

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Propanorm 3,5 mg/ ml süstelahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml süstelahust sisaldab 3,5 mg propafenoonvesinikkloriidi.

Üks ampull (10 ml) süstelahust sisaldab 35 mg propafenoonvesinikkloriidi.

INN. *Propafenoni hydrochloridum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Paroksüsmaalse supraventrikulaarse tahhüarütmiate, sealhulgasvirvendusarütmia ravi.

Mitteisheemilise geneesiga ventrikulaarse tahhüarütmia ravi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Ventrikulaarse rütmihäiretega patsientidel on propafenoonravi alustamisel vajalik hoolikas kardioloogiline jälgimine. Sellistel haigetel tohib ravi alustada ainult tingimustes, kus on kättesaadavad kardioloogiliseks esmaabiks vajalikud vahendid ning kus on haige monitoorimine võimaldatud. Ravi ajal on vajalik patsiendi seisundi regulaarne kontrollimine (nt standardne elektrokardiogramm (EKG) üks kord kuus, Holter-monitooring 3-kuuliste intervallidega, vajadusel koormus-EKG). Ravi tuleb kohandada vastavalt individuaalse parameetri halvenemisele, nt QRS-kompleksi või QT-intervalli pikenemine rohkem kui 25%, PR-intervalli pikenemine rohkem kui 50%, QT-intervalli pikenemine rohkem kui 500 ms või rütmihäirete esinemissageduse või raskusastme suurenemine.

##### *Veenisisene manustamine*

Annus määratakse iga patsiendi jaoks individuaalselt lähtuvalt EKGst ja vererõhu väärtustest. Infusiooni manustamisel tuleb hoolikalt jälgida EKGd (QRS-kompleks, PR ja QT<sub>c</sub> intervall) ning hemodünaamika näitajaid.

Ühekordne annus on 1 mg/kg kehakaalu kohta. Tihti saavutatakse soovitud terapeutiline toime juba annusega 0,5 mg/kg kehakaalu kohta. Vajadusel võib ühekordset annust suurendada kuni 2 mg/kg kehakaalu kohta. Ravi tuleb alustada väikseima võimaliku annusega, samal ajal hoolikalt jälgides patsienti ning tema EKGd ja vererõhku.

Intravenoosne süste tuleb manustada 3...5 minuti jooksul. Üksikute süstete vahe ei tohi olla vähem kui 90...120 minutit. Kui QRS-kompleks laieneb või löögisagedusest sõltuv QT-intervalli pikenemine enam kui 20 %, tuleb ravimi manustamine süstimise teel koheselt lõpetada.

##### *Lühiajaline infusioon*

Kui propafenoonvesinikkloriidi manustatakse lühiajalise infusioonina kestvusega 1...3 tundi, peab annustamiskiirus olema 0,5...1 mg/min.

#### *Aeglane intravenoosne infusioon*

Kui propafenoonvesinikkloriidi manustatakse aeglase intravenoosse infusioonina, on maksimaalne ööpäevane annus 560 mg (vastab 160 ml Propanorm'ile).

Infusioonilahuse valmistamiseks tuleb kasutada 5% glükoosilahust. Sademe tekkevõimaluse tõttu ei sobi füsioloogiline lahus infusioonilahuse valmistamiseks.

#### *Eakad patsiendid*

Eakatel patsientidel tuleb ravi alustada aeglaselt, äärmise ettevaatusega ja suurendades annust vähehaaval. Sama kehtib säilitusravi kohta.

Annuse suurendamist ei tohi teostada mitte varem kui 5...8 ravipäeva järel.

#### *Maksa- ja/või neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid*

Patsientidel, kellel neeru- ja/või maksafunktsioon on kahjustunud, võib standardsete terapeutiliste annuste kasutamisel tekkida ravimi kumulatsioon organismis. Siiski on ka nendel patsientidel võimalik EKG'd ja ravimi plasmakontsentratsiooni monitoorides propafenoonvesinikkloriidi annus välja tiitrida.

#### Manustamisviis

Intravenoosne.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes,
- Brugada sündroom (vt lõik 4.4),
- müokardiinfarkt viimase kolme kuu jooksul,
- märkimisväärne struktuuriline müokardihaigus:
  - kontrollimatu südamepaispuudulikkus, kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on alla 35%
  - kardiogeenne šokk (väljaarvatud arütmiaast tingitud),
  - raske sümptomaatiline bradükardia,
  - olemasolev siinussõlme düsfunktsioon, sinuatriaalsed erutusjuhtehäired, AV-blokaadi teine või kolmas aste või kimbu haru blokaad või distaalne blokaad kunstliku kardiosstimulaatori puudumisel,
- raske hüpotensioon,
- väljendunud elektrolüütide tasakaaluhäired (nt kaaliumi metabolismi häired),
- raske obstruktiivne hingamisteede haigus,
- *myasthenia gravis*,
- samaaegne ravi ritonaviiriga (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Igat patsienti tuleb elektrokardiograafiliselt ja kliiniliselt jälgida, et oleks võimalik hinnata ravivastust ja otsustada ravi jätkamise üle. Kuna teise ja kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadiga haigetel on oht QRS-kompleksi märkimisväärseks laienemiseks, tuleb kaaluda annuse vähendamist.

Varasemalt asümptomaatilise Brugada sündroomiga patsiendil võib propafenooni kasutamisel sündroom avalduda või tekkida Brugada-laadseid muutusi EKGl. Pärast ravi alustamist propafenooniga tuleb teha EKG, et välistada Brugada sündroomile viitavad muutused.

Propafenoon-ravi võib mõjutada kardiosstimulaatorite rütmogeenset kui ka sensitiivset läve. Seetõttu tuleks kardiosstimulaatorit kontrollida ning vajadusel see ümber programmeerida.

Esineb võimalus, et paroksüsmaalne fibrillatsioon võib üle minna kodade laperduseks, kaasneva 2:1 või 1:1 erutusjuhte blokaadiga (vt lõik 4.8).

Nagu teistegi 1c-klassi antiarütmiliste ainete korral, võivad märkimisväärse struktuuraalse südamehaigusega patsiendid olla predisponeeritud raskete kõrvaltoimete tekkeks. Seetõttu on propafenoon nendele patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerufunktsioonihäirega patsientidele tuleb propafenoonvesinikkloriidi manustada äärmise ettevaatusega.

Annust tuleb kohandada patsientidel, kellel esineb maksafunktsiooni häire.

$\beta$ -blokeeriva toime tõttu tuleb astmaga patsientidel propafenooni kasutada ettevaatusega.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Propafenoonvesinikkloriidi kombineerimisel lokaalanesteetikumidega (nt südamestimulaatori paigaldamisel või kirurgilistel ja stomatoloogilistel protseduuridel) ja teiste ravimite kasutamisel, mille toimed inhibeerub südamelöögi sagedus ja/või müokradi kontraktilsus (nt beeta-adrenoblokaatorid, tritsüklilised antidepressandid), võivad tugevneda propafenooni kõrvaltoimed. Propafenoonvesinikkloriidi ja intravenoosselt manustatava lidokaiini samaaegsel kasutamisel on täheldatud lidokaiini kesknärvisüsteemi puudutavate kõrvaltoimete ohu suurenemist.

Propafenoonvesinikkloriidi manustamine koos ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2D6 kaudu (nt venlafaksiin), võib põhjustada nende ravimite kontsentratsioonide suurenemiseni. Propafenooniga teostatava ravi ajal on täheldatud propranolooli, metoprolooli, desipramiini, tsüklosporiini, teofüllini ja digoksiini kontsentratsiooni suurenemist veres või vereplasmas. Üleannustamise sümptomite täheldamisel tuleb määrata nimetatud ravimite plasmakontsentratsioon ja annust vastavalt sellele vähendada.

Ensüümide CYP2D6, CYP1A2 ja CYP3A4 aktiivsust pärssivad ravimid (nt ketokonasool, tsimetidiin, kinidiin ja erütromütsiin) ning greibimahl võivad põhjustada propafenooni plasmakontsentratsiooni suurenemist. Kui propafenooni manustatakse koos nimetatud ensüümide inhibiitoritega, tuleks patsienti hoolikalt jälgida ning vastavalt tulemusele ravi korrigeerida.

Ritonaviiri (annustes 800...1200 mg ööpäevas) ja propafenooni samaaegne manustamine on vastunäidustatud plasmakontsentratsioonide võimaliku suurenemise tõttu.

Propafenooni ja amiodarooni samaaegne kasutamine võib mõjutada ülejuhet ja repolarisatsiooni ning põhjustada proarütmilise potentsiaaliga häireid. Sõltuvalt ravivastusest võib olla vajalik mõlema ravimi annuse korrigeerimine.

Arvestades asjaolu, et fenobarbitaal on ensüümi CYP3A4 tuntud indutseerija, peab patsienti, kes kasutab krooniliselt fenobarbitaali, jälgima tema ravivastust propafenooni suhtes. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel väheneb propafenooni toime. Selle põhjuseks on ravimi plasmakontsentratsiooni langus.

Kuna propafenoon võib tugevdada suukaudsete antikoagulantide (nt fenprokumooni ja varfariini) toimet, on patsientidel, kes saavad nimetatud ravimeid samaaegselt, soovitatav hoolikalt jälgida verehübimisinäitajaid. Vajadusel tuleb nende ravimite annuseid vastavalt kohandada.

Propafenooni ja fluoksetiini samaaegsel manustamisel kiiretele metaboliseerijatele suurenesid S-propafenooni  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 39% ja 50% võrra ning R-propafenooni  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 71% ja 50% võrra.

Propafenooni plasmakontsentratsioon võib suurened ka SSRI'de, nt fluoksetiini ja paroksetiini samaaegsel kasutamisel. Sellisel juhul võib soovitud ravivastuse saavutamiseks piisata ka propafenooni väiksematest annustest.

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Ei ole teada, kas koostoimete ulatus on lastel sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Raseduse ajal tohib propafenooni kasutada ainult siis kui oodatav kasu ravist ületab ohud lootele. On teada, et inimestel tungib propafenoon läbi platsentaarbarjääri. Propafenooni kontsentratsioon nabavädis moodustab ligikaudu 30% ema plasmakontsentratsioonist.

##### Imetamine

Ei ole uuritud propafenooni eritumist rinnapiima. Piiratud info viitab sellele, et propafenoon võib erituda rinnapiima. Seega propafenoonvesinikkloriidi on vaja manustada imetavale emale ettevaatlikult.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Nägemise hägustumine, peapööritus, väsimus ja posturaalne hüpotensioon võivad mõjutada patsiendi reaktsioonikiirust ja kahjustada tema võimet autot juhtida ja käsitleda masinaid. Need toimed võivad esineda eelkõige ravi alguses, annuse muutmisel või üleminekul teisele ravimile ning neid võib tugevdada samaaegne alkoholi tarbimine.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemad propafenoonraviga seotud kõrvaltoimed on pearinglus, südame erutusjuhtehäired ja palpitatsioonid.

##### Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevas loetelus on esitatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud propafenooni kasutamisel tekkinud kõrvaltoimed.

Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimeid leiti vähemalt ühel patsiendil 885-st, kes osalesid viies II faasi kliinilises uuringus ja kahes III faasi uuringus propafenoonkloriidi prolongeeritult vabastava ravimvormiga. Eeldatavasti on kõrvaltoimed ja nende esinemissagedus sarnased propafenoonkloriidi koheselt vabastava ravimvormiga.

Kõrvaltoimed, mille seost propafenooni manustamisega hinnati võimalikuks, on esitatud organsüsteemi klasside järgi ja esinemissagedused järgmise kokkuleppe alusel: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on esitatud igas esinemissageduse rühmas vastavalt tõsiduse vähenemisele, kui tõsidust oli võimalik hinnata.

##### Vere ja lümfisüsteemi häired

*Aeg-ajalt:* trombotsütoopenia

*Teadmata:* agranulotsütoos, leukopeenia, granulotsütoopenia.

##### Immuunsüsteemi häired

*Teadmata:* ülitundlikkus (võib avalduda kolestaasi, vere düskraasia ja lööbena).

##### Ainevahetus- ja toitumishäired

*Aeg-ajalt:* söögiisu vähenemine

##### Psühhiaatrilised häired

*Sage:* ärevus, unehäired

*Aeg-ajalt:* hirmuunenäod

*Teadmata:* segasus.

### Närvisüsteemi häired

*Väga sage:* pearinglus (välja arvatud vertiigo).

*Sage:* peavalu, düsgeusia.

*Aeg-ajalt:* minestus, ataksia, paresteesia.

*Teadmata:* infarkt, ekstrapüramidaalsed sümptomid, rahutus.

### Silma kahjustused

*Sage:* nägemise hägustumine.

### Kõrva ja labürindi kahjustused

*Aeg-ajalt:* vertiigo.

### Südame häired

*Väga sage:* südame erutusjuhtehäired (sh sinuatriaalne blokaad, atrioventrikulaarne blokaad ja intraventrikulaarne blokaad), palpitatsioonid.

*Sage:* siinusbradükardia, bradükardia, tahhükardia, kodade laperdus.

*Aeg-ajalt:* ventrikulaarne tahhükardia, arütmia (propafenoonega võivad kaasned proarütmilised toimed, mis avalduvad südame löögisageduse kiirenemisena (tahhükardia) või ventrikulaarse fibrillatsioonina. Mõned nendest arütmiatest võivad olla eluohtlikud ja vajada elustamist, et ennetada letaalset lõpet).

*Teadmata:* ventrikulaarne fibrillatsioon, südamepuudulikkus (võib põhjustada olemasoleva südamepuudulikkuse halvenemist), südame löögisageduse aeglustumine.

### Vaskulaarsed häired

*Aeg-ajalt :* hüpotensioon.

*Teadmata:* ortostaatiline hüpotensioon.

### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

*Sage:* düspnoe.

### Seedetrakti häired

*Sage:* kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, suukuivus.

*Aeg-ajalt:* kõhupuhitus, kõhugaasid.

*Teadmata:* okserefleks, seedetrakti häired.

### Maksa ja sapiteede häired

*Sage:* maksafunktsiooni häired (sh muutused maksafunktsiooni analüüsides, nt aspartaaminotransferaasi,alaniinaminotransferaasi, gammaglutamüültransferaasi ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine).

*Teadmata:* hepatotsellulaarne kahjustus, kolestaas, hepatiit, ikterus.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Aeg-ajalt:* urtikaaria, sügelus, lööve, nahapunetus.

### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

*Teadmata:* luupusesarnane sündroom.

### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

*Aeg-ajalt:* erektsioonihäire.

*Teadmata:* sperma hulga vähenemine (sperma hulga vähenemine on pärast propafenoonravi lõpetamist pöörduv).

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

*Sage:* valu rinnus, asteenia, väsimus, püreeksia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Erutusjuhtehäired

Kõige sagedamini esineb esimese astme AV-blokaadi, mis on harilikult asümptomaatiline, kuid kõrgema astme juhteteede blokaadi ennetamiseks võib olla vajalik jälgimine ja annuse vähendamine.

Annustamisega seotud kõrvaltoimed

Maitsetundlikkuse häired ja iiveldus võivad olla annusest sõltuvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise sümptomid

*Südamelihase sümptomid*

Propafenoonvesinikkloriidi toksilised toimed müokardile manifesteeruvad impulsi genereerimise ja erutusjuhte häiretena, nagu näiteks PQ-intervalli pikenemine, QRS-kompleksi laienemine, siinussõlme automaatsuse vähenemine, atrioventrikulaarne blokaad, ventrikulaarne tahhükardia, ventrikulaarne laperdus ja ventrikulaarne fibrillatsioon. Kontraktilsuse vähenemine (negatiivne inotroopne toime) võib põhjustada hüpotensiooni, mis raskematel juhtudel võib viia kardiovaskulaarse šokini.

*Mitte-kardiaalsed sümptomid*

Sageli võib esineda peavalu, pearinglus, nägemise ähmastumine, paresteesia, treemor, iiveldus, kõhukinnisus ja suukuivus. Äärmiselt harvadel juhtudel on üleannustamisel teatatud krampidest. Samuti on teatatud surmaga lõppenud juhtudest. Raske mürgistuse korral võivad ilmned kloonilistoonilised krampid, paresteesia, unisus, kooma, hingamisseiskus ja surm.

Ravi

Lisaks üldistele esmaabimeetmete rakendamisele tuleb intensiivravi tingimustes jälgida patsiendi elulisi näitajaid ja vajadusel neid sobivalt korrigeerida.

Südametöö ja vererõhu kontrollimises on osutunud efektiivseks defibrillatsioon ja dopamiini ning isoproterenooli infusioon. Krampe on leevendatud intravenoosse diasepaamiga. Üldised toetavad meetmed nagu mehaaniline hingamise toetamine ja väline südamemassaaž võivad osutada vajalikuks.

Kuna propafenoon on plasmas 95% ulatuses seotud verevalkudega ning tema jaotusruumala on suur, on hemodialüüs ebaefektiivne ning katsed eemaldada propafenooni hemoperfusioonil ei anna soovitud tulemusi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antiarütmikumid, klass I<sub>C</sub> Vaughan-Williamsi klassifikatsiooni järgi, ATC-kood: C01BC03

Toimemehhanism

Propafenoonvesinikkloriid on membraani stabiliseeriv ja naatriumkanaleid blokeeriv antiarütmiline preparaat (Vaughan-Williamsi klassifikatsiooni järgi klass Ic).

Samuti esineb ravimil nõrk beeta-blokeeriv toime (Vaughan-Williamsi klassifikatsiooni järgi klass II). Propafenoonvesinikkloriid vähendab aktsioonipotentsiaali tekkekiirust, aeglustades seeläbi impulsi erutusjuhet (negatiivne dromotroopne efekt): toimub refraktaarperioodi pikenemine kodades, AV-sõlmes ja vatsakestes.

Propafenoonvesinikkloriid pikendab WPW (Wolff-Parkinson-White) sündroomiga patsientidel refraktaarperioode lisajuhteteedes.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Propafenoon allub ulatuslikule presüsteemsele biotransformatsioonile (ensüümi CYP2D6 esmase maksapassaaži efekt), mis on küllastuv ning millest sõltub ravimi (annusest ja ravimvormist sõltuv) absoluutne biosaadavus. Üksikannuse uuringus suurendas toit ravimi biosaadavust ja maksimaalset kontsentratsiooni plasmas, kuid propafenooni korduval manustamisel tervetele isikutele ei põhjustanud toit olulisi erinevusi ravimi biosaadavuses.

### Jaotumine

Propafenoon jaotub kiiresti. Jaotusruumala on tasakaaluseisundis 1,9...3 l/kg. Propafenooni seonduvus plasmavalkudele on kontsentratsioonist sõltuv, kontsentratsioonil 0,25 µg/ml on see 97,3%, vähenedes 81,3%-ni kontsentratsioonil 100 µg/ml.

### Biotransformatsioon ja eritumine

Propafenooni metabolism järgib ühte kahest (geneetiliselt kindlaks tehtud) muustrit. Rohkem kui 90%-l patsientidest metaboliseerub ravim kiiresti ja ulatuslikult – eliminatsiooni poolväärtusaeg ulatub 2 kuni 10 tunnini. Nendel patsientidel metaboliseerub propafenoon kaheks aktiivseks metaboliidiks: 5-hüdroksüpropafenooniks, mis tekib ensüümi CYP2D6 abil ja N-depropiül-propafenooniks (norpropafenooniks), mis tekib ensüümide CYP3A4 ja CYP1A2 abil. Vähem kui 10%-l patsientidest on propafenooni metabolism aeglasem, kuna neil 5-hüdroksümetaboliiti ei moodustu (või moodustub minimaalselt). Propafenooni hinnanguline poolväärtusaeg aeglastel metaboliseerijatel on 10...32 tundi. Propafenooni kliirens on 0,67 kuni 0,81 l/tunnis/kg.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Kiiretel metaboliseerijatel on hüdroksüleerumise näol tegemist küllastuva metabolismirajaga (CYP2D6) ning sellisel juhul ei ole ravimi farmakokineetika lineaarne. Propafenooni farmakokineetika on lineaarne aeglastel metaboliseerijatel.

### Inter-/intrasubjektiivne varieeruvus

Propafenoonvesinikkloriidi farmakokineetika varieerub erinevail isikuil märkimisväärselt. See on suures osas tingitud esmase maksapassaaži efektist ning kiirete metaboliseerijate mittelineaarsest farmakokineetikast. Kuna ravimi plasmakontsentratsioon varieerub märkimisväärselt, tuleb annuseid tiitrida ettevaatlikult ning pöörata erilist tähelepanu ilmnevatele kliinilistele ja elektrokardiograafilistele toksilisuse tunnustele.

### Eakad

Propafenooni ekspositsioon normaalse neerufunktsiooniga eakatel patsientidel on väga varieeruv ja ei erinenud oluliselt ekspositsioonist tervetel noortel. Ekspositsioon 5-hüdroksüpropafenoonile oli sarnane, kuid propafenoon glükuroniididele oli kaks korda suurem.

### Neerukahjustus

Ekspositsioonid propafenoonile ja 5-hüdroksüpropafenoonile olid neerukahjustusega patsientidel samasugused nagu tervetel kontrollrühma patsientidel, küll aga esines glükuroniidmetaboliitide kuhjumine organismis. Propafenoonvesinikkloriidi manustamisel neeruhaigusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

### Maksakahjustus

On näidatud, et propafenooni suukaudse manustamise järgselt maksakahjustusega patsientidel suurenes ravimi biosaadavus ja pikenes poolväärtusaeg. Maksahaigusega patsientidel tuleb annust kohandada.

### Lapsed

Pärast intravenooset ja suukaudset manustamist jäi propafenooni (näiv) kliirens 3 päeva kuni 7,5 aasta vanustel imikutel ja lastel vahemikku 0,13...2,98 l/h/kg, kusjuures puudus selge seos lapse vanusega.

Suukaudselt manustatud propafenooni tasakaaluseisundi annus-normaliseeritud kontsentratsioonid, mis määrati 47 lapsel vanuses 1 päev kuni 10,3 aastat (mediaanväärtusega 2,2 kuud), olid üle 1 aasta vanuste laste seas 45% kõrgemad kui alla 1 aasta vanuste laste seas. Vaatamata suurtele isikutevahelistele erinevustele on ilmne, et propafenooni annuste kohandamisel on kindlam lähtuda EKG monitooringu tulemustest, mitte propafenooni kontsentratsioonist plasmas.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### *Subkrooniline ja krooniline toksilisus*

Subkroonilise ja kroonilise toksilisuse uuringutes on näidatud juhuslikke pöörduvaid spermatogeneesi häireid ahvidel (annus 2 mg/kg/ööpäevas), küülikutel (annus 0,5 mg/kg/ööpäevas) ja koertel (annus 5 mg/kg/ööpäevas), kuid mitte rottidel. Mitmel juhul on täheldatud spermatoosoidide arvu pöörduvat vähenemist meestel.

#### *Mutageensus ja kartsinogeensus*

Propafenooni mutageenseid toimeid on uuritud mitmetes *in vivo* ja *in vitro* mutageensuse testides. Olulisi tõendeid mutageensuse kohta ei täheldatud.

Hiirte ja rottidega läbi viidud pikaajalistes katsetes ei leitud propafenooni tumorigeenet toimet.

#### *Reproduktsoonitoksilisus*

Rottidega läbi viidud embrüotoksilisuse katsetes ei täheldatud spermatogeneesi häireid, kuid seda on täheldatud mitmetel teistel loomaliikidel. Mitmel juhul on täheldatud mööduvat spermatoosoidide arvu vähenemist meestel. Embrüo-loomatoksilisust täheldati küülikutel ja rottidel, kellel annus 15 mg/kg/ööpäevas ei tekitanud mingeid kõrvaltoimeid. Vastsündinute suremuse suurenemist täheldati emasloomale toksiliste annuste puhul. Pre- ja postnataalse ekspositsiooni võimalikke pikaajalisi toimeid inimesel ei ole uuritud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Glükoosmonohüdraat  
Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### 6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 5% glükoosi lahuses 72 tunni jooksul temperatuuril 25°C.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada,

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.



Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Värvitust klaasist OPC ampull, 2 kontuuriga viaalid, karp.

Pakendi suurus: 10 x 10 ml.

#### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Lahuse valmistamiseks tuleb kasutada (5%) glükoosilahust. Võimaliku välja sadenemise tõttu ei sobi infusioonilahuse valmistamiseks füsioloogiline lahus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

PRO.MED.CS Praha a.s.  
Telčská 377/1, Michle  
140 00 Praha 4  
Tšehhi Vabariik

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

771111

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.12.2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 7.12.2016

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2018