

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Формата на продукта на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20020623
Разрешение №	35713 / 19-09-2019
Освобождение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: Всяка таблетка от 150 mg съдържа до 10.0 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Ритмонорм 150 mg филмирана таблетка – бели до почти бели, биконвексни таблетки с вдлъбнато релефно изображение „150” от едната страна и гладки от другата страна.

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

Дозировка

Перорално приложение

Дозировката трябва да се адаптира според индивидуалните нужди на всеки пациент.

При пациенти със сигнификантно разширяване на QRS комплекса или AV блок втора и трета степен трябва да се обмисли намаление на дозата.

Възрастни

За периода на титриране и като поддържаща терапия при пациенти с телесно тегло около 70 kg се препоръчва дневна доза от 450 mg до 600 mg Ритмонорм, разделена на два или три приема дневно. В някои случаи може да е необходимо повишаване на дневната доза до 900 mg Ритмонорм.

При пациенти с по-малко телесно тегло, дневната доза трябва да бъде съответно понижена. Повишаване на дозата не трябва да се предприема преди пациентът да е бил на това лечение за 3-4 дни.



Индивидуалната поддържаща доза трябва да се определи при проследяване от кардиолог, включително ЕКГ мониториране и редовен контрол на кръвното налягане (период на титриране).

Педиатрична популация

При деца, средна дневна доза 10 до 20 mg Ритмонорм на kg /телесно тегло, разделена на 3-4 дози е подходящата доза в периода на титриране и поддържащо лечение.

Повишаване на дозата не трябва да се предприема преди пациентът да е бил на това лечение за 3-4 дни.

Индивидуалната поддържаща доза трябва да се определи при проследяване от кардиолог, включително ЕКГ мониториране и редовен контрол на кръвното налягане (период на титриране).

Пациенти в старческа възраст

При тази група пациенти не е наблюдавана разлика в безопасността и ефективността, но по-висока чувствителност при някои от тях не може да се изключи, затова тези пациенти трябва внимателно да бъдат мониторираны. Това се отнася и до поддържащата терапия. Всяко необходимо повишаване на дозата не трябва да се предприема преди пациентът да е бил на това лечение за 5 до 8 дни.

Чернодробни/ бърбечни нарушения

При пациенти с нарушена чернодробна и/или бърбечна функция, може да е налице акумулиране на продукта при стандартни терапевтични дози. Въпреки това, пациентите с тези заболявания може да бъдат титрирани с Ритмонорм под ЕКГ-контрол и клинично мониториране.

Начин на приложение

Поради горчивия вкус и повърхностното анестезиращо действие на Ритмонорм, филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели (без дъвчене) с течности.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към пропafenон хидрохлорид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известен Бругада синдром (вижте Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
- Миокарден инфаркт през последните 3 месеца
- Значимо структурно сърдечно заболяване като:
 - Неконтролирана застойна сърдечна недостатъчност с левокамерна фракция на изтласкване под 35%
 - Кардиогенен шок, освен ако не е причинен от аритмия
 - Тежка симптоматична брадикардия
 - Дисфункция на синусовия възел, предсърдни дефекти на провеждането, AV блок от втора или по-висока степен, или блок на проводния сноп, или дистален блок при отсъствие на пейсмейкър.
 - Тежка хипотония
- Изявен електролитен дисбаланс (напр. нарушения на калиевия метаболизъм)
- Тежка обструктивна белодробна болест
- Миастения гравис
- Едновременно лечение с ритонавир

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Особено важно е всеки пациент, приемащ Ритмонорм да бъде електрокардиографски и клинично проследяван преди и по време на лечението, за да се установи дали отговорът към Ритмонорм подкрепя продължителното лечение.



Бругада синдром може да се манифестира или Бругада-подобните промени могат да бъдат провокирани в електрокардиограма (ЕКГ) след експозиция с Ритмонорм при пациенти, които до тогава са били безсимптомни носители на симптома. След започване на лечение с Ритмонорм, трябва да се направи ЕКГ, за да се изключат промени, насочващи към Бругада синдром.

Лечението с Ритмонорм може да повлияе едновременно честотата и чувствителността на прага на възбудимост на пейсмейкърите. Функцията на пейсмейкърите трябва да бъде проверена и при необходимост, препрограмирана.

Съществува възможност за превръщане на пароксизмалното предсърдно мъждене в предсърдно трептене с придружаващ 2:1 проводен блок или 1:1 проводимост (вижте Нежелани лекарствени реакции).

Както при останалите IC анти-аритмици, пациентите със значимо структурно сърдечно заболяване може да са предразположени към сериозни нежелани събития, затова Ритмонорм е противопоказан при тези пациенти (вижте Противопоказания).

Ритмонорм трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с обструкция на дихателните пътища, например астма.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Възможно е потенциране на страничните ефекти на Ритмонорм при едновременното му приложение с локални анестетици (напр. имплантиране на пейсмейкър, хирургични или стоматологични интервенции) или други лекарства, потискащи сърдечната честота и/или миокардния контрактилитет (напр. бета-блокери, трициклични антидепресанти).

Едновременното приложение на Ритмонорм с лекарства, метаболизирани 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 пропафенонов хидрохлорид. Ако се наблюдават признаци на свръхдозирание, дозите на тези лекарства трябва да бъдат намалени, колкото е необходимо.

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

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

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

Ритмонорм е известен като индуктор на CYP3A4. При едновременното продължително приложение с фенобарбитал е необходимо проследяване на отговора към лечението с Ритмонорм.

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



Препоръчва се тясно наблюдение на показателите на кръвосъсирването при пациенти, които приемат перорални антикоагуланти (напр. фенпрокумон, варфарин) едновременно с Ритмонорм, тъй като той може да повиши техния ефект и да доведе до удължено протромбиново време. Ако се наблюдават признаци на свръхдозирание, дозите на тези лекарства трябва да бъдат намалени, колкото е необходимо.

Повишени плазмени нива на Ритмонорм може да се наблюдават при едновременно приложение на Ритмонорм и инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI) като флуоксетин и пароксетин. Едновременното приложение на Ритмонорм и флуоксетин при пациенти – екстензивни метаболитори води до повишаване на S пропафенон C_{max} и AUC с 39 и 50% и на R пропафенон C_{max} и AUC с 71 и 50%. По-ниски дози на Ритмонорм са достатъчни за достигане на желания терапевтичен отговор.

Специални популации

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни. Не е известно дали взаимодействията при деца са подобни на тези при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не са налични адекватни и добре контролирани изпитвания при бременни жени.

По време на бременност Ритмонорм трябва да се прилага само когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск за плода.

Известно е, че Ритмонорм преминава през плацентарната бариера при хора. Има съобщения за нива на лекарствения продукт в пъпната връв, равни на около 30% от концентрацията му в кръвта на майката.

Кърмене

Не е изследвано отделянето на Ритмонорм в кърмата. Ограничени данни говорят, че вероятно той се излъчва в кърмата. Ритмонорм 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 и работа с машини.

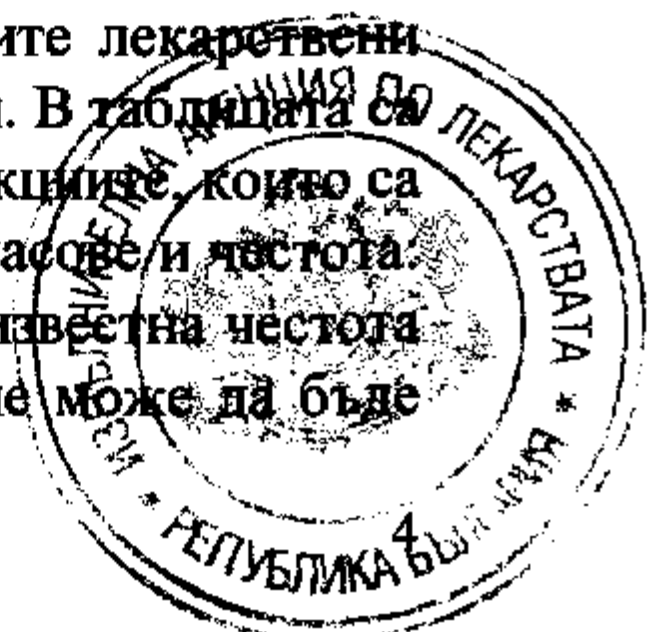
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението с Ритмонорм са замаяност, нарушения на сърдечното провеждане и палпитации.

Нежелани лекарствени реакции от клинични изпитвания или постмаркетингово наблюдение

В таблица 1 са показани нежеланите лекарствени реакции, появили се поне при 1 от 885 пациенти, които са приемали пропафенонов хидрохлорид с удължено освобождаване в пет клинични проучвания фаза II и в две клинични проучвания фаза III. Очаква се нежеланите лекарствени реакции и честотата при пропафенон с незабавно освобождаване да бъдат подобни. В таблицата са включени също и нежелани реакции от постмаркетинговия опит с Ритмонорм. Реакциите, които са считат за възможно свързани с пропафенон са представени по системно-органи класове и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (нежелани лекарствени реакции от постмаркетингов опит, от наличните данни не може да бъде



направена оценка. Във всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в намаляващ ред по сериозност, когато е възможно тя да бъде оценена.

MedDRA-база данни на системно-органични класове	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения	Агранулоцитоза, левкопения, гранулоцитопения
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност ¹
Нарушения на метаболизма и храненето			Понижен апетит	
Психични нарушения		Тревожност, нарушения на съня	Кошмари	Състояние на обърканост
Нарушения на нервната система	Замаяност ²	Главоболие, нарушение на вкуса	Синкоп, атаксия, парестезия	Конвулсии, екстрапирамидни симптоми, безпокойство
Нарушения на очите		Неясно зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго	
Сърдечни нарушения	Сърдечни проводни нарушения ³ , палпитации	Синусова брадикардия, брадикардия, тахикардия, предсърдно трептене	Камерна тахикардия, аритмия ⁴	Камерно мъждене, сърдечна недостатъчност ⁵ , понижена сърдечна честота
Съдови нарушения			Хипотония	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея		
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, повръщане, гадене, диария, запек, сухота в устата	Подуване на корема, флатуленция	Гадене, стомашно-чревно нарушение



Хепато-билиарни нарушения		Нарушена чернодробна функция ⁶		Хепатоцелуларна увреда, холестаза, хепатит, жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Уртикария, сърбеж, обрив, еритема	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				Лупус-подобен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция	Намаление на броя на сперматозоидите ⁷
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Гръдна болка, астения, умора, пирексия		

¹ Може да се манифестира при холестаза, кръвна дискразия и обрив.

² С изключение на вертиго.

³ Включително сино-атриален блок, атрио-вентрикуларен блок и интра-вентрикуларен блок.

⁴ Ритмонорм може да бъде асоцииран с проаритмогенен ефект, който се проявява с повишаване на сърдечната честота (тахикардия) или камерно мъждене. Някои от тези аритмии може да бъдат живото-застрашаващи и да изискват реанимация за превенция на потенциален фатален изход.

⁵ Може да се влоши съществуваща сърдечна недостатъчност.

⁶ Този термин покрива отклонения в чернодробните функционални тестове, като повишаване на аспартат аминотрансфераза, повишаване на аланин аминотрансфераза, повишаване на гамаглутамат трансфераза и повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта.

⁷ Намалването на броя на сперматозоидите е обратимо след прекъсване приложението на Ритмонорм.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Симптоми

Миокардни симптоми

Ефектът от предозирането на Ритмонорм върху миокарда се проявява с генериране на импулси и проводни нарушения като удължаване на PQ-интервала, разширяване на QRS-комплекса, потискане на автоматизма на синусовия възел, AV блок, камерна тахикардия, камерно трептене и камерно мъждене. Потискането на контрактилитета (негативен инотропен ефект) може да причини хипотония, която в тежки случаи може да доведе до кардиоваскуларен шок.

Несърдечни симптоми

Може да се появят често главоболие, замаяност, замъглено зрение, парестезия, тремор, гадене, запек и сухота в устата. В изключително редки случаи са докладвани конвулсии при предозиране. Също така е докладвана и смърт.

В тежки случаи на отравяне може да се появят клонично-тонични конвулсии, парестезии, сънливост, кома и респираторен арест.

Лечение

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

В допълнение към основните спешни мерки, трябва да се мониторираат жизнените показатели в отделение за интензивни грижи и ако е необходимо, да се коригират.

За контролиране на ритъма и кръвното налягане са били ефективни дефибрилацията, както и инфузия с допамин и изопроterenол. Конвулсиите са повлияни с интравенозен диазепам.

Може да се приложат, ако е необходимо и основни поддържащи мерки като асистирано дишане и външен сърдечен масаж.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиаритмици клас I C, АТС код: CO1BC03

Пропафенонов хидрохлорид е клас I антиаритмик с някои структурни прилики на бета-блокиращите агенти.

Това е бял или безцветен кристален прах с горчив вкус. Той е слабо разтворим във вода (20°C), хлороформ и етанол. Неговото химично име е 2'-[2-хидроxy-3-(пропуламино)-пропоxy]-3-phenylpropiorphenone hydrochloride. Химичната формула е C₂₁H₂₇NO₃·HCl. Молекулното му тегло е 377,92.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Ритмонорм е рацемична смес от S- и R-пропафенон.



Абсорбция

Максимални плазмени концентрации се достигат 2 до 3 часа след прилагане на пропafenон хидрохлорид. Той преминава екстензивна и насищана пресистемна биотрансформация (CYP2D6 чернодробен ефект на първо преминаване), което води до зависима от дозата и лекарствената форма абсолютна бионаличност. Въпреки че приема на храна е повишил максималната плазмена концентрация и бионаличността в проучване с единична доза, по време на многократно дозиране на пропafenон при здрави лица, храната не е променила значимо бионаличността.

Разпределение

Пропafenон се разпределя бързо. Равновесният обем на разпределение е 1,9 до 3,0 L/kg. Степента на свързване на пропafenон с плазмените протеини е зависима от концентрацията и намалява от 97,3% при 0,25 ng/mL до 91,3% при 100 ng/mL.

Биотрансформация и елиминиране

Съществуват два генетично-детерминирани начина на метаболизъм на пропafenон. У повече от 90% от пациентите, лекарственият продукт се метаболизира бързо и екстензивно с време на полуживот от 2 до 10 часа (т.е. екстензивни метаболизатори). Тези пациенти метаболизират пропafenон до два активни метаболита – 5-хидроксипропafenон, който се формира чрез CYP2D6 и N-депропилпропafenон (норпропafenон), който се формира чрез CYP3A4 и CYP1A2. В по-малко от 10% от пациентите, метаболизмът на пропafenон е по-бавен, защото 5-хидрокси метаболита не се образува или се образува в минимална степен (т.е. лоши метаболизатори). Времето на полуживот на пропafenон е от 2 до 10 часа за екстензивните метаболизатори и около 32 часа за бавните метаболизатори. Клирънса на пропafenон е от 0,67 до 0,81 L/h/kg.

Поради това, че равновесното състояние се достига след 3 до 4 дни след дозирането на пропafenон хидрохлорид, препоръчителният дозов режим на пропafenон е един и същ за всички пациенти независимо от метаболитния им статус (т.е. лоши или екстензивни метаболизатори).

Линейност/нелинейност

При екстензивните метаболизатори, насищаният път на хидроксилиране (CYP2D6) води до нелинейна кинетика. При бавните метаболизатори фармакокинетиката на пропafenон е линейна.

Индивидуална вариабилност

При пропafenон съществува значителна степен на индивидуална вариабилност във фармакокинетиката, което се дължи на ефекта на първо преминаване и нелинейната кинетика при екстензивните метаболизатори. Голямата вариабилност на плазмените нива изисква дозата да се титрира внимателно, при наблюдение за клинични и електрокардиографски данни за токсичност.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция експозицията на пропafenон е била с висока вариабилност и без значими разлики със здрави млади лица. Експозицията към 5-хидроксипропafenон е била подобна, но експозицията към пропafenон глюкоронид е била удвоена.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, експозицията към пропafenон и 5-хидроксипропafenон е била подобна на тази при здрави контроли, докато при пациенти с бъбречно увреждане е била наблюдавана акумулация на глюкоронидови метаболити. Пропafenон хидрохлорид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно заболяване.

Чернодробно увреждане

Пропafenон показва повишена перорална бионаличност и полуживот при пациенти с чернодробно увреждане. Дозата трябва да се адаптира при пациенти с чернодробна болест.



Педиатрична популация

Клирънса на пропафенон при новородени и деца от 3 дни до 7 години е от 0,13 до 2,98 L/h/kg след интравенозно или перорално приложение, без да има ясна връзка с възрастта.

Нормалната доза перорален пропафенон за достигане на равновесните концентрации при 47 деца на възраст 1 ден до 10,3 години (средно 2,2 месеца) е била с 45% по-висока при деца над 1 годишна възраст в сравнение с деца под 1 година. Въпреки че е имало широка вариабилност между лицата, мониторирането на ЕКГ изглежда по-подходящо за адаптиране на дозировката, отколкото плазмените концентрации на пропафенон.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, основани на конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократни дози, генотоксичност, карциногенен потенциал или репродуктивна токсичност не показват особен риск при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Хипромелоза (тип 2190)
Кроскармелоза натрий
Макрогол 6000
Макрогол 400
Магнезиев стеарат
Титанов диоксид Е171
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 (три) години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020603

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

Дата на първо разрешаване: 23.07.2002

Дата на последно подновяване: 24.10.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2016

