

Version 7.2, 10/2006
Rev.1 07/2008

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26090309
Разрешение №	23623 / 10-10-2013
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RYTMOCARD 3,5 mg/ml solution for injection/infusion
РИТМОКАРД 3,5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 10 ml съдържа активно вещество пропафенонов хидрохлорид (propafenone hydrochloride) 35 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Профилактика и лечение на високофреквентни надкамерни тахикардии като: тахикардии, засягащи AV-възела, надкамерни тахикардии при WPW-синдром или пароксизмално предсърдно мъждене.
- Тежкостепенни симптоматични камерни над III клас по *Low* ритъмни нарушения на сърцето, ако по преценка на лекаря са животозастрашаващи.

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 наблюдение (мониторинг).

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

По време на лечението е необходимо да се провеждат контролни прегледи, напр. 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.

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 по-ниско телесно тегло (под 70 kg) дневните дози трябва да се понижат.

Интравенозно приложение

Определянето на индивидуалната за всеки пациент доза трябва да се извършва под наблюдение на кардиолог с многократно ЕКГ-мониторинг и контрол на артериалното налягане в здравно заведение.

Терапията трябва да започне с възможно най-ниски дози. Ако QRS-интервала, респективно коригирания QT-интервал се удължат с повече от 20% от изходния, приложението трябва да се прекрати незабавно.



Прилага се бавно интравенозно в продължение на 3 до 5 минути. Обичайната доза е 1 mg/kg телесно тегло, като се достига обща еднократна доза 70-140 mg. При необходимост еднократната доза може да се увеличи до 2 mg/kg.

Инфузионно приложение

За краткотрайна инфузия (1-3 часа) разтворът се въвежда със скорост 0,5 - 1 mg/min, като разтворът от ампулата Ритмокард се разрежда в 5% разтвор на глюкоза или левулоза.

При дълготрайна инфузия дневната доза е 560 mg.

Началото на действие настъпва по време или непосредствено след приложението, като продължителността на действие е около 4 часа.

Интервалът между две въвеждания не трябва да е по-малък от 90-120 min.

При пациенти от мъжки пол интравенозното приложение на продукта не трябва да бъде повече от една седмица.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества;
- Манифестна сърдечна недостатъчност;
- Кардиогенен шок (освен ако е предизвикан от ритмично 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, 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 пейсмейкери 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 липса 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.
- Безопасността и ефикасността на пропафенон в педиатричната практика не е доказана.

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 засилят 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 кетоконазол, 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

Индикациите, при които се прилага Ритмокард инжекционен разтвор, изключват шофиране и работа с машини.

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 често



1/10), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ 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, синуатриален, 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 - повишена температура; нечести - главоболие.

Хепато-билиарни нарушения: нечести - холестаза като израз на хиперергично-алергична реакция и/или нарушена чернодробна функция, жълтеница, медикаментозно увреждане на черния дроб (обратимо след спиране на лечението).

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 без лекарски съвет при появата им.

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



изопротеренол, с което се коригират ритъма 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: Антиаритмични средства, 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 3000 ng/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 „*first-pass*“ метаболизъм 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 100-1 500 ng/ml.

Разпределение

Пропафенон се свързва с плазмените протеини до 97%. Нивото на разпределение е 1,1-3,6 l/kg. Премахва 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 бързи метаболитатори и при бавни метаболитатори. При бързи метаболитатори популацията се отнася към категорията с висока степен на метаболизъм. При бързи метаболитатори



метаболизатори фармакокинетиката на пропафенон е нелинейна, поради насищането при *first pass* метаболизма. В групата на бавните метаболизатори 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 метаболизатори е 2-10 часа и около 17 часа при бавните метаболизатори.

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

Глюкоза монохидрат; вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Да не се смесва с физиологичен разтвор.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, на защитено от светлина място, при температура под 25°C.
Да не се замразява!

6.5 Данни за опаковката

Ампули от безцветно стъкло I-ви хидролитичен клас, с маркировка за отваряне в горната част на ампулата (цветна точка или пръстен).

По 5 ампули в блистер от PVC фолио; по 1 или 10 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



Reg. № 20040309/01.07.2004

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

01.07.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2013

