

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rytmonorm 70mg/20ml sol. inj. / Ритмонорм 70 mg/20ml инжекционен разтвор

Rytmonorm 150 mg film-coated tablets / Ритмонорм 150 mg филмирани таблетки

Rytmonorm 300 mg film-coated tablets / Ритмонорм 300 mg филмирани таблетки

ИЗДАНИЕ НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Код на лекарството/близък продукт - Приложение 1

Към РУ 5770-5772, 10.09.2009

Одобрено: 34/24.03.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Rytmonorm 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg пропafenонов хидрохлорид (*propafenone hydrochloride*).

Rytmonorm 300 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg пропafenонов хидрохлорид (*propafenone hydrochloride*).

Rytmonorm 70 mg/20ml инжекционен разтвор

20 ml от инжекционния разтвор съдържат 70 mg пропafenонов хидрохлорид (*propafenone hydrochloride*).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Rytmonorm 150 mg – бели, биконвексни филмирани таблетки, с диаметър 9,0 на 9,4 mm и „150” извън триъгълния знак на Knoll

Rytmonorm 300 mg – бели, биконвексни, кръгли таблетки с делителна черта и “300” извън триъгълния знак на Knoll от едната страна

Rytmonorm 70 mg/20ml – бистър, безцветен инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Симптоматични надкамерни тахиаритмии, изискващи лечение като AV тахикардии, надкамерна тахикардия при пациенти със синдром на Wolff-Parkinson-White (WPW) или пароксизмално предсърдно мъждене.

- Тежка симптоматична камерна тахиаритмия, която по преценката на лекаря е животозастрашаваща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Поради горчивия вкус и повърхностното анестезиращото действие на пропafenон, филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели, без да се дъвчат, с достатъчно количество течност след хранене. Дозата се съобразява с изискванията на всеки индивидуален пациент.

Възрастни

За периода на титриране и като поддържаща терапия при пациенти с телесно тегло около 70 kg се препоръчва дневна доза от 450 mg -600 mg пропafenон, разделена на два или три приема. В някои случаи може да е необходимо повишаване на дневната доза до 900 mg. Повишаване на дозата не трябва да се предприема преди пациентът да е приемал продукта 3-4 дни. Индивидуалната поддържаща доза трябва да се определи при проследяване от кардиолог, включително ЕКГ-мониторирание и редовен контрол на кръвното налягане (период на титриране).

Деца

Няма достатъчно данни за приложение на продукта при деца. Пероралната лекарствена форма не е подходяща за употреба при деца.



Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст, такива със значително увреждане на левокамерната функция (фракция на изтласкване на лявата камера под 35%) или с миокардно заболяване, лечението трябва да започне постепенно с малки повишаващи се дози при особено внимание. Това се отнася и до поддържащата терапия. Всяко необходимо повишаване на дозата не трябва да се предприема преди пациентът да е приемал продукта 5 до 8 дни.

При пациенти с увредени чернодробна и бъбречна функции

При тази група пациенти може да е налице акумулиране на продукта при стандартни терапевтични дози. Пациентите трябва да бъдат титрирани под ЕКГ-контрол и мониториране на плазмените нива.

Интравенозно приложение

Дозата трябва да бъде приспособена индивидуално и определена под ЕКГ-контрол и проследяване на кръвното налягане. Когато продуктът се прилага в интравенозна инфузия е необходимо тясно мониториране на ЕКГ (QRS-интервал, PR-интервал и QTc-интервал), както и циркулаторните параметри.

Единичната доза е 1 mg/kg телесно тегло. Желаният терапевтичен ефект често се постига с доза 0,5 mg/kg тегло. Ако е необходимо, единичната доза може да се повиши до 2 mg/kg тегло.

Лечението трябва да започне с най-ниската възможна доза при внимателно наблюдение на пациента и строг контрол на ЕКГ и кръвното налягане.

Интравенозните инжекции трябва да се прилагат бавно, за период от 3 до 5 минути и интервал между тях не по-кратък от 90 до 120 минути. Ако се появи разширяване на QRS-комплекса и зависимо от скоростта на инжектиране удължаване на QT-интервала повече от 20%, инжектирането трябва да се прекрати незабавно.

Краткотрайна инфузия

При прилагане на пропафенон в краткотрайна инфузия с продължителност 1 до 3 часа, скоростта на дозиране е 0,5 до 1 mg/min.

Бавна инфузия

При прилагане на пропафенон в бавна инфузия, най-високата дневна доза е 560 mg. За приготвяне на инфузията трябва да се използват разтвори на глюкоза (5%) и фруктоза. Изотоничен физиологичен разтвор не е подходящ за приготвяне на инфузията поради риск от преципитация.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към пропафенон или към някое от помощните вещества;
- Значимо сърдечно заболяване като:
 - неконтролирана застойна сърдечна недостатъчност, когато левокамерната фракция на изтласкване е под 35%;
 - кардиогенен шок, освен ако не е причинен от аритмия;
- Тежка симптоматична брадикардия;
- Дисфункция на синусовия възел, предсърдни дефекти на провеждането, блок от втора или по-висока степен, блок на проводния сноп или дистален блок от трета степен на пейсмейкър.
- Тежка хипотония;



- Изявен електролитен дисбаланс (нарушения на калиевия метаболизъм);
- Тежка обструктивна белодробна болест;

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Особено важно е всеки пациент, приемащ пропафенон да бъде електрокардиографски и клинично проследяван преди и по време на лечението за установяване наличието на отговор към лечението с продукта.

Пропафенон може да влоши симптомите на *myasthenia gravis*.

Подобно на останалите антиаритмици, пропафенон повлиява чувствителността и прага на възбудимост на пейсмейкърите. Функцията им трябва да бъде проверена и при необходимост, препрограмирана.

Съществува възможност за превръщане на пароксизмалното предсърдно мъждене в предсърдно трептене с придружаващ 2:1 или 1:1 проводен блок.

Както при останалите 1С антиаритмици, пациентите със значимо структурно сърдечно заболяване може да са предразположени към тежки нежелани ефекти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефектите на пропафенон може да бъдат потенцирани при едновременното му приложение с локални анестетици (имплантиране на пейсмейкър, хирургични или стоматологични интервенции) или средства, потискащи сърдечната честота и/или миокардния контрактилитет (бета-блокери, трициклични антидепресанти).

Едновременното приложение на пропафенон с лекарства, метаболизиращи от CYP2D6 (като венлафаксин) може да доведе до повишаване нивата на тези лекарствени продукти. Докладвани са повишени плазмени нива на пропранолол, метопролол, дезипрамин, циклоспорин, теофилин и дигоксин по време на лечение с пропафенон.

Инхибиторите на CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4, като напр. кетоконазол, циметидин, хинидин, еритромицин и сок от грейпфрут, могат да доведат до повишени нива на пропафенон. При приложението на пропафенон с инхибитори на тези ензими, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани, а дозата съответно адаптирана.

Поради възможност за повишаване на плазмените концентрации, едновременното приложение на 800-1200mg дневно ритонавир и пропафенон хидрохлорид е противопоказано.

Комбинираното лечение с амиодарон и пропафенон може да повлияе провеждането и реполаризацията и да доведе до нарушения, имащи проаритмогенен потенциал. Може да е необходима промяна в дозата на двата продукта в зависимост от терапевтичния отговор.

При едновременното приложение на пропафенон и лидокаин не са наблюдавани значими фармакокинетични ефекти. Въпреки това, при едновременното приложение на пропафенон и интравенозен лидокаин са докладвани случаи на повишен риск от нежелани ефекти на лидокаин върху централната нервна система.

Пропафенон е известен като индуктор на CYP3A4. При едновременното приложение с фенобарбитал е необходимо проследяване отговора към пропафенон.

Едновременно прилагане на пропафенон и рифампин може да понижи антиаритмичния ефект на пропафенон като резултат от понижаване на плазмените му нива.



Препоръчва се тясно наблюдение на параметрите на кръвосъсирването при пациенти, които приемат перорални антикоагуланти (фенпрокумон, варфарин) едновременно с пропафенон, тъй като той може да повиши техния ефект и да доведе до удължено протромбиново време.

Едновременното приложение на пропафенон и флуоксетин при пациенти – екстензивни метаболитори води до повишаване на C_{max} и AUC на S пропафенон с 39 и 50% и C_{max} и AUC на R пропафенон с 71 и 50%. Новишени плазмени нива на пропафенон могат да се наблюдават при едновременното приложение на пропафенон и пароксетин. В тези случаи за достигане на желаня терапевтичен отговор може да са достатъчни по-ниски дози пропафенон.

4.6 Бременност и кърмене

По време на бременност пропафенон трябва да се прилага само когато потенциалната полза надвишава риска за плода.

Известно е, че пропафенон преминава през плацентраната бариера при хора. Има съобщения за нива на продукта в пъпната връв, равни на около 30% от концентрацията му в кръвта на майката.

Не е изследвано отделянето на пропафенон в кърмата. Ограничени данни говорят, че вероятно той се излъчва в кърмата. Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неясното зрение, замаяността, умората и хипотонията при изправяне, може да повлияят скоростта на реакция на пациентите, както и да нарушат способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с пропафенон са най-често от страна на гастроинтестиналния тракт, сърдечно-съдовата система и ЦНС. Около 20% от пациентите, лекувани с пропафенон са прекъснали лечението поради нежелани реакции.

На следващата таблица са представени нежелани реакции с честота > 1,5% в група от 474 с пароксизмална надкамерна тахикардия в условия на клинични изпитвания.

Нежелани реакции > 1,5% при пациенти с надкамерна тахикардия

Нежелана реакция	Честота (N=480)
Необичаен вкус	14%
Гадене и/или повръщане	11%
Замайване	9%
Запек	8%



Главоболие	6%
Умора	6%
Неясно виждане	3%
Обща слабост	3%
Задух	2%
Тахикардия с широк комплекс	2%
Хронична сърдечна недостатъчност	2%
Брадикардия	2%
Палпитация	2%
Тремор	2%
Анорексия	2%
Диария	2%
Атаксия	2%

На таблицата по-долу са представени нежелани реакции с честота $\geq 1\%$ в група от 2,127 с камерна аритмия, които са получавали пропафенон в клинични проучвания при различни дози. Най-честите нежелани реакции са дозосвързани, особено замайване, гадене и/или повръщане, необичаен вкус, запек и замъглено виждане. Някои по-малко чести реакции също може би са свързани с дозата - AV блок I степен, конгестивна сърдечна недостатъчност, диспепсия и слабост.

Нежелани реакции, докладвани $\geq 1\%$ пре пациенти с камерна аритмия

N=2127

Нежелана реакция	Честота при обща дневна доза			Обща честота
	450 mg	600 mg	≥ 900 mg	
	(N=1430)	(N=1337)	(N=1333)	
Замайване	4%	7%	11%	13%
Гадене и/или повръщане	2%	6%	9%	11%



Необичаен вкус	3%	5%	6%	9%
Запек	2%	4%	5%	7%
Умора	2%	3%	4%	6%
Задух	2%	2%	4%	5%
Проаритмия	2%	2%	3%	5%
Ангина	2%	2%	3%	5%
Главоболие	2%	3%	3%	5%
Замъглено виждане	1%	2%	3%	4%
Хронична сърдечна недостатъчност	1%	2%	3%	4%
Камерна тахикардия	1%	2%	3%	3%
Диспепсия	1%	2%	3%	3%
Палпитации	1%	2%	3%	3%
Обрив	1%	1%	2%	3%
AV блок I степен	1%	1%	2%	3%
Диария	1%	2%	2%	3%
Слабост	1%	2%	2%	2%
Сухота в устата	1%	1%	1%	2%
Синкоп	1%	1%	1%	2%
Гръдна болка	1%	1%	1%	2%
Анорексия	1%	1%	2%	2%
Акоремна болка, колика	1%	1%	1%	2%



Атаксия	0%	1%	2%	2%
Инсомния	0%	1%	1%	2%
Ранна камерна контракция	1%	1%	1%	2%
Брадикардия	1%	1%	1%	2%
Тревожност	1%	1%	1%	2%
Едема	1%	0%	1%	1%
Тремор	0%	1%	1%	1%
Диафореза	1%	0%	1%	1%
Бедрен болк	0%	1%	1%	1%
Сънливост	1%	1%	1%	1%
Предсърдно мъждене	1%	1%	1%	1%
Флатуленция	0%	1%	1%	1%
Хипотония	0%	1%	1%	1%
Забавена вътрекамерна връзка	0%	1%	1%	1%
Ставни болки	0%	0%	1%	1%



Като допълнение, следните нежелани реакции са докладвани под 1% постмаркетингово. Причинно-следствената връзка не е установена.

Системо- органна класификация	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	много редки	левкопения и/или гранулоцитопения или тромбоцитопения; агранулоцитоза.
Нарушения на имунната система	Редки	алергични реакции.
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	анорексия.
Психични нарушения	Редки.	тревожност, обърканост, кошмари, нарушения на съня, страх.
Нарушения на нервната система	Нечести	Парестезия, замаяване/виене на свят, дисгеузия.
	Редки	Екстрапирамидални симптоми, главоболие.
	Много редки	Конвулсии (наблюдавани при предозиране)
Нарушения на окото	Нечести	Зрително раздвояване (наблюдавано при високи начални дози)
Сърдечни нарушения	Редки	Сърдечен арест, синутриален блок, предсърдно-камерен блок, надкамерен блок, тахикардия, камерна тахикардия, аритмична тахикардия, брадикардия .
	Много редки	Сърдечна недостатъчност, камерно мъждене, камерно ускоряване.
Съдови нарушения	Редки	Хипотензия, ортостатична хипотензия (наблюдавана при по-възрастни пациенти с ограничена/намалена миокардна функция).
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	гадене, повръщане, запек, сухота в устата, горчив вкус, коремна болка.
Хепато-билиарни нарушения	Редки	Холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Алергичен дерматит, еритема, сърбеж, обрив, уртикария_
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	много редки	зачервяване на кожата, обрив, сърбеж, екзантем, уртикария.



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	Спадане на потентността и намаление броя на сперматозоидите (в някои случаи след приложението на високи дози). Тези нарушения са обратими при преустановяване на лечението
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Умора
Изследвания	Редки	Повишение на чернодробните ензими (серумни трансаминази и алкална фосфатаза).

4.9 Предозиране

Симптоми

Миокардни симптоми

Предозирането на пропафенон в миокарда се манифестира с генериране на импулси и проводни нарушения като удължаване на QT-интервала, разширяване на QRS-комплекса, потискане на автоматизма на синусовия възел, AV блок, камерна тахикардия, камерно трептене и камерно мъждене. Може да възникне хипотония.

Немиокардни симптоми

Възможна е и появата конвулсии, сомнолентност и смърт.

Лечение

Поради високата степен на свързване с плазмените белтъци (>95%) и големия обем на разпределение, хемодиализата не е ефективна и елиминирането чрез хемоперфузия е с ограничена ефикасност.

Трябва да бъдат приложени обичайните спешни мерки при остър кардиоваскуларен колапс.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиаритмици клас I C. АТС код С01ВС03

Пропафенон е антиаритмик с мембраностабилизиращо действие, който блокира натриевите канали (Vaughan Williams, class 1C). Той притежава слаб бета-блокиращ ефект (class II по Vaughan Williams) и намалява скоростта на повишаване на акционния потенциал, забавяйки провеждането на импулса (отрицателен дромотропен ефект): рефрактерните периоди в предсърдията, атрио-вентрикуларния възел и камерите се удължават. Той удължава и рефрактерните периоди в допълнителните проводни пътища при пациенти с WPW-синдром.

5.2 Фармакокинетични свойства

Максимални плазмени концентрации се достигат 2 до три часа след прилагане на пропафенон. Той преминава екстензивна пресистемна биотрансформация (чернодробен ефект на първо преминаване), което води до зависима от дозата и лекарствената форма бионаличност.

Съществуват два генетично-детерминирани начина на метаболизъм на пропафенон: повече от 90% от пациентите, продуктът се метаболизира бързо и екстензивно в полуживот от 2 до 10 часа. Тези пациенти метаболизират пропафенон до два активни



метаболита – 5-хидроксипропафенон, който се формира чрез CYP2D6 и N-депропилпропафенон (норпропафенон), който се формира чрез CYP3A4 и CYP1A2. В по-малко от 10% от пациентите, метаболизмът на пропафенон е по-бавен, защото 5-хидрокси метаболита не се формира или се формира в минимална степен. Времето на полуживот на пропафенон е от 2,8 до 11 часа за екстензивните метаболизатори и около 17 часа за бавните метаболизатори.

При екстензивните метаболизатори, пътят на хидроксилиране (CYP2D6) води до нелинеарна кинетика. При бавните метаболизатори фармакокинетиката е линеарна.

Тъй като равновесни концентрации се достигат след 3 до 4 дни при всички пациенти, препоръчваният дозов режим е един и същ за всички пациенти.

При пропафенон съществува значителна степен на индивидуална вариабилност във фармакокинетиката, което се дължи на ефекта на първо преминаване и нелинеарната кинетика при екстензивните метаболизатори. Голямото разнообразие на плазмените нива изисква дозата да се титрира внимателно, при тясно наблюдение за клинични и електрокардиографски признаци за токсичност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Видове животни	Пол	LD 50	mg/kg
		i.v.	p.o.
Мишки	м	29,3 (26,6-32,7)	650 (445-888)
	ж	31,1 (28,3-35,7)	605 (434-849)
Плъхове	м	18,6 (16,8-22,0)	1316 (978-1729)
	ж	16,8 (14,4-19,4)	1250 (263-5943)

б) подостра и хронична токсичност

Незначителни странични ефекти са наблюдавани в 4 седмично проучване за подостра токсичност при плъхове и кучета, на които е прилаган интравенозно съответно до 6 mg/kg т.т. и до 5 mg/kg т.т. пропафенон.

При маймуни, кучета и зайци, но не и при плъхове и само след интравенозно приложение на токсични дози е наблюдавано обратимо увреждане на сперматогенезата. Има отделни случаи на редуция броя на сперматозоидите при хора, която е обратима при прекратяване на терапията.

в) мутагенен и канцерогенен потенциал

Няма значими данни за наличието на мутагенен потенциал при *in vivo* или *in vitro* проучвания.

Дългосрочни проучвания при определени животински видове (плъхове и мишки) показват липсата на значима пропафенон-индуцирана канцерогенност.

г) репродуктивна токсичност

Ембриотоксични проучвания (сегмент 2) при плъхове и зайци показват липса на значима тератогенност, индуцирана от пропафенон.

Ембриотоксичност несъмнено е налице при токсични дози при женски (600 mg/kg т.т.) плъхове и (150 mg/kg т.т.) при зайци. При дози 180 mg/kg т.т. и повече, прилагани при плъхове по време на феталното развитие и кърмене (сегмент 3) е наблюдавано изоставане в теглото на плода (преходно, първа седмица от живота). При дози от 360 mg/kg т.т. и



повече, е наблюдавано понижение на телесното тегло на плода и отчетливо повишение на неонаталната смъртност. При проучване на фертилни плъхове (сегмент 1) не е наблюдавано значимо влияние върху теглото при дози до 270 mg/kg т.т.

При бременни жени и кърмачки, приемали пропафенон, бременността и кърменето са преминали нормално, а новородените са били клинично здрави.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Rytmonorm 70 mg/ 20 ml инжекционен разтвор:

Глюкоза монохидрат

Вода за инжекции

Rytmonorm 150 mg и Rytmonorm 300 mg филмирани таблетки

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Хидроксипропилметилцелулоза

Кроскармелоза натрий

Полиетилен гликол 6000

Полиетилен гликол 400

Магнезиев стеарат

Титанов диоксид

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

За приготвяне на инфузионния разтвор не трябва а бъде използван изотоничен физиологичен разтвор поради риск от преципитация. Необходимо е използването на 5% разтвор на глюкоза или фруктоза.

6.3 Срок на годност

Rytmonorm 150 mg и Rytmonorm 300 mg филмирани таблетки

5 (пет) години

Rytmonorm 70 mg/20ml инжекционен разтвор

3 (три) години.

6.4 Специални условия на съхранение

Rytmonorm 150 mg и Rytmonorm 300 mg филмирани таблетки

Да се съхранява при температура под 30° С.

Rytmonorm 70 mg/20ml инжекционен разтвор

Rytmonorm 70 mg/ 20 ml инжекционен разтвор не трябва да се съхранява при температури под 15° С.

6.5 Данни за опаковката

Rytmonorm 70 mg/20 ml инжекционен разтвор се предлага в ампули. 5 ампули са поставени в картонена кутия.

Rytmonorm 150 mg филмирани таблетки се предлага в блистери PVC/Alu-фолио, поставени в картонена кутия по 30 и по 50 таблетки в кутия.

Rytmonorm 300 mg филмирани таблетки се предлага в блистери PVC/Alu-фолио, поставени в картонена кутия по 20 и по 50 таблетки в кутия .

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Неприложимо.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Rytmonorm 70 mg/ 20 ml инжекционен разтвор:

Abbott GmbH & Co. KG,
Max-Planck-Ring 2;
65205 Wiesbaden
Германия

Rytmonorm 150 mg и 300 mg филмирани таблетки

Abbott GmbH & Co. KG;
Max-Planck-Ring 2;
65205 Wiesbaden
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Rytmonorm solution for injection 70 mg/ 20 ml: №20020601

Rytmonorm 150 mg tablets : №20020603

Rytmonorm 300 mg tablets: №20020602

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2009 г.

