SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rytmonorm 150 mg film tablete
Rytmonorm 300 mg film tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg propafenon hidrohlorida.
Pomoćna supstanca s poznatim učinkom: svaka tableta od 150 mg sadrži do 10 mg natrija.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg propafenon hidrohlorida.
Pomoćna supstanca s poznatim učinkom: svaka tableta od 300 mg sadrži do 20 mg natrija.

Za detaljan spisak pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film 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 kod bolesnika s Wolff-Parkinson-White (WPW) sindromom ili paroksizmalna fibrilacija atrija.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Preporučuje se liječenje Rytmonormom započeti u bolnici, od strane ljekara s iskustvom u liječenju aritmija.
Individualnu dozu održavanja treba 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:
U periodu titracije doze, te za terapiju održavanja kod bolesnika tjelesne težine oko 70 kg, preporučuje 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). Ponekad je potrebno povećati dnevnu dozu na maksimalno 900 mg (300 mg tri puta dnevno) propafenon hidrohlorida. Dnevnu dozu potrebno je smanjiti za bolesnike manje tjelesne težine. Dozu ne bi trebalo povećavati sve dok ne prođu 3 do 4 dana liječenja.

Stariji bolesnici:
Nije zabilježena razlika u sigurnosti i učinkovitosti kod ove skupine bolesnika, ali povećana osjetljivost nekih starijih bolesnika ne može biti isključena, stoga te bolesnike treba pažljivo nadzirati. Dozu ne bi trebalo povećavati dok bolesnik trenutnu dozu nije uzimao barem 5 do 8 dana.

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

Odobreno
ALMBIH
13.12.2024.

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, kod djece iznosi 10-20 mg propafenon hlorida 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 uslovima kardiološkog nadzora, uključujući praćenje elektrokardiograma (EKG) i ponovljene kontrole krvnog tlaka (faza titracije).

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

Pri određivanju doze potreban je nadzor liječnika ili kardiologa.

Način primjene:
Kroz usta. Zbog gorkog okusa i površinskog anestetskog djelovanja propafenona, tablete treba progutati cijele (bez žvakanja) s tekućinom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.
- Poznati Brugada sindrom (vidjeti poglavlje 4.4.)
- Značajne strukturne bolesti srca, kao što su:
- infarkt miokarda unutar zadnja 3 mjeseca
  - nekontrolisano kongestivno zatajenje srca s ejekcijskom frakcijom lijeve komore manjom od 35%
  - kardiogeni šok, osim ako je izazvan aritmijom
  - teška simptomatska bradikardija
  - prisutnost disfunkcije sinusnog čvora, poremećaji provođenja u atriju, AV blok 2. ili većeg stepena ili blok grane snopa (BBB, od engl. *bundle branch block*) ili distalni blok kada nije ugrađen elektrostimultor srca (engl. *pacemaker*)
  - teška hipotenzija
- Manifestni poremećaj elektrolita (npr. poremećaji metabolizma kalija)
- Teška opstruktivna bolest pluća
- Miastenija gravis
- Istovremeno liječenje ritonavitom (vidjeti poglavlje 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Propafenon, poput ostalih antiaritmika, može izazvati proaritmičke efekte, odnosno može uzrokovati nove ili pogoršati postojeće aritmije (vidjeti dio 4.8.). Ključno je prije početka liječenja te tokom liječenja propafenon hidrohloridom svakog bolesnika pregledati i uraditi 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, treba učiniti EKG kako bi se isključile promjene koje mogu upućivati na Brugada sindrom.

Liječenje propafenon hidrohloridom može uticati na pragove stimulacije i osjetljivosti srčanih elektrostimulatora (engl. *pacemaker*). Stoga je potrebno nadzirati stimulatore i prema potrebi obaviti primjerene prilagodbe tokom liječenja.

Postoji mogućnost konverzije paroksizmalne fibrilacije atrija u undulaciju atrija, praćenu blokom u provođenju 2:1 ili provođenjem 1:1 (vidjeti poglavlje 4.8).

Kao i kod drugih lijekova iz grupe antiaritmika klase Ic, kod bolesnika sa značajnom strukturnom bolešću srca može postojati sklonost ozbiljnim nuspojavama. Stoga je propafenon hidrohlorid kontraindiciran kod ovih bolesnika (vidjeti poglavlje 4.3).

Zbog blokade beta-adrenergičkih receptora, propafenon hidrohlorid treba koristiti s oprezom kod

Odobreno
ALMBIH
13.12.2024.

bolesnika s opstrukcijom dišnih puteva, npr. s astmom.

S obzirom da sadrže veliku količinu aktivne supstance, filmom obložene tablete propafenon hlorida od 150 mg i 300 mg nisu prikladne za primjenu kod 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 ostali oblici interakcija

Zbog mogućeg porasta koncentracija u plazmi, kontraindicirana je istovremena primjena ritonavira i propafenon hidrohlorida (vidjeti poglavlje 4.3).

Djelovanje Rytmonorma može se pojačati ako se daje u kombinaciji s ostalim preparatima s lokalnim anestetičkim djelovanjem (prilikom ugradnje srčanog stimulatora, operacije ili stomatološkog zahvata) i s preparatima koji potiskuju aktivnost miokarda (beta blokatori, triciklički antidepresivi).

Pri istovremenoj primjeni propafenon hidrohlorida i lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 (npr. venlafaksin), može doći do porasta koncentracije tih lijekova. Uz istovremeno 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.

Pri istovremenoj primjeni propafenon hidrohlorida i lijekova koji inhibiraju CYP2D6, CYP1A2 i CYP3A4, npr. ketokonazol, cimetidin, kinidin, eritromicin i sok grejpa, postoji mogućnost povišenja vrijednosti propafenon hidrohlorida. Kada se propafenon hidrohlorid primjenjuje zajedno s inhibitorima tih enzima, bolesnike treba pažljivo pratiti i dozu prema potrebi prilagođavati.

Kombinovano liječenje amiodaronom i propafenon hidrohloridom može uticati na vodljivost i repolarizaciju i prouzrokovati abnormalnosti koje pogoduju pojavi aritmija. Stoga se može pokazati potrebnim da se doze oba lijeka prilagode u skladu s odgovorom na liječenje.

Pri istovremenoj primjeni propafenona i lidokaina, kod bolesnika nisu uočeni značajniji učinci na farmakokinetiku ni jednog ni drugog lijeka. Ipak, prijavljeno je da se pri istovremenoj primjeni propafenon hidrohlorida i intravenskog lidokaina povećava rizik od nuspojava izazvanih lidokainom, koje pogađaju centralni nervni sistem.

Istovremena primjena propafenona i/ili fenobarbitala i rifampicina (induktori CYP3A4) može smanjiti antiaritmički učinak propafenona uslijed smanjenja koncentracije propafenona u plazmi. Pri istovremenoj hroničnoj primjeni s rifampicinom i/ili fenobarbitalom treba pratiti odgovor na liječenje propafenon hidrohloridom.

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

Pri istovremenoj 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 propafenon hidrohlorida u plazmi. Pri istovremenoj primjeni propafenon hidrohlorida 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.

Posebna populacija:
Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija provedena su samo kod 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. Propafenon se u trudnoći treba

Odobreno
ALMBIH
13.12.2024.

koristiti samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

Poznato je da propafenon hidrohlorid prolazi kroz posteljicu kod ljudi. U pupkovini je izmjerena koncentracija propafenona od približno 30% one izmjerene 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 kod primjene propafenona kod dojilja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i mašinama

Zamućen vid, vrtoglavica, umor i posturalna hipotenzija mogu umanjiti sposobnost osobe da upravlja motornim vozilom ili mašinama.

4.8. Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće neželjene reakcije vezane za terapiju propafenonom su vrtoglavica, poremećaji srčane provodljivosti i palpitacija.

Tablični prikaz neželjenih reakcija

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 propafenon hlorid u SR obliku, s modificiranim 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 barem postoji mogućnost da budu povezane sa primjenom propafenona prikazane su po organskim sistemima i učestalosti na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 < 1/10), manje često (≥ 1/1,000 < 1/100) i nije poznato (neželjene reakcije iz postmarketinškog iskustva; ne mogu se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, neželjene reakcije prikazane su prema ozbiljnosti silaznim redoslijedom, kada se ozbiljnost može ocijeniti.

Sistem Organa Klasa	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 < 1/10	Manje često ≥ 1/1,000 < 1/100	Nije poznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka)
Poremećaji krv i limfnog sistema			Trombocitopenija	Agranulocitoza Leukopenija Granulocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema				Hipersenzitivnost[1]
Poremećaji metabolizma i prehrane			Smanjen apetit	
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost Poremećaj spavanja	Noćne more	Konfuzija
Poremećaji nervnog sistema	Omaglica[2]	Glavobolja Disgeuzija	Sinkopa Ataksija Parestezija	Konvulzije Ekstrapiramidalni simptomi Nemir
Poremećaji oka		Zamagljen vid		
Poremećaji uha i			Vrtoglavica	

Odobreno
ALMBIH
13.12.2024.

labirinta				
Srčani poremećaji	Poremećaji srčane provodljivosti[3] Palpitacije	Sinusna bradikardija Bradikardija Tahikardija Atrijska fibrilacija	Ventrikularna tahikardija Aritmija[4]	Ventrikularna fibrilacija Zatajenje srca[5] Smanjena frekvencija srca
Krvožilni poremećaji			Hipotenzija	Ortostatska hipotenzija
Poremećaji respiratornog sistema, prsišta (toraksa) i sredorpsja (medijastinuma)		Dispneja		
Poremećaji probavnog sistema		Abdominalna bol Povraćanje Mučnina Dijareja Zatvor Suha usta	Abdominalna distenzija Flatulencija	vraćanje hrane iz želuca u jednjak, probavne smetnje
Poremećaji jetre i žuči		Abnormalna funkcija jetre[6]		Oštećenje jetrenih ćelija Holestaza Hepatitis Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Urtikarija Pruritus Osip Eritem	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				Sindrom sličan lupusu
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Erektilna disfunkcija	Nizak broj spermija[7]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol u prsima Astenija Umor Pireksija		

[1] Može biti manifestirana kao holestaza, krvna diskrazija i osip
[2] Isključujući vrtoglavicu
[3] Uključujući sinoatrijalni, atrioventrikularni i intraventrikularni blok
[4] Propafenon može biti asociran s pojavom proaritmijskih događaja koji se mogu manifestovati kao povećanje srčanog pulsa (tahikardija) ili fibrilacija ventrikula. Neke od ovih aritmija mogu ugroziti život i može biti potrebna reanimacija da bi se spriječio potencijalno fatalan ishod.
[5] Može se javiti pogoršanje postojeće srčane insuficijencije
[6] Ovaj termin obuhvaća abnormalne testove jetrene funkcije, kao što su povećane aspartat aminotransferaze, povećane alanin aminotransferaze, povećane gama-glutamiltransferaze i povećane krvne alkalne fosfataze.
[7] Nizak broj spermija je reverzibilan i nestaje nakon prekida terapije propafenonom.

Odobreno
ALMBIH
13.12.2024.

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 Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja:

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

Nesrčani učinci
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, pospanost, koma i respiratorni arest.

Liječenje
Pokušaji eliminacije hemoperfuzijom su ograničene djelotvornosti.
Zbog izrazitog vezanja za proteine plazme (> 95%) i velikog volumena distribucije, hemodijaliza nije učinkovita.

Pored opštih mjera za hitne slučajeve, vitalne parametre pacijenta je potrebno intenzivno pratiti, te po potrebi, popraviti.

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

Mogu biti potrebne općenite potporne mjere, kao mehanička pomoć pri disanju i vanjska masaža srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi koji djeluju na srce; Antiaritmici grupe Ic.
ATK šifra: C01BC03

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Propafenon pripada grupi intrakardijalnih aritmika (Ic), hemijske strukture koja je slična beta-blokatorima.

Propafenon hidrohlorid je antiaritmik koji djeluje stabilizirajuće na membrane miokarda, smanjuje brzi utok struje nošene jonima natrija uz smanjenu brzinu depolarizacije i produženo vrijeme provođenja

Odobreno
ALMBIH
13.12.2024.

impulsa u pretkomori, AV čvoru i primarno u His-Purkinje sistemu.

Provođenje impulsa pomoćnim putevima, kao u WPW sindromu, je inhibirano produženjem refraktornog razdoblja ili blokadom puteva 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 uticaja na QTC interval.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Propafenon je racematna smjesa S- i R-propafenona.

Apsorpcija
Nakon oralne primjene, propafenon se gotovo u potpunosti apsorbira iz probavnog sistema, ovisno o dozi. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu između 2 do 3 sata od primjene propafenon hidrohlorida u farmaceutkom 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 tokom primjene višestrukih doza propafenona kod zdravih ispitanika.

Distribucija
Propafenon se brzo distribuira. Volumen distribucije u ravnotežnom stanju je 1,9 do 3,0 l/kg. Terapijske razine u plazmi su u rasponu od 150 ng/ml do 1500 ng/ml. Stepen 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. Kod više od 90% bolesnika propafenon se brzo i opsežno metabolizira (tzv. ekstenzivni metabolizatori). Ovi bolesnici metaboliziraju propafenon u dva aktivna metabolita: 5-hidroksipropafenon i N-depropilpropafenon (norpropafenon). Kod 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

Odobreno
ALMBIH
13.12.2024.

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 kod većine zdravih ispitanika, kao i kod 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 antiaritmijsko 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 propafenon hidrohlorida je jednako kod svih bolesnika bez obzira na metabolički status (spori ili ekstenzivni metabolizatori).

Linearnost/nelinearnost

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

Kod propafenonhlorida postoji značajan stepen individualne varijabilnosti farmakokinetike, što je velikim dijelom posljedica učinka prvog prolaska kroz jetru i nelinearne farmakokinetike ekstenzivnih metabolizatora. Velika varijabilnost razina u krvi zahtijeva pažljivo titriranje doze bolesnika, uz posebnu pozornost na kliničke i EKG znakove toksičnosti.

Stariji bolesnici

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Propafenon pokazuje povećanu oralnu bioraspoloživost i poluživot eliminacije kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Kod 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 kod djece starije od 1 godine u odnosu na one mlađe od 1 godine. Iako postoji velika varijabilnost među ispitanicima, praćenje EKG-om se čini prikladnijim za prilagođavanje doze, od praćenja koncentracija propafenona u plazmi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Odobreno
ALMBIH
13.12.2024.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Celuloza, mikrokristalična
Škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
Karamelozanatrij, umrežena
Hipromeloza
Magnezij stearat

Ovojnica tablete:
Hipromeloza
Makrogol 400
Makrogol 6000
Titanij dioksid (E 171)

6.2. Inkompatibilnosti
Nema.

6.3. Rok trajanja
3 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Čuvati na temperaturi do 30 ºC.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

PVC/Al blisteri u kartonskoj kutiji.
Veličina pakovanja: 50 (5x10) filmom obloženih tableta u blisteru

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih tvari koje potiču od lijeka
Nema posebnih zahtjeva.
Svaki neiskorišten produkt ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

6.7. Režim izdavanja lijeka
Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, KAO I NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:
Viatris BH d.o.o.
Kolodvorska 12/3
71 000 Sarajevo, BiH

Administrativno sjedište nositelja odobrenja:
BGP Products Operations GmbH
Turmstrasse 24
6312 Steinhausen, Švicarska

Proizvođač:
Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900
Hungary

8. BROJ RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Rytmonorm film tablete 150 mg: 04-07.3-2-2896/24 od 13.12.2024
Rytmonorm film tablete 300 mg: 04-07.3-2-2897/24 od 13.12.2024.

Odobreno
ALMBIH
13.12.2024.

Datum revizije teksta:13.12.2024.

Odobreno
ALMBIH
13.12.2024.