

Version 7.2, 10/2006
corr. 06/2007

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RYTMOCARD® 150 mg film-coated tablets
RYTMOCARD® 300 mg film-coated tablets
РИТМОКАРД® 150 mg филмирани таблетки
РИТМОКАРД® 300 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-3648-9, 04.12.08</u>
Одобрено: <u>26/11.11.08</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа активното вещество пропafenонов хидрохлорид (*propafenone hydrochloride*) 150 mg или 300mg.

Помощно вещество: пшенично нишесте.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на камерни аритмии;
- Профилактика и лечение на пароксизмални надкамерни тахиаритмии като: пароксизмално предсърдно трептене/мъждене, пароксизмални реентри тахикардии засягащи AV-възела или допълнителни пътища на провеждане, където стандартната терапия е неефективна или контраиндицирана.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Започването на терапия с антиаритмични лекарствени продукти изисква строго наблюдение и трябва да се провежда в болнично заведение при наличие на апаратура за спешна терапия и възможност за мониторинг контрол.

Дозирането трябва да се провежда индивидуално под наблюдение на кардиолог с непрекъснат ЕКГ запис и контрол на кръвното налягане.

По време на лечението е необходимо да се провеждат контролни прегледи, например: през 1 месец - стандартно ЕКГ, респективно през 3 месеца - Holter ЕКГ и в дадени случаи - ЕКГ при натоварване.

При влошаване на някои параметри, например удължаване на QRS интервала, респективно QT-интервала с повече от 25% или на PQ-интервала с повече от 50%, респективно удължаване на QT-интервала до повече от 500 милисекунди, или нарастване на броя или тежестта на ритъмните нарушения, терапията трябва да се преоцени.

Възрастни:

Като начално и поддържащо лечение на пациенти с тегло около 70 kg се препоръчва дневна доза от 450 mg, разделена на 3 приема през 8 часов интервал. При необходимост и отсъствие на терапевтичен ефект дозата може постепенно да се повишава през 3-4 дневен интервал до максимална доза от 900 mg разделени на 3 приема през 8-часов интервал. При пациенти с по-ниско телесно тегло дневните дози трябва да се понижат.

В случай на значително удължаване на QRS-интервала или поява на блок II или III степен, дозата трябва да се понижи или терапията да се преустанови до нормализиране на ЕКГ.

Деца



Предлаганите дозови форми Ритмокард филмирани таблетки 150 mg и 300 mg не са подходящи за правилно дозиране при деца.

Други категории пациенти

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст или такива със значително увредена миокардна функция дозирането на пропафенон трябва да се извършва особено внимателно. При тези пациенти не се препоръчва увеличаване на дозата преди да е изминал интервал от около 5-8 дни.

Пациенти с увредена чернодробна и/или бъбречна функция

При увреждане на чернодробната и/или бъбречната функция може да се стигне до кумулиране на пропафенон в терапевтични дози. При такива пациенти пропафенон трябва да се прилага под ЕКГ контрол и при едновременно проследяване на плазмените концентрации на продукта.

При пациенти с нарушена чернодробна функция дозата е 20-30% от дозата прилагана при пациенти с нормална функция.

Таблетките трябва да се приемат цели (да не се смучат или дъвчат), след хранене с достатъчно количество течност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества;
- Манифестна сърдечна недостатъчност;
- Кардиогенен шок (освен, ако е предизвикан от ритъмно нарушение);
- Тежка симптоматична брадикардия;
- През първите 3 месеца след прекаран инфаркт на миокарда или при намалена сърдечна функция (фракция на изтласкване на лява камера под 35%), освен при пациенти с животозастрашаващи камерни аритмии;
- Синусатриални, атриовентрикуларни и камерни нарушения в провеждане на сърдечните импулси (AV-блок II-III степен, синдром на болния синусов възел) при отсъствие на пейсмейкър;
- Клинично значими нарушения в електролитното равновесие - напр. в метаболизма на калия;
- Тежки обструктивни заболявания на белия дроб;
- Изразена хипотония;
- Миастения гравис.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- При пациенти с ограничена левокамерна функция (левокамерен обем на изтласкване под 35%) или структурни заболявания на миокарда (напр. значима левокамерна хипертрофия), дозите трябва да се назначават много внимателно и постепенно. По този начин се намалява рискът от евентуални проаритмични ефекти в началните фази от лечението.
- По време на терапия с пропафенон честотата и чувствителността на сърдечните пейсмейкъри могат да се променят. Функцията на пейсмейкъра трябва да се провери и ако е необходимо, да се препрограмира.
- Както е и с другите антиаритмични продукти от клас IC при пациенти със структурни сърдечни заболявания лечението с пропафенон може да повиши риска от поява на нежелани ефекти. Поради липсата на доказателства, че тези продукти подобряват средната продължителност на живота, препоръката е те да се избягват при пациенти с неживотозастрашаващи камерни аритмии.
- При лечение на пароксизмално предсърдно мъждене, то често може да премине в трептене с провеждане 2:1 или 1:1 и е възможно да се развие много висока сърдечна честота (>180 удара/min).
- Поради наличието на бета-блокиращ ефект, пропафенон е необходимо да се назначава особено внимателно при пациенти с бронхообструктивни заболявания или астма.
- Пропафенон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна и/или бъбречна функция и при пациенти на хемодиализа.



- В състава на лекарствения продукт е включено пшенично нишесте. Пшеничното нишесте може да съдържа глютен, но само в незначително количество, и поради това се счита безопасно за хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- При едновременната употреба на пропафенон с локални анестетици (напр. при процедури за имплантиране на пейсмейкър, хирургични или стоматологични интервенции) може да се увеличи рискът от нежелани лекарствени реакции от страна на централната нервна система.
- В случай на едновременно прилагане на пропафенон и лидокаин интравенозно се повишава рискът от нежелани ефекти на лидокаин върху ЦНС.
- Лекарствени продукти с потискащ ефект върху сърдечния ритъм и/или контрактилитет (бета-блокери като пропранолол, метопролол, трициклични антидепресанти, калциеви антагонисти като верапамил, дилтиазем) могат да повишат ефектите на пропафенон при едновременно приложение.
- Пропафенон води до дозозависимо увеличаване на серумните нива на дигоксин. Плазмените нива на дигоксин при пациенти на терапия с пропафенон трябва да се мониторира и дозата на дигоксин да бъде съответно коригирана.
- Едновременното прилагане на пропафенон и циметидин може да доведе до 20% увеличение на плазмената концентрация на пропафенон, без значителни изменения в ЕКГ-параметрите.
- При едновременно прилагане на пропафенон с орални антикоагуланти се повишават плазмените нива на антикоагуланта. Протромбиновото време също се удължава. Препоръчва се рутинно мониториране на протромбиновото време и съответно корекция в дозите на антикоагуланта при едновременно лечение с пропафенон.
- Пропафенон може да повиши плазмената концентрация на пропранолол, метопролол, теофилин, циклоспорин, дезипрамин при едновременното им приложение.
- Прилагането на пропафенон с продукти, които се метаболизират от CYP2D6 (венлафаксин) води до повишаване на плазмените нива на тези продукти.
- Лекарствени продукти, които инхибират CYP2D6, CYP2A2 и CYP3A4 (като кетоназол, циметидин, хинидин, еритромицин, сок от грейпфрут) могат да повишат плазмените нива на пропафенон. Когато пропафенон се прилага с инхибитори на тези ензими, пациентите трябва внимателно да се мониторира и при необходимост дозата да се коригира.
- Лекарственият продукт не трябва да се употребява съвместно с ритонавир.
- Рифампицин и фенобарбитал могат да понижат плазмените нива и антиаритмичната ефективност на пропафенон при едновременна употреба.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

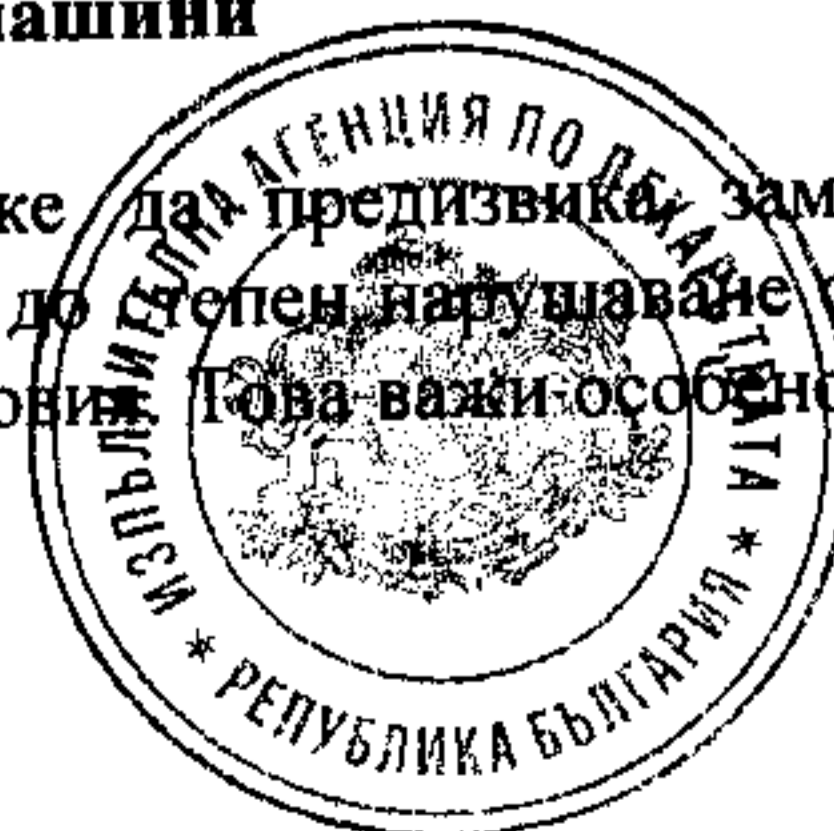
Няма достатъчно адекватни и добре контролирани проучвания за безопасността на пропафенон по време на бременност. При проучвания върху животни при прилагане в терапевтични дози не са наблюдавани пре- или перинатални увреждания. Употребата на пропафенон не се препоръчва при бременни, освен в случаите когато очакваната полза надвишава възможния риск за плода.

Кърмене

Пропафенон преминава през плацентарната бариера. Екскретира се в майчината кърма, поради което при необходимост от лечение на кърмещи жени кърменето трябва да бъде прекратено.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В зависимост от индивидуалния отговор Ритмокард може да предизвика замаяност, умора, нарушения в зрението. Ритмокард може да забави реакциите до степен, нарушаване способността за шофиране, управление на машини или работа при опасни условия. Това важи особено за началото на



лечението, при повишаване на дозата, при смяна на терапията с друг лекарствен продукт и при едновременна употреба с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу, класифицирани по органи и системи и по честота. Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), не чести ($\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$) и много редки ($<1/10\ 000$), включително единични съобщения.

Възможните нежелани реакции при приложение на пропафенон са следните:

Сърдечни нарушения: чести – гръдна болка, синусова брадикардия, синоатриален, атриовентрикуларен или вътрекамерен блок, камерна тахикардия, влошаване на сърдечна недостатъчност; редки – камерно мъждене или трептене.

При пациенти с пейсмейкър на лечение с пропафенон може да се промени пейсинг и сензинг прага на пейсмейкърите.

Нарушения на кръвта и лимфната система: редки – левкоцитопения, респ. гранулоцитопения или тромбоцитопения, агранулоцитоза, които са обратими след спиране на лечението.

Нарушения на нервната система: чести – световъртеж или замайване, парестезия, невропатия, тремор, екстрапирамидни симптоми, атаксия; много редки – конвулсии при предозиране.

Нарушения на очите: чести – нарушения в зрението.

Респираторни гръдни и медиастинални нарушения: нечести – задух при пациенти склонни към бронхоспазъм.

Стомашно-чревни нарушения: чести – гадене, повдигане, повръщане, съхнене на устата, горчив вкус, подуване на корема, коремна болка, запек или диария обикновено при висока начална доза.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: нечести – еритема, сърбеж, обрив, уртикария, екзантем.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: редки – повишаване на антинуклеарните антитела, лупус еритематодес-подобен синдром.

Нарушения на метаболизма: чести – липса на апетит.

Съдови нарушения: чести – хипотония, при по-възрастни пациенти с ограничена миокардна функция може да се стигне до нарушена регулация на кръвообращението със склонност към ортостатичен синдром, синкоп.

Общи нарушения с ефекти на мястото на приложение: чести – температура; нечести – главоболие.

Хепато-билиарни нарушения: нечести – холестаза като израз на хиперергично-алергична реакция и/или нарушена чернодробна функция, жълтеница, хепатит.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: рядко – при прием на високи дози пропафенон може да се наблюдава намаляване на потентността и броя на сперматозоидите. Тези явления са обратими и се възстановяват след прекратяване на терапията. Тъй като терапията с пропафенон може да е жизнено важна, тя не трябва да се прекъсва при появата им без лекарски съвет.

Психични нарушения: нечести – умора, обърканост, кошмари, безпокойство, нарушения на съня.

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

- Симптоми от страна на сърцето

Токсичните ефекти на пропафенон върху сърцето се изразяват в генериране на импулси и проводни нарушения, включващи удължаване на PQ интервала, разширяване на QRS-комплекса, потискане автоматизма на синусовия възел, AV-блок, вентрикуларна тахикардия, камерно трептене, камерно мъждене. Отрицателният инотропен ефект в тежки случаи може да доведе до хипотония и кардиогенен шок.

- Други симптоми



Главоболие, замаяност, нарушения в зрението, парестезии, тремор, сухота в устата, гадене, запек. В тежки случаи може да се стигне до клонично-тонични гърчове, парестезии, сънливост, кома и спиране на дишането.

Лечение

Лечението е симптоматично, като основните функции трябва да се мониторират и коригират в интензивно отделение: дефибрилация, непряк сърдечен масаж, вливане на допамин и изопротеренол, с което се коригират ритъмът и артериалното налягане. Няма специфичен антидот. Елиминирането чрез хемотрансфузия не е много ефективно. Поради високия си афинитет към плазмените протеини (>95%) и големия обем на разпределение, хемодиализата е неефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиаритмици, клас IC, АТС код: C01BC03

Пропафенон потиска бързия натриев инфлукс (фаза 0), намалява амплитудата на акционния потенциал, повишава прага на диастолната деполяризация, инхибира автоматизма и пусковата активност, удължава рефрактерния период и времето за провеждане (в предсърдията, AV-възела, камерите и акцесорните пътища). В терапевтични дози има умерено изразен бета-блокиращ и отрицателен инотропен ефект.

При камерна тахикардия пропафенон удължава атрио-вентрикуларната проводимост и предизвиква незначителен ефект върху функцията на синусовия възел. Проводното време в AV-възела, както и проводното време в снопчето на Хис и влакната на Пуркиние се удължават под въздействие на пропафенон. Пропафенон има незначителен ефект върху предсърдния функционален рефрактерен период, но AV-нодалния функционален и ефективен рефрактерни периоди са удължени.

При пациенти с WPW-синдром, пропафенон намалява времето за проводимост и увеличава ефективния рефрактерен период на акцесорните пътища в предсърдието и в двете посоки. Пропафенон забавя проводимостта и следователно предизвиква дозозависими промени в PR-интервала и продължителността на QRS-комплекса.

Предизвиква дозозависимо и концентрация-зависимо намаление на честотата на единични и множествени екстрасистоли и може да прекрати рецидиви от камерна тахикардия. Подобно на други представители на клас IC антиаритмични продукти пропафенон проявява отрицателен инотропен ефект върху миокарда.

При постигане на средна плазмена концентрация от 3 µg/ml се наблюдава значително намаление на пулмо-капилярното налягане, системната и белодробна съдова резистентност и намаление в стойностите на сърдечния ударен обем и сърдечния индекс.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Пропафенон се резорбира бързо и пълно в гастроинтестиналния тракт. Максимални плазмени концентрации се достигат след 2-3 часа. Ниската бионаличност (около 50%) след еднократно дозиране се дължи на активен метаболизъм при „first-pass effect” на пропафенон през черния дроб. След повторен прием, плазмената концентрация и бионаличността нарастват съответно на насищането от метаболизма в черния дроб. Постоянна плазмена концентрация се достига на 3-4 ден и бионаличността нараства близо до 100%. Терапевтичните плазмени концентрации варират от 100-1500 ng/l.

Разпределение

Пропафенон се свързва с плазмените протеини до 97%. Нивото на разпределение е 3,6 l/kg. Преминава през плацентарната бариера и се излъчва в кърмата.

Метаболизъм



Метаболизира се основно в черния дроб. Има значителен first-pass метаболизъм. В над 90% от случаите пропафенон бързо се метаболизира до два активни метаболита: 5-хидроксипропафенон и N-депропилпропафенон, които имат антиаритмична активност, подобна на пропафенон, но присъстват в концентрации < от 20% спрямо основния продукт. Скоростта на метаболизма е различна при бързо метаболизиращите и при бавно метаболизиращите индивиди. 90% от популацията се отнася към категорията с висока степен на метаболизъм. При бързите метаболитори фармакокинетиката на пропафенон е нелинейна, поради насищането на first pass метаболизма. В групата на бавните метаболитори фармакокинетичните криви за достигане на steady state плазмена концентрация са линейни.

Екскреция

Пропафенон се екскретира под формата на метаболити, като 53% се екскретира чрез жлъчката, а в 38% - чрез бъбреците. Само в 1% продукта се излъчва в неметаболизиран вид.

Времето на полуживот на пропафенон при бързите метаболитори е 2-10 часа и около 17 часа при бавните метаболитори.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Пропафенон показва ембриотоксичен ефект при опитни зайци и плъхове в дози 10 и респ. 40 пъти превишаващи максималната препоръчвана доза при хора. И при двата вида не е наблюдаван тератогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Филмирана таблетка 150 mg

Пшенично нишесте, коповидон, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза (тип 101), натриев гликолат нишесте тип А, опадрай II (33G22704) жълт (E172, E171, E 464).

Филмирана таблетка 300 mg

Пшенично нишесте, коповидон, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза (тип 101), натриев гликолат нишесте тип А, опадрай II (33G28707) бял (E171, E 464).

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Данни за опаковката

Филмирана таблетка 150 mg

10 филмирани таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; 5 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

Филмирана таблетка 300 mg



10 филмирани таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; 3 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16
1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20030582/ 21.08.2003 – за таблетки 150 mg
Рег. № 20030583/ 21.08.2003 – за таблетки 300 mg

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

21.08.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2008

