

## Кратка характеристика

1. **Име на лекарствения продукт**  
Rytmonorm® / Ритмонорм  
Rytmonorm®150 mg / Ритмонорм 150 мг  
Rytmonorm®300 mg / Ритмонорм 300 мг

2. **Качествен и количествен състав**  
Rytmonorm®:  
20 мл съдържат 70 mg propafenone hydrochloride.

*Rytmonorm® 150 mg:*

1 филмтаблетка съдържа 150 mg propafenone hydrochloride.

*Rytmonorm® 300 mg:*

1 филмтаблетка съдържа 300 mg propafenone hydrochloride.

3. **Фармацевтична форма**  
Rytmonorm®: Разтвор за инжекции  
Rytmonorm®150 mg: Филмтаблетки  
Rytmonorm®300 mg: Филмтаблетки

### 4. Клинични особености

#### 4. 1. Терапевтични индикации

За симптоматични и нуждаещи се от лечение тахикардни надкамерни сърдечни аритмии, като напр. AV-нодални тахикардии, надкамерни тахикардии при WPW-синдром или пароксизмално предсърдно мъждене.

Тежкостепенни симптоматични камерни тахикардни ритъмни нарушения на сърцето, ако по преценка на лекаря са животозастрашаващи.

#### 4. 2. Дозировка и начин на приложение

Започването на терапия с антиаритмични средства при камерни ритъмни нарушения изисква внимателно кардиологично наблюдение и трябва да става само при наличие на апаратура за спешна терапия и възможност за мониторинг контрол. По време на терапията, в равномерни интервали от време, трябва да се провеждат контролни прегледи (напр. през 1 месец - стандартно ЕКГ, респ. през 3 месеца - холтер ЕКГ и в даден случай ЕКГ при натоварване). При влошаването на отделни параметри, напр. удължаване на QRS-интервала, респ. QT- интервала с повече от 25 % или на PQ- интервала с повече от 50 %, респ. удължаване на QT до повече от 500 милисекунди или нарастване на броя или тежестта на ритъмните нарушения, терапията трябва да се проконтролира наново.

#### a) *орално*

Определянето на индивидуалната поддържаща доза трябва да се извършва при кардиологично наблюдение с периодичен ЕКГ-контрол и измерване на артериалното налягане (фаза на титриране). При удължаване на QRS-интервала спрямо изходния респ. коригирания QT-интервал с повече от 20%, дозата трябва да се редуцира или преустанови приема до нормализиране на ЕКГ стойностите.

При увредена чернодробна- и/или бъбречна функция може да се стигне до кумулиране при терапевтичната доза. Ето защо и такива пациенти могат да бъдат включени на пропafenон под ЕКГ-контрол и следене на плазмената концентрация.

Ако няма друго предписание:

Като начално и поддържащо лечение се препоръчва дневна доза от 450-600 мг, взети на 2-3 приема дневно.

Понякога може да се наложи увеличаване на дневната доза на 900 мг, разпределена на 3 приема.

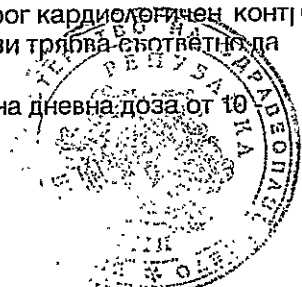
В изключителни случаи дневната доза може да се увеличи при строг кардиологичен контрол. Данните са валидни за пациенти с тегло около 70 кг. Дневните дози трябва съответно да се намалят при пациенти с по-ниско телесно тегло.

При деца, за начална и поддържаща терапия се препоръчва средна дневна доза от 10 20 мг/кг, разпределена в 3-4 единични приема.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-5649, 11-5630, 11-5681  
разрешение за употреба № 23.07.02

623/25.06.2002



При възрастни или пациенти със значимо увреждане на миокарда, дозата на Rytmonorm трябва да се увеличава постепенно и при специално внимание по време на началната фаза от лечението.

Увеличаването на дозата се извършва 3-4 дни след началото на терапията.

**б) венозно**

Определянето на индивидуалната поддържаща доза трябва да се извършва под кардиологичен контрол с многократно ЕКГ-мониторирание и контрол на артериалното налягане (начална фаза).

При увредена чернодробна- и/или бъбречна функция може да се стигне до кумулиране при терапевтичната доза. Ето защо и такива пациенти могат да бъдат включени на пропafenон под ЕКГ-контрол и следене на плазмената концентрация.

Ако няма друго предписание:

Единичната доза е 1 мг/кг/т.т. (отговаря на 20 мл при средно телесно тегло от 70 кг). При необходимост, единичната доза може да се увеличи на 2 мг/кг т.т. (отговарящо на 40 мл при средно телесно тегло от 70 кг). За краткотрайна инфузия (от 1-3 часа) дозата от 0,5 - 1 мг/мин. се назначава в 5% разтвор на глюкоза или леулоза.

При дълготрайна инфузия е напълно достатъчна дневна доза от 560 мг (отговарящо на 160 мл).

**Начин и продължителност на приложение**

**Внимание:**

При употребата на това лекарство пациента трябва да има предвид, че за нито един представител на клас I антиаритмици не е доказано, че терапията на ритъмните нарушения на сърцето, не води до увеличаване продължителността на живота.

**а) орално**

Поради горчивия си вкус и повърхностно анестетично действие филмтаблетките трябва да не се смучат или дъвчат, а да се поглъщат цели, с течност след храна. Продължителността на употреба се определя от лекаря.

**б) венозно**

Венозната апликация трябва да се извършва бавно, в рамките на 3-5 мин. Терапията трябва да започне с възможно най-ниски дози, при строг медицински контрол, както и контрол на ЕКГ и артериално налягане. Ако QRS-интервала, респ. коригирания QT-интервал се увеличат с повече от 20% от изходното, апликацията трябва да се преустанови незабавно.

При продължителна капкова инфузия ЕКГ, артериалното налягане и нивото на плазмената концентрация трябва да се наблюдават внимателно ако е необходимо.

Интервала между 2 апликации не трябва да е по-малък от 90-120 мин.

Да се избягва смесването с физиологичен разтвор, поради образуването на температурно- и концентрационно зависими утаявания.

Продължителността на употреба се определя от лекуващия лекар. Пациентите от мъжки пол не трябва да се лекуват венозно повече от 1 седмица.

**4.3. Противопоказания**

Пропафенон не трябва да се използва в случаите на:

- манифестна сърдечна недостатъчност
- сърдечно-съдов шок (освен ако е предизвикан от ритмно нарушение на сърцето)
- тежка симптоматична брадикардия (болестно забавяне на сърдечния ритъм)
- през първите 3 месеца след прекаран инфаркт на миокарда или при ограничена сърдечна функция (левокамерен обем на изтласкване <35%) освен при пациенти с животозастрашаващи камерни аритмии
- налични високостепенни синусатриални, атриовентрикуларни и вътрекамерни нарушения в провеждането на възбудния импулс
- синдром на болния синусов възел (бради-тахи синдром)
- изразена хипотония (болестно значимо ниско артериално налягане)
- манифестни нарушения в електролитното равновесие (напр. нарушения в метаболизма на калия)
- тежка обструктивна белодробна болест



- миастения гравис
- известна свръхчувствителност към активното вещество пропафенон.

#### 4.4. Специални предупреждения и мерки при употреба

При пациенти с ограничена левокамерна функция (левокамерен обем на изтласкване <35%) или структурно заболяване на миокарда дозите трябва да се назначават много внимателно и постепенно. В тези случаи препоръчваме терапевтично необходимото покачване на дозата да се предприема само тогава, когато са вече установени фармакокинетичните "steady-state" отношения. По този начин се намалява рискът от евентуални проаритмични ефекти в началната фаза от терапията.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При едновременна употреба на лекарствени средства с локално-анестетично действие (напр. при поставяне на пейсмейкър, хирургична или стоматологична намеса), както и на други лекарства, които предизвикват забавяне на сърдечната честота и/или контрактилитета (бетаблокери, трициклични антидепресанти) трябва да се има предвид възможността от усилване на лекарственото действие.

По-нататък са описани повишения в плазмените концентрации на пропанолол, метопролол, дезипрамин, циклоспорин и дигоксин. В един случай при допълнително даване на пропафенон е наблюдавано удвояване на теофилиновата плазмена концентрация. При поява на съответните симптоми на предозиране трябва да се определят плазмените концентрации и при необходимост да се редуцира дозата на определения медикамент. Повишения на плазмената концентрация на пропафенон са описани при едновременната употреба на циметидин респ. хинидин. При едновременна употреба на пропафенон с фенobarбитал респ. рифампицин може да се стигне до понижаване на пропафеноновата плазмена концентрация, дори до субтерапевтични нива.

Възможно е взаимодействие на пропафенон с оралните коагуланти (усилване на действието на антикоагулантите). При тези пациенти се препоръчва внимателен контрол на коагулационния статус.

#### 4.6. Бременост и лактация

По време на бремеността (особено през първите три месеца) и по време на кърмене, възможните ползи при всяко лечение трябва да се преценят спрямо възможните последици върху детето.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и управление на машини

Дори при употреба според предписанието, тази субстанция може да намали способността на пациента за шофиране и работа с машини. Това е валидно в най-голяма степен при съвместната му употреба с алкохол.

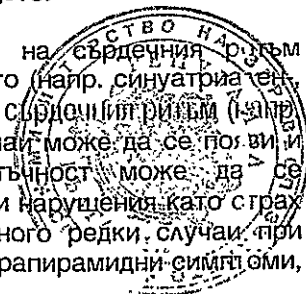
#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Понякога при по-високи начални дози се наблюдават гастроинтестинални нарушения т.е. безапетитие, гадене, повръщане, подуване, запек, съхнене, горчив вкус и променена чувствителност в устата; парестезии, нарушения в зрението и световъртеж.

Особено при по-възрастни пациенти с ограничена миокардна функция, от време на време може да се стигне до нарушена регулация на кръвообращението със склонност към хипотония, която се предизвиква при изправено положение на тялото или продължително стоене (ортостатичен синдром).

Може да се стигне до проаритмичен ефект под формата на промяна или засилване на ритъмните нарушения на сърцето, които могат да доведат до тежко засягане на сърдечната дейност и като възможно последици до спиране на сърцето.

Тези проаритмични ефекти се проявяват като силно забавяне на сърдечния ритъм (брадикардия) или като нарушение в провеждането на възбудението (напр. синусатриален, атриовентрикуларен или вътрекамерен блок), или като ускоряване на сърдечния ритъм (напр. нова поява на надкамерни тахикардии). В изключително редки случаи може да се появи и камерно мъждене или трептене. Следователно сърдечната недостатъчност може да се влоши. Рядко може да се стигне до уморяемост, главоболие, психични нарушения като страх и обърканост, безпокойство, кошмари и нарушения в съня. В много редки случаи при предозиране - до гърчови явления. Рядко се стига и до поява на екстрапирамидни симптоми,



алергични кожни реакции, като зачервяване, сърбеж, екзантема или уртикария; бронхоспазъм при пациенти, които имат склонност към бронхоспазъм.

В редки случаи може да настъпи холестаза като израз на хиперергична или алергична реакция и/или нарушение в чернодробната функция.

В някои случаи при високи дози на пропafenон е наблюдавано намаляване на потентността и броя на семенните клетки. Тези явления отшумяват след прекратяване на терапията. Тъй като терапията с Rytmonorm може да е жизнено важна, тя не трябва да се прекъсва поради тези нежелани ефекти без лекарски съвет.

В единични случаи е описано покачване в антинуклеарните антитела (насочени срещу клетъчното ядро), лупус еритематодес подобен синдром, левкопения или гранулоцитопения или тромбоцитопения (намаляване на гранулоцитите или тромбоцитите в кръвта). Тези явления са напълно обратими след преустановяване на лечението с този медикамент.

Известни са и изолирани случаи на агранулоцитоза.

*Внимание:* при терапия с пропafenон може да се промени пейсинг и сензинг прага на пейсмейкърите. Функцията на пейсмейкъра трябва да бъде проверена и при необходимост наново програмирана.

#### 4. 9. Предозиране

##### ***Симптоми на предозиране***

###### Сърдечни симптоми

Токсичните ефекти на пропafenон се изразяват в генериране и провеждане на импулси като PQ-удължаване; QRS-разширяване; супресия на синусовия възел; AV-блок; камерна тахикардия; камерно трептене и камерно мъждене. Намаляването на контрактилитета (негативен инотропен ефект), което в тежки случаи води сърдечно-съдов шок.

###### Екстракардиални симптоми

Може да възникнат главоболие, замаяност, нарушения в зрението, парестезии, тремор, гадене, запек и сухота в устата. В тежки случаи може да се стигне до клонично-тонични гърчове, парестезии, сънливост, кома и апнея.

##### ***Лечение в случай на отравяне***

Като допълнение към основните мероприятия, жизнените функции на пациента трябва да се мониторират и ако е необходимо да се овладеят в интензивно отделение.

##### Специфични мероприятия:

###### ***Брадикардия***

Редуциране на дозата и преустановяване на приема на лекарството; при необходимост атропин.

###### ***SA-блок и AV-блок II. или III. степен***

атропин

орципреналин

при нужда сърдечно пейсиране.

###### ***Вътрекамерен блок (бедрен блок)***

Редуциране на дозата или преустановяване на лечението; електроверзио при нужда, докато няма установен антидот за бедрения блок, индуциран от клас I антиаритмици. Ако електростимулацията не е възможна трябва да се направи опит да се скъси QRS-интервала чрез назначаване на високи дози орципреналин.

###### ***Сърдечна недостатъчност, придружена с понижаване на артериалното налягане***

преустановяване на медикацията

при белодробен оток, високи дози нитроглицерин, диуретици и при нужда катехоламини (адреналин и/или допамин и добутамин).

###### ***Мероприятия при свръхдозировка (напр. опит за самоубийство)***

В случаите на тежка хипотония и брадикардия (ако пациента е в безсъзнание) - атропин

0,5-1 мг венозно, адреналин 0,5-1 мг венозно, при нужда адреналин на капкова инфузия

Скоростта на вливане се определя от клиничния отговор.

При мозъчни гърчове: венозно диазепам.



Да се осигури постоянен достъп на дихателните пътища; ако е необходимо - интубация и назначаване на миорелаксанти (напр. панкурониум 2-6 мг).

*Циркулаторен арест вследствие асистолия или камерно мъждене*

Основни мероприятия за кардиопулмонарно съживяване (АБВ правила):

А. Дихателни пътища (свободни дихателни пътища и/или интубация)

Б. Дишане (увеличаване на кислородното подаване чрез механично обдишване)

В. Циркулация (т.е. външен сърдечен масаж, ако е необходим за няколко часа)

0,5-1 мг венозно адреналин или 1,5 мг разтворен в 10 мл физиологичен разтвор, назначен ендотрахиално.

В зависимост от клиничния отговор мероприятията се повтарят.

Na-бикарбонат 8.4%, като начало 1мл/кг т.т. венозно; повтаря се след 15 мин.

Дефибрилация в случаите на камерно мъждене.

След като е даден вече 5-15 mEq калиев хлорид венозно; повтаря се при резистентност към терапията. Инфузия с включени катехоламини (адреналин и/или допамин/добутамин).

При нужда се включва инфузия с концентриран солеви разтвор (80-100 mEq) докато се постигне серумно ниво на солите от 145-150 mEq/l.

Стомашна промивка,

дексаметазон 25-50 мг венозно,

сорбитол 40% 1 мл/кг венозно,

терапия с пейсмейкър,

симптоматична реанимация.

Елиминирането чрез хемоперфузия 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

Пропафенон е антиаритмичен медикамент мембранно-стабилизиращи, блокиращи натриевите канали свойства (Vaughan Williams ClassI). Медикаментът притежава и бетаблокиращи свойства (Vaughan Williams ClassII). Пропафенон редуцира скоростта на покачване на акционния потенциал, посредством което постепенно намалява проводимостта на импулса (негативен дромотропизъм). Рефрактерните периоди в предсърдието, AV-възела и камерата се удължават. При пациенти с WPW-синдром, пропафенон пролонгира рефрактерните периоди на допълнителните проводни сночета.

### 5.2. Фармакокинетика

Пропафенон се абсорбира добре след орален прием. Пиковите плазмени нива (tmax) са налице на 2-рия/3-тия час. Ниската системна наличност (около 50%) след еднократен прием съответства на активен метаболизъм при "first-pass effect" на медикамента през черния дроб. След повторен прием плазмената концентрация и бионаличността нарастват съответно на насищането от метаболизма в черния дроб. "Steady-state" отношения се достигат на 3-тия/4-тия ден и бионаличността нараства близо до 100%. Скоростта на метаболизма е различна при бързометаболизиращите и при бавнометаболизиращите индивиди (определя се според способността на разграждане на debrizoquine); 90% от популацията се отнася към категорията с висока степен на метаболизъм. Главният метаболит, 5-OH-пропафенон, е със сравнима антиаритмична ефикасност по отношение на непромененото лекарство. Свързването с плазмените протеини е 85-90%. Нивото на разпределение е 1,1-3,6 l/kg. Времето на полуживот е 2,8-11 часа за бързометаболизиращите и около 17 часа за бавнометаболизиращите.

Само 1% от дозата се екскретира непроменена през бъбреците.

Терапевтичните плазмени нива варират от 100-1500 ng/ml.

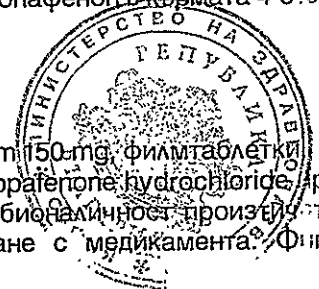
Пропафенон преминава през плацентарната бариера и се излъчва в кърмата.

Има докладван случай за концентрация на пропафенон в умбиликалната артерия до 30% от концентрацията му в майчината кръв.

Екскреция в кърмата: докладван е случай за концентрация на пропафенон в кърмата 4-9% от тази в майчината кръв.

### 5.3. Бионаличност

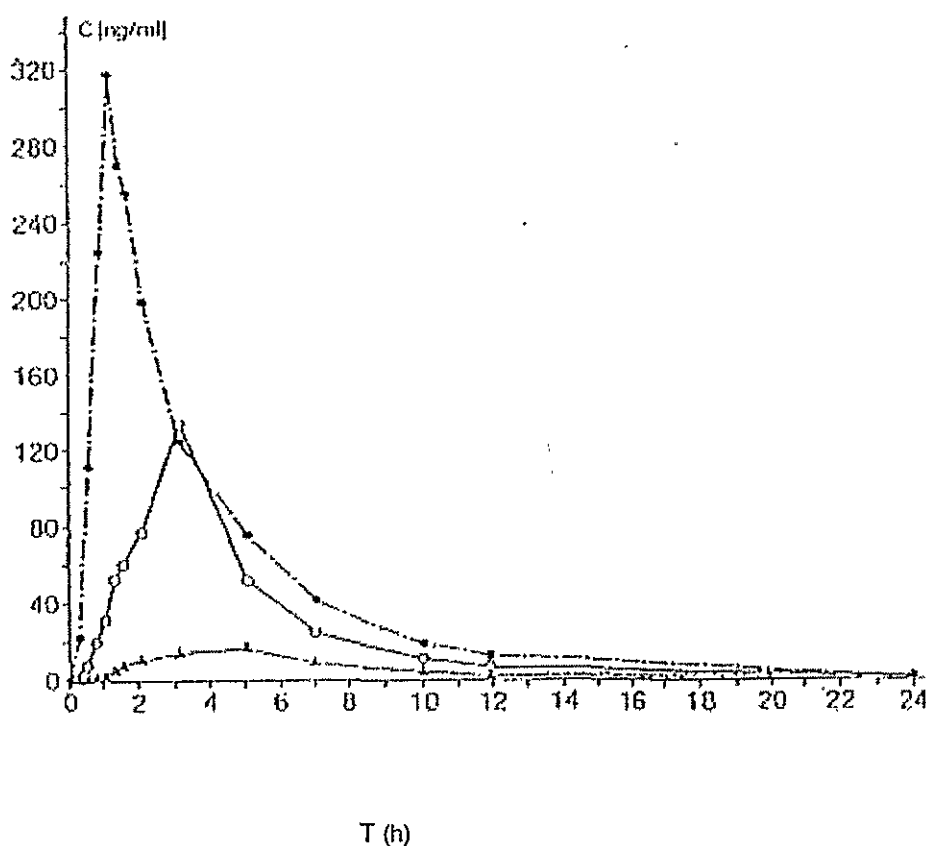
Резултатите от проучване на бионаличността от 1981 с Rytmonorm 150 mg филмтаблетки и Rytmonorm 300 mg филмтаблетки спрямо разтвор на 300 mg propafenone hydrochloride при 8 случая са дадени по-долу (фиг. 1). Разликите в относителната бионаличност произлизат от особените физикохимични свойства и специфичното насищане с медикамента. Фиг. 2



показва висока плазмена концентрация при пациенти получавали дълго време лечение в доза, движеща се от 150 мг - 300 мг.

	Тестван продукт (150 mg, филмтаблетки)	Тестван продукт <sup>3</sup> (300 mg, филмтаблетки)	Референтен продукт (300 mg, разтвор)
Максимална плазмена концентрация (C <sub>max</sub> )*	18.08 (ng/ml) (7.7-52.1)	87.1 (ng/ml) (14.4-425.7)	300.6 (ng/ml) (128.1-586.4)
Време на максимална плазмена концентрация (t <sub>max</sub> )**	3.0 (h) (1.5-3.0)	3.0 (h) (1.3-3.0)	1.0 (h) (0.8-1.5)
Площ под кривата на концентрацията във времето (AUC)*	87.83 (ng/ml)	391.4 (ng/ml)	1001.4 (ng/ml)

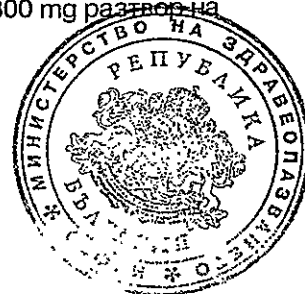
Стойностите са дадени като средни геометрични\* или медианни\*\* и вариации ( )

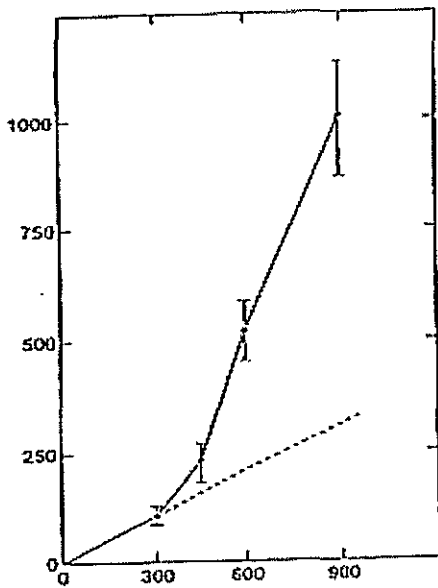


---○--- 300 mg филмтаблетки  
 ---●--- 300 mg разтвор  
 ....▲.... 150 mg филмтаблетки

фиг. 1  
 Крива на средната плазмена концентрация (като рорафелон HCl) във времето след прилагане на 1 филмтабл. Rytmonorm 150 mg/ Rytmonorm 300 mg или 300 mg разтвор на рорафелон hydrochloride, n=8.

Средна концентрация при дълготрайна употреба





Дневна доза на propafenone (mg)

фиг. 2

Връзка между дневната доза и основната плазмена концентрация по време на дълготрайно лечение. Ако кинетиката е линейна, съответните стойности ще лежат на пунктирната линия. Точките и чертите показват средното аритметично и неговото стандартно отклонение.

#### 5.4. Преклинични данни за безопасност Токсикологични свойства

##### а) Остра токсичност

Видове животни	Пол	LD 50	mg/kg
		i.v.	p.o.
Мишки	m	29.3 (26.6-32.7)	650 (445-888)
	f	31.1 (28.3-35.7)	605 (434-849)
Плъхове	m	18.6 (16.8-22.0)	1316 (978-1729)
	f	16.8 (14.4-19.4)	1250 (263-5943)

##### б) подостра и хронична токсичност

Незначителни странични ефекти са наблюдавани в 4 седмично проучване за ниска токсичност при плъхове и кучета, на които е даван до 6 мг/кг т.т. венозно и респ. до 5 мг/кг/т.т. пропafenон.

При маймуни, кучета и зайци, но не и при плъхове и само след венозно приложение в токсични дози е наблюдавано обратимо увреждане на сперматогенезата. Има изолирани доклади за редукция на броя на сперматозоидите при хора, което се оказва обратимо при прекратяване на терапията.

##### в) мутагенен и канцерогенен потенциал

Няма значими данни, че пропafenон индуцира мутагенност при проучвания *in vivo* или *in vitro*.

Дълготрайни проучвания при определени животински видове (плъхове и мишки) показват, че липсва значима пропafenон индуцирана канцерогенност.



- г) **репродуктивна токсичност**  
Ембриотоксични проучвания (сегмент 2) при плъхове и зайци показаха липса на значима тератогенност, индуцирана от пропафенон.  
Ембриотоксичност несъмнено настъпва при тоскични дози при женски (600 мг/кг/т.т.) плъхове, (150 мг/кг/т.т.) при зайци. При дози 180 мг/кг т.т. и повече дадени на плъхове по време на феталното развитие и лактация (сегмент 3) е наблюдавано потискане на нарастването на неонаталното тегло (преходно, първа седмица от живота). При дози от 360 мг/кг т.т. и повече, е наблюдавано намаление на неонаталното тегло и отчетливо повишение на неонаталната смъртност. При проучване на фертилни плъхове (сегмент 1) не е наблюдавано значимо повлияване на теглото при дози до 270 мг/кг/т.т.

При случаи, докладвани при бременни жени и кърмачки, приемачи пропафенон, гестационните и лактационните периоди са били безпроблемни, а новородените - клинично здрави (виж също 13.3).

## 6. Фармацевтични особености

### 6.1. Списък на помощните вещества

*Rytmonorm:*

1.076 g glucose monohydrate за инжекции за изотоничност, вода за инжекции.

*Rytmonorm 150 mg:*

Crosscarmellose sodium, purified water, macrogol 400, macrogol 6000, magnesium stearate, corn starch, hydroxypropyl methylcellulose, microcristalline cellulose, titanium dioxide (E171).

*Rytmonorm 300 mg:*

Crosscarmellose sodium, purified water, macrogol 400, macrogol 6000, magnesium stearate, corn starch, hydroxypropyl methylcellulose, microcristalline cellulose, titanium dioxide (E171).

### 6.2. Несъвместимости

Инжекционният разтвор не трябва да се смесва с физиологичен разтвор поради концентрационно и температурно завидими утаявания.

### 6.3. Срок на годност

Rytmonorm 150 mg и Rytmonorm 300 mg филмтаблетки имат срок на годност от 5 години.  
Инжекционният разтвор има срок на годност 3 години.  
Да не се използват след изтичане срока на годност!

### 6.4. Съхранение

Да не се съхранява Rytmonorm инжекционен разтвор при температури под 15° C.

### 6.5. Опаковки

*Rytmonorm 150 mg/Rytmonorm 300 mg:*  
Картонени кутийки

### 6.6. Инструкции за употреба

Няма.

## 7. Име и адрес на производителя и притежателя на разрешението за употреба

7.1. За Rytmonorm 300 mg:  
Abbott GmbH & Co. KG  
67061 Ludwigshafen  
Германия

Abbott GmbH & Co. KG  
65205 Wiesbaden  
Германия

7.2. За Rytmonorm 150 mg:  
Биомеда 2000 ООД  
4032 Пловдив  
България  
Abbott GmbH & Co. KG  
65205 Wiesbaden  
Германия





7.3. За Rytmonorm amp 70 mg/ 20 ml:  
Ebewe Arzneimittel GmbH  
4866 Unterach  
Австрия

Abbott GmbH & Co. KG  
65205 Wiesbaden  
Германия

8. **Номер на регистрацията**

9. **Дата на последна актуализация:** Януари 1996 год.

