratiti i prilagoditi dozu na odgovarajući način.

Kombinovana primjena amiodarona i propafenona može uticati na provodljivost i repolarizaciju i dovesti do poremećaja proaritmijske prirode. Na osnovu terapijskog odgovora može biti potrebno podešavanje doze oba lijeka.

Istovremena primjena propafenona sa fenobarbitalom i/ili rifampicinom (CYP3A4 induktori) može smanjiti antiaritmijsko dejstvo propafenona kao rezultat smanjenja njegove koncentracije u plazmi. Zbog toga je neophodno praćenje odgovora pacijenta u toku istovremene hronične terapije sa fenobarbitalom i/ili rifampicinom.

Pokazalo se da propafenon može povišiti koncentraciju oralnih antikoagulansa (npr. fenprokumon, varfarin) u plazmi, zbog čega dolazi do produženja protrombinskog vremena. Stoga je potrebno pažljivo pratiti stanje zgrušavanja krvi kod bolesnika koji istodobno uzimaju ove lijekove, a može biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa.

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

Studije interakcija rađene su samo na odraslima. Nije poznato da li je stepen interakcija kod djece sličan kao kod odraslih.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća:

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih ispitivanja na trudnicama. Propafenon se u trudnoći treba koristiti samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

Poznato je da propafenon hlorid prolazi kroz posteljicu u ljudi. U pupkovini je izmjerena koncentracija propafenona od približno 30% one u krvi majke.

Dojenje:

Nije ispitivano izlučivanje propafenona u majčino mlijeko. Ograničeni podaci ukazuju na to da se propafenon možda izlučuje u majčino mlijeko. Potreban je oprez u primjeni propafenona kod dojilja.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Propafenon spada u grupu lijekova čiju upotrebu treba izbjegavati za vreme upravljanja vozilima i mašinama, zbog mogućeg uticaja lijeka na sposobnost reagovanja. Zamućen vid, vrtoglavica, umor i posturalna hipotenzija mogu uticati na brzinu reagovanja bolesnika te umanjiti sposobnost da upravlja motornim vozilima ili mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjedonosnog profila

Najčešća i veoma česta neželjena dejstva koja se odnose na primjenu propafenona su vrtoglavica, poremećaji provodljivosti u srcu i palpitacije.

Dejstva koja se smatraju povezanim sa propafenonom su prikazane po sistemu organa i učestalosti, u skladu sa sljedećom konvencijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$) i nepoznato (neželjena dejstva iz postmarketinškog iskustva; učestalost se ne može utvrditi na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po redu opadajuće ozbiljnosti kada se ozbiljnost mogla procijeniti. Učestalosti se zasnivaju na podacima iz kliničkih ispitivanja propafenona SR. Očekuje se da će neželjena dejstva i učestalosti za IR formulacije biti slični.

Neželjena dejstva prijavljena u kliničkim ispitivanjima i iz postmarketinškog iskustva sa propafenonom:

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

manje česte: trombocitopenija,

nepoznata učestalost: agranulocitoza, leukopenija, granulocitopenija.

Poremećaji imunološkog sistema:

nepoznata učestalost: preosjetljivost¹.

Poremećaji metabolizma i ishrane:

manje česte: smanjen apetit.

Psihijatrijski poremećaji:

česte: anksioznost, poremećaj spavanja,
manje česte: noćne more,
nepoznata učestalost :konfuzija.

Poremećaji nervnog sistema:

vrlo česte: omaglica²;
česte: glavobolja, poremećaj okusa;
manje česte: sinkopa, ataksija, parestezije;
nepoznata učestalost: konvulzije, ekstrapiramidalni simptomi, nemir.

Poremećaji čula vida:

česte: zamućen vid

Poremećaji čula sluha i labirinta:

manje česte: vrtoglavica

Kardiološki poremećaji:

vrlo česte: poremećaji srčanog provođenja³, palpitacije;
česte :sinusna bradikardija, bradikardija, tahikardija, undulacija atrijska;
manje česte: ventrikularna tahikardija, aritmija⁴;
nepoznata učestalost: ventrikularna fibrilacija, zatajenje srca⁵, smanjena srčana frekvencija.

Vaskularni poremećaji:

manje česte: hipotenzija;
nepoznata učestalost : ortostatska hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

česte: dispneja

Gastrointestinalni poremećaji:

česte: abdominalna bol, povraćanje, mučnina, proljev, konstipacija, suha usta,
manje česte: abdominalna distenzija, flatulencija
nepoznata učestalost: vraćanje hrane iz želuca u jednjak, probavne smetnje.

Hepatobilijarni poremećaji:

česte: poremećaj funkcije jetre⁶;
nepoznata učestalost: hepatocelularna ozljeda, holestaza, hepatitis, žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

manje česte: urtikarija, svrbež, osip, eritem

Poremećaji mišića, skeleta i vezivnog:

nepoznata učestalost: sindrom sličan lupusu

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

manje česte: erektilna disfunkcija,
nepoznata učestalost: smanjen broj spermija⁷.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

manje česte: bol u prsima, astenija, zamor, pireksija

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

2 Isključujući vertigo.

3 Uključujući sinoatrijski blok, atrioventrikularni blok i intraventrikularni blok.

4 Propafenon može biti povezan s proaritmickim učincima što se manifestira kao povećanje srčane frekvencije (tahikardija) ili ventrikularna fibrilacija. Neke od tih aritmija mogu biti opasne po život i može biti potrebno oživljavanje radi spriječavanja mogućeg smrtnog ishoda.

5 Moguće je pogoršanje postojeće insuficijencije srca.

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

7 Ova nuspojava nestaje po prestanku uzimanja propafenona.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: **www.almbih.gov.ba**

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: **b.tubic@almbih.gov.ba**)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Učinci na miokard:

Efekti predoziranja propafenonom na miokard manifestuju se kao poremećaji stvaranja impulsa i provođenja kao što su produženje PQ, proširenje QRS, supresija automatizma sinusnog čvora, AV blok, ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija. Smanjena kontraktilnost (negativno inotropsko dejstvo) može izazvati hipotenziju koja, u ozbiljnim slučajevima, može dovesti do kardovaskularnog šoka.

Ne-srčani učinci:

Često se mogu pojaviti glavobolja, vrtoglavica, nejasan vid, parestezija, tremor, mučnina, zatvor i suva usta. U izuzetno rijetkim slučajevima predoziranja prijavljeni su konvulzije i smrt. U slučajevima ozbiljnog trovanja moguće su klonično-tonične konvulzije, parestezija, pospanost, koma i zastoji disanja.

Liječenje

Pored opštih mjera hitne pomoći treba pratiti vitalne parametre pacijenta u jedinici intenzivne njege i korigovati ih na odgovarajući način.

Defibrilacija, kao i infuzija dopamina i izoproterenola, su se pokazali efikasnim u kontrolisanju ritma srca i krvnog pritiska. Konvulzije su bile ublažene intravenskim diazepamom. Mogu biti neophodne i opšte pomoćne mjere kao što su mehanička respiratorna pomoć i spoljna masaža srca. Pokušaji eliminacije hemoperfuzijom su ograničene djelotvornosti.

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

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi s djelovanjem na srce - antiaritmici - propafenon - klasa Ic

ATC: C01BC03

Propafenon pripada skupini intrakardijalnih aritmika.

Propafenon stabilizuje akcioni potencijal na membrani miokarda, usporava brzi ulazak natrijumovih jona sa smanjenjem stepena depolarizacije i produžava vrijeme provođenja impulsa u pretkomorama, AV čvoru, a primarno u His-Purkinjeovom sistemu.

Provođenje impulsa akcesornim putevima, kao u WPW sindromu se ili inhibira produženjem refraktornog perioda ili blokadom puteva provođenja, u anterogradnom, ali uglavnom u retrogradnom smjeru.

U isto vrijeme, spontana ekscitiranost je smanjena povećanjem praga miokardne stimulacije dok je električna ekscitabilnost miokardna smanjena povećanjem praga ventrikularne fibrilacije.

Antiaritmijski učinci

Usporavanje frekvence akcionih potencijala, smanjenje nadražljivosti, homogenizacija brzine provodljivosti, supresija ektopičnog automatizma, smanjenje miokardne izloženosti fibrilacijama. Propafenon ispoljava umjereno beta-simpatolitičko dejstvo koje je bez kliničkog značaja. Međutim, postoji mogućnost da visoke dnevne doze (900-1200 mg) mogu izazvati simpatolitički (antiadrenergički) efekat.

Na EKG-u, propafenon izaziva blago produženje P, PR i QRS intervala, dok po pravilu nema promjena u QTC intervalu.

Kod pacijenata na digitalisu sa snagom ejeckione frakcije od 35-50%, kontraktilnost lijeve komore je blago smanjena. Kod pacijenata sa akutnim transmuralnim infarktom i srčanim zastojeom, intravenski dat propafen može značajno smanjiti ejeckionu frakciju lijeve komore, ali znatno manje kod pacijenata u akutnoj fazi infarkta bez srčanog zastoja. U oba slučaja je plućni arterijski pritisak blago povećan. Periferni arterijski pritisak je bez značajnijih promjena. Na osnovu svega ovoga se može zaključiti da propafenon ne ispoljava neželjena dejstva na funkciju lijeve komore što je od kliničkog značaja.

Klinički značajno slabljenje funkcije lijeve komore se očekuje samo kod pacijenata sa već postojećom ventrikularnom insuficijencijom.

Neliječeno zatajenje srca može se potom pogoršati, zbog čega može nastupiti dekompenzacija.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Resorpcija

Nakon peroralne primjene, propafenon se gotovo u potpunosti resorbuje u gastrointestinalnom traktu u zavisnosti od doze. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu dva do tri sata nakon primjene propafenon hidrohlorida. Bioraspoloživost nakon pojedinačne doze jedne tablete iznosi 50%. Sa ponovljenim dozama koncentracija propafenona u plazmi i bioraspoloživost rastu disproporcionalno zbog zasićenja metabolizma pri prvom prolasku (CYP2D6) kroz jetru. Iako hrana povećava maksimalnu koncentraciju u plazmi i bioraspoloživost u studijama sa jednom dozom, tokom primjene višestrukih doza propafenona kod zdravih dobrovoljaca hrana nije značajnije uticala na bioraspoloživost.

Distribucija

Propafenon se brzo distribuira u tijelu. Volumen distribucije u ravnotežnom stanju iznosi između 1.9 i 3.0 L/kg. Terapijski nivoi u plazmi su u rasponu od 150 ng/mL do 1500 ng/mL. Step en vezivanja propafenona za proteine plazme zavisi od koncentracije i opada od 97.3% (u koncentraciji od 0.25 µg/mL) do 81.3% (u koncentraciji od 100 µg/mL). Pri terapijskim koncentracijama više od 95% propafenona je vezano za proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Poređenjem kumulativne urinarne ekskrecije u toku 24 sata može se izračunati da 1.3% intravenski datog (70 mg) i 0.65% oralno datog (600 mg) propafenona se izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku, odnosno da se propafenon se skoro potpuno metabolize u jetri. Poluvrijeme eliminacije je između 2 i 10 sati za jake metabolizatore i od 0 do 32 sata za slabe metabolizatore. Pozitivna korelacija između nivoa propafenona u plazmi i vremena AV provodljivosti primjećena je kod većine zdravih dobrovoljaca i pacijenata. Klirens propafenona je 0.67-0.81 L/h/kg.

Nakon dostizanja plazma koncentracije od 500 ng/mL, PR interval je značajno produžen u odnosu na početne vrijednosti, što zahtijeva podešavanje doze kao i monitoring pacijenata sa EKG

nalazom. Frekvencija ventrikularnih ekstrasistola smanjuje se sa povećanjem koncentracije propafenona u plazmi. Odgovarajuća antiaritmička aktivnost je, u pojedinačnim slučajevima, opisana pri nivoima lijeka u plazmi manjim od 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 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 pacijenti

Izlaganje propafenonu kod starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega je bilo veoma promjenljivo i nije se značajnije razlikovalo od zdravih mladih dobrovoljaca. Izlaganje 5-hidroksipropafenonu je bilo slično, dok je izlaganje propafenon glukuronidima bilo udvostručeno.

Insuficijencija bubrega

Čak i u slučaju renalne insuficijencije, ne očekuje se značajno smanjenje eliminacije propafenona što je i potvrđeno u prikazima slučaja i kinetičkim studijama poslije primjene jedne doze kod pacijenata na hroničnoj hemodijalizi. Međutim, zapaženo je nakupljanje glukuronidnih metabolita.

Kliničkohemijski podaci se nisu razlikovali od onih kod pacijenata sa očuvanom bubrežnom funkcijom.

Propafenon hidroklorid treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koja imaju oboljenja bubrega.

Insuficijencija jetre

Propafenon ispoljava povećanu oralnu bioraspoloživost i produženi poluživot kod pacijenata sa insuficijencijom jetre. Kod pacijenata sa bolešću jetre doza se mora prilagoditi.

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. Pretkliničke studije o bezbednosti lijeka

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. Lista pomoćnih supstanci

- laktoza monohidrat,
- mikrokristalna celuloza,
- povidon,
- natrijum škrobni glikolat,
- natrijum laurilsulfat,

- magnezijum stearat.

Film: Opadry II white, prečišćena voda.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

ARITMON film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija sa 30 (3x10) tableta od 150 mg propafenona u blister pakovanju.
Kutija sa 60 (3x20) tableta od 150 mg propafenona u blister pakovanju.
Kutija sa 30 (3x10) tableta od 300 mg propafenona u blister pakovanju.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja serije lijeka u promet) i NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac b.b.

75300 Lukavac

8. Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet

Aritmon, film tablete, 30x150 mg : 04-07.3-2-7451/21 od 23.11.2022. godine

Aritmon, film tablete, 60x150 mg : 04-07.3-2-7452/21 od 23.11.2022. godine

Aritmon, film tablete, 30x300 mg : 04-07.3-2-7453/21 od 23.11.2022. godine

9. Datum zadnje revizije teksta:

23.11.2022. godine