

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RYTMONORM® 300 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin Madde:

Her film kaplı tablet, etkin madde olarak 300mg propafenon hidroklorür içerir.

Yardımcı Maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Rytmonorm®, AV düğüm taşikardileri, Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu veya paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastalardaki supraventriküler taşikardiler gibi tedavi gerektiren semptomatik supraventriküler taşiaritmiler ile, hekimin yaşamı tehdit edici olarak değerlendirdiği, ciddi semptomatik ventriküler taşiaritmilerin profilaksi ve tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Rytmonorm® tedavisinin hastane koşullarında ve aritmi tedavisi deneyimi olan bir hekim tarafından başlanması önerilir. Bireysel idame doz EKG izlemi ve kan basıncı kontrolünü içeren kardiyolojik izlem ile saptanmalıdır. QRS aralığında >%20 uzama saptandığında, EKG normal sınıra dönene dek doz azaltılmalı ya da ilaç kesilmelidir.

Oral uygulama

Film tabletler, propafenonun acı tadı ve yüzeysel anestezi etkisinden dolayı emilmeden ve çiğnenmeden, yemeklerden sonra bir miktar sıvı ile alınmalıdır.

Dozaj hastanın gereksinimleri doğrultusunda, bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Erişkinler:

Ağırlığı 70 kg civarındaki hastalarda, başlangıçtaki titrasyon dönemi ve idame tedavisi sırasında, iki ya da üç doza bölünmüş halde günde 450 – 600 mg önerilmektedir (3x1 Rytmonorm 150 mg Film Tablet'ten, 2x1 Rytmonorm 300 mg Film Tablet'e kadar). Bazı vakalarda günlük dozun 900 mg'a çıkarılması gerekebilir (3x1 Rytmonorm 300 mg Film Tablet veya 3x2 Rytmonorm 150 mg Film Tablet). Vücut ağırlığı daha düşük hastalarda günlük dozlar bu doğrultuda azaltılmalıdır. Doz artışı ancak üç – dört günlük tedavi uygulamasından sonra yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Çocuklar

Rytmonorm® 300 mg Film Tablet çocuklarda kullanılmaya uygun değildir.

Yaşlılar

Bu hasta popülasyonunda güvenilirlik ve etkinlik açısından bütün olarak bir fark gözlenmemiştir fakat bazı yaşlı hastaların daha duyarlı olması dışlanamaz. Bu nedenle bu hastalar dikkatle izlenmelidir. Tedavi sırasında daha yüksek propafenon plazma konsantrasyonları gözlenmiştir. Bu sebeple yaşlılar daha düşük doza yanıt verebilir. Aynı durum idame tedavisi için de geçerlidir. İhtiyaç duyulabilecek herhangi bir doz artırımını, beş – sekiz gün süreyle tedavi uygulanmaksızın yapılmamalıdır. Bu gibi hastalarda terapötik gerekli doz artışlarının kararlı düzey plazma konsantrasyonlarına ulaşmaya kadar (genelde yaklaşık 5-8 gün sonra) azaltılması önerilir. Bu önlem tedavinin başlangıç fazı boyunca bu gibi hastalarda proaritmik etki oluşma riskini azaltır. Propafenon titrasyonu EKG ve klinik izleme ile yapılabilir.

Karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği: Standart terapötik dozlardan sonra ilaç birikimi olabilir. Bu tür tabloları olan hastalarda yine de, EKG ve klinik izleme ile propafenon hidroklorür titrasyonu yapılabilir.

Propafenon yaygın olarak, doyurulabilen hepatik oksidaz yolağı ile metabolize olur. Propafenonun artan biyoyararlanımı ve eliminasyon yarı ömrü düşünüldüğünde, önerilen dozun azaltılması gerekebilir.

Propafenon ve majör metabolitinin eliminasyonu böbrek yetmezliğinden etkilenmemekle birlikte bu hastalarda dikkatli kullanılmadır.

Günlük doz sadece çok istisnai durumlarda ve sıkı kardiyolojik kontrol altında aşılabılır. Özellikle yaşlılarda, daha önceden belirgin myokard hasarı, belirgin karaciğer veya böbrek bozukluğu olan hastalarda, tedavinin başlangıç fazında propafenon dozu dikkatle ve küçük doz basamakları ile artırılmalı ve gerekirse plazma konsantrasyonları izlenmelidir. İlk doz artışı en erken tedavi başlangıcından üç – dört gün sonra olmalıdır.

Ventriküler aritmili hastalar: Propafenon tedavisinin başlangıcında dikkatli bir kardiyolojik takibe ihtiyaçları vardır. Bu hastalarda ancak, acil kardiyolojik ekipmanın bulunduğu ve izleme olanağının sağlandığı durumlarda ilaç başlanmalıdır. Tedavi süresince düzenli kontroller gereklidir (örneğin aylık standart EKG, üç ayda bir Holter monitoring, eğer gerekirse eforlu EKG). QRS veya QT'de uzama %25'ten fazla veya PR'de uzama %50'den fazla veya QT'de uzama 500 ms'den fazla ise veya kardiyak aritmilerin sıklığında ve şiddetinde bir artma meydana gelmişse, tedaviye devam edip etmeme kararını gözden geçirmek gerekir.

QRS kompleksi belirgin ölçüde genişlemiş olan hastalarda ya da ikinci veya üçüncü derecede AV blok oluşması durumunda, dozun azaltılması gündeme getirilmelidir.

Propafenon yazılırken sınıf I antiaritmiklerle tedavinin sağ kalımı düzelttiği yolunda kanıt bulunmadığı hesaba katılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Propafenon hidroklorür aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde propafenon hidroklorüre ya da ilacın diğer bileşenlerinden herhangi birine karşı var olduğu bilinen aşırı duyarlılık,
- Bilinen Brugada sendromu,
- Önemli yapısal kalp hastalıkları:
 - . Sol ventrikül debisinin %35'in altında olduğu kontrol altına alınmamış konjestif kalp yetmezliği,
 - . Kardiyojenik şok (aritmi nedenli olanların dışında),
- Ağır semptomatik bradikardi,
- Yapay bir pacemaker'ın bulunmadığı durumlarda, sinüs düğümü disfonksiyonu, atriyal iletim bozuklukları, ikinci derece ya da daha büyük atriyoventriküler blok veya dal bloğu ya da distal blok,
- Ağır hipotansiyon,
- Elektrolit dengesinde belirgin bozukluklar (özellikle potasyum metabolizması bozuklukları),
- Ağır obstrüktif akciğer hastalığı,
- Eşzamanlı olarak ritonavir kullanan hastalar (bkz.Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)
- Propafenon hidroklorür miyastenia gravisini ağırlaştırabilir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Propafenon hidroklorüre karşı alınan yanıtın tedaviye devam edilmesini destekleyip desteklemediğini belirlemek amacıyla, propafenon hidroklorür verilen her hastanın tedaviden önce ve tedavi sırasında elektrokardiyografik ve klinik olarak değerlendirilmesi önem taşır.

Asemptomatik taşıyıcılarda propafenon kullanımı sonrasında gizli Brugada sendromu aşikar hale gelebilir ya da Brugada benzeri elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri tetiklenebilir. Propafenon ile tedaviye başladıktan sonra Brugada sendromunu düşündüren değişikliklerin dışlanması için bir EKG çekilmelidir.

Pacemaker takılmış hastalarda propafenon tedavisi pacemaker'ın uyarı oluşturma ve duyarlılık eşiğini değiştirebilir. Bu nedenle tedavi esnasında pacemaker fonksiyonu kontrol edilmeli ve gerekirse yeniden programlanmalıdır.

Paroksizmal atriyal fibrilasyonun, 2:1 iletim bloğunun ya da 1:1 iletiminin eşlik ettiği atriyal flattere dönüşme potansiyeli vardır (Bkz. İstenmeyen Etkiler).

Diğer sınıf 1c antiaritmik ajanlar ile olduğu gibi, önemli yapısal kalp hastalığı olan kişilerin ciddi advers olaylara karşı yatkınlığı olabilir. Bu nedenle propafenon hidroklorür bu hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Propafenon hidroklorür astım gibi obstrüktif havayolu tıkanıklıkları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Rytmonorm®'un zayıf negatif inotropik etkisi kalp yetmezliğine yatkınlığı olan hastalarda önemli olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lokal anesteziyle (örneğin pacemaker implantasyonu sırasında, operasyonlarda veya diş tedavisinde), kalp hızını ve/veya miyokard kontraktilesini azaltan ilaçlarla (örneğin beta-blokörler, trisiklik antidepressanlar) birlikte uygulandığında Rytmonorm'un etkisinin artmasının mümkün olduğu ve ilaç yan etkilerinde potansiyalizasyon olasılığı dikkate alınmalıdır.

Propafenon hidroklorürün CYP2D6 ile metabolize edilen ilaçlarla (venlafaksin gibi) birlikte uygulanması, bu ilaçların kan düzeylerinde artış ile sonuçlanabilir. Propafenon hidroklorür tedavisi sırasında, propranolol, metoprolol, desipramin, siklosporin, teofilin ve digoksin plazma ya da kan konsantrasyonlarında artışlar bildirilmiştir.

Propafenon ile eşzamanlı kullanıldığında propranolol ve metoprolol plazma düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu nedenle bu beta blokörlerin dozunun azaltılması gerekebilir. Diğer beta blokörlerle ilgili etkileşime ilişkin ayrıntılı bilgi bulunmamaktadır.

CYP2D6, CYP1A2 ve CYP3A4 enzimlerini inhibe eden ilaçlar, örn. ketokonazol, simetidin, kinidin, eritromisin ve greyfurt suyu, propafenon hidroklorür düzeylerinde artışa yol açabilir. Propafenon hidroklorür bu enzimlerin inhibitörleriyle birlikte uygulandığında, hasta yakından izlenmeli ve doz gereğince ayarlanmalıdır.

Plazma konsantrasyonlarında yükselme potansiyeli nedeniyle, ritonavir ve propafenon hidroklorürün birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz.bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Amiodaron ve propafenon hidroklorür kombinasyon tedavisi iletim ve repolarizasyonu etkileyebilir ve pro-aritmik potansiyel taşıyan anormalliklere yol açabilir. Alınan terapötik yanıtta göre her iki bileşik için de doz ayarlaması gerekli olabilir.

Propafenon ve lidokain hastalarda eş-zamanlı olarak kullanıldığında, farmakokinetik özellikleri üzerinde önemli etkiler görülmemiştir. Ancak propafenon hidroklorür ve intravenöz lidokainin eş-zamanlı kullanımında, lidokainin santral sinir sistemine ilişkin yan etki oluşturma riskinde artış olduğu bildirilmiştir.

Fenobarbitalin bir CYP3A4 indükleyicisi olduğu bilinmektedir. Eş-zamanlı kronik fenobarbital kullanımında, propafenon hidroklorür tedavisine alınan yanıtın izlenmesi gerekir.

Propafenon hidroklorürün fenobarbital ve/veya rifampisin ile birlikte kullanılması, propafenon plazma düzeylerindeki azalmanın sonucu olarak, propafenon hidroklorürün antiaritmik etkisini azaltabilir.

Eş-zamanlı oral antikoagülan (örn. fenprokumon, varfarin) almakta olan hastalarda pıhtılaşma durumunun yakından izlenmesi önerilmektedir, çünkü propafenon hidroklorür bu ilaçların etkinliğini artırarak protrombin zamanında yükselmeye neden olabilir.

Fluoksetin ve paroksetin gibi SSRI ilaçlarla eşzamanlı kullanıldığında plazma propafenon hidroklorür düzeyi artabilir. Hızlı metabolize edicilerde propafenon hidroklorür ile fluoksetinin birlikte kullanılması, S propafenonun C_{maks} ve EAA değerlerini %39 ve %50 oranında, R propafenonun C_{maks} ve EAA değerlerini ise %71 ve %50 oranında artırmıştır. İstenilen terapötik yanıtı elde etmek için, daha düşük propafenon dozları yeterli olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik Dönemi :

Hayvanlarda yürütülmüş çalışmalar teratojenik etki göstermemiş olmakla birlikte, gebe kadınlarda yürütülmüş yeterli ve kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Propafenon hidroklorür gebelikte, sadece potansiyel yararları, fetus üzerindeki potansiyel risklere üstün geldiğinde kullanılmalıdır. Propafenon hidroklorürün insanlarda plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir. Göbek kordonundaki propafenon konsantrasyonunun, anne kanındaki %30'u kadar olduğu bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi :

Propafenonun insan sütüne geçip geçmediği incelenmemiştir. Kısıtlı veriler propafenonun insan sütüne geçebileceğini düşündürmektedir. Propafenon hidroklorür bebeklerini emziren annelerde dikkatle kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité:

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bulanık görme, baş dönmesi, bitkinlik hissi ve postural hipotansiyon hastanın reaksiyon hızını etkileyebilir ve kişinin makine ve araç kullanma yetisini bozabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Beş faz II çalışması ve iki faz III çalışmasında propafenon hidroklorür SR alan 885 hastanın ez az bir tanesinde ortaya çıkan klinik advers reaksiyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir. IR formülasyonlarının advers reaksiyonlarının ve sıklıklarının benzer olması beklenir. Bu tablo aynı zamanda propafenon ile ilgili pazarlama sonrası deneyim kapsamındaki advers reaksiyonları da içermektedir. En azından muhtemelen propafenon ile ilgili olduğu düşünülen reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre aşağıdaki sıklık tanımları kullanılarak gösterilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) ve bilinmiyor (pazarlama sonrası deneyim kapsamındaki advers reaksiyonlar; sıklığı mevcut verilerle hesaplanamamış olanlar). Ciddiyet derecesi değerlendirilebildiğinde, her bir sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan derece sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1

MedDRA sistem Organ sınıfı	MedDRA tarafından tercih edilen terim	Sıklık
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Trombositopeni	Yaygın Olmayan
	Agranülositoz, lökopeni, granülositopeni	Bilinmiyor
İmmün sistem bozuklukları	Aşırı duyarlılık ¹	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	İştah azalması	Yaygın Olmayan

Psikiyatrik bozukluklar	Anksiyete	Yaygın
	Konfüzyon	Bilinmiyor
Sinir sistemi bozuklukları	Baş dönmesi ²	Çok yaygın
	Baş ağrısı, disgözi	Yaygın
	Senkop, ataksi, parestezi	Yaygın Olmayan
Göz bozuklukları	Görmede bulanıklık	Yaygın
Kulak ve labirent bozuklukları	Vertigo	Yaygın Olmayan
Kardiyak bozukluklar	Kalp ileti bozuklukları ³ , çarpıntılar	Çok yaygın
	Sinüs bradikardisi, bradikardi, taşikardi, atriyal flutter	Yaygın
	Ventriküler taşikardi, aritmi	Yaygın Olmayan
	Ventriküler fibrilasyon, kalp yetmezliği ⁴	Bilinmiyor
Vasküler bozukluklar	Hipotansiyon	Yaygın Olmayan
	Ortostatik hipotansiyon	Bilinmiyor
Respiratuvar, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne	Yaygın
Gastrointestinal bozukluklar	Karın ağrısı, kusma, bulantı, konstipasyon, ağız kuruluğu	Yaygın
	Gastrointestinal rahatsızlık	Bilinmiyor
Hepatobiliyer bozukluklar	Bozuk karaciğer fonksiyonu ⁵	Yaygın
	Hepatoselüler hasar, kolestaz, hepatit, sarılık	Bilinmiyor
Cilt ve cilt altı dokusu bozuklukları	Ürtiker, kaşıntı, döküntü, eritem	Yaygın Olmayan
Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları	Lupus benzeri sendrom	Bilinmiyor
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Eretil disfonksiyon	Yaygın Olmayan
	Sperm sayısında azalma ⁶	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama yerinde görülen bozukluklar	Göğüs ağrısı, halsizlik, yorgunluk	Yaygın

1. Kolestaz, kan diskrazileri ve döküntü ile kendini belli edebilir.
2. Vertigo hariç
3. Sinoatriyal blok, atriyoventriküler blok ve intraventriküler blok dahil
4. Daha önceden var olan kalp yetmezliği artabilir
5. Bu terim yüksek aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gamma-glutamil transferaz ve kan alkalin fosfataz gibi anormal karaciğer fonksiyon testlerini kapsar
6. Propafenon kesildiğinde azalmış olan sperm sayısı tekrar artar.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Myokardiyal semptomlar

Propafenon hidroklorür doz aşımının miyokard üzerine etkisi, PQ uzaması, QRS kompleksinde genişleme, sinüs düğümü otomatisitesinin baskılanması, AV blok, ventriküler taşikardi, ventriküler flutter ve ventriküler fibrilasyon gibi impuls oluşumu ve iletiminde bozukluklar şeklinde ortaya çıkar. Kontraktilitedeki azalma (negatif inotropik etki), ağır vakalarda kardiyovasküler şoka neden olabilecek hipotansiyona yol açabilir.

Kalp dışı semptomlar

Baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, parestezi, tremor, bulantı, konstipasyon ve ağız kuruluğu sıklıkla görülebilir.

Ağır zehirlenme durumlarında, klonik-tonik konvülsiyonlar, parestezi, somnolans, koma ve solunum arresti olabilir. Doz aşımı ölümle sonuçlanabilir.

Terapötik önlemler:

Genel acil önlemlerin yanısıra hastanın yaşamsal parametreleri yoğun bakım şartlarında izlenip gerekli durumlarda düzenlenmelidir.

Spesifik önlemler:

. Bradikardi: Doz azaltılır veya kesilir. Gerekirse Atropin.

. SA veya II. veya III. derece AV-blok: Atropin, orsiprenalin, gerekirse pace-maker.

. Intraventriküler kalp bloğu (Ana Dal bloğu): Doz azaltılır veya ilaç kesilir. Sınıf 1 antiaritmik ajanlar tarafından oluşturulan dal bloğuna ilişkin güvenli bir antidot mevcut olmadığı için gerekirse elektrokardiyoversiyon yapılır. Elektrostimülasyon uygulanamıyorsa, yüksek dozlarda orsiprenalin uygulanarak QRS aralığı kısaltılmaya çalışılmalıdır.

. Kan basıncında azalma ile birlikte kalp yetmezliği: İlaç kesilir. Kalp glikozitleri, diüretikler, gerekirse adrenalin ve/veya dopamin ve dobutamin gibi katekolaminler. Akciğer ödeminde yüksek doz nitrogliserin.

. Akut doz aşımı durumlarında (örn. intihar girişimi) alınacak önlemler

- Ağır hipotansiyon ve bradikardi durumunda (genellikle hasta bilinçsizdir):

Atropin 0,5-1 mg IV, adrenalin 0.5-1 mg IV veya gerekirse sürekli damla infüzyonu yoluyla adrenalin. Hız, klinik yanıtı bağlı olacaktır.

- Serebral konvülsiyonların görülmesi durumunda:

İntravenöz diazepam. Havayolları açık tutulmalıdır. Gerekirse intübasyon ve kontrollü respirasyon (gevşeme, örn. 2-6 mg Pancuronium).

. Asistol veya ventriküler fibrilasyon nedeniyle dolaşımın arresti:

- Temel kardiyopulmoner resüsitasyon önlemleri (ABC kuralı):

Hava yolları; yani hava yollarının açılması ve/veya entübasyon

Nefes alma, yani mümkünse oksijenin artırılması

Dolaşım, yani kalp masajı (Gerekirse birkaç saat boyunca!)

- 0.5-1 mg IV veya trake borusu yoluyla 10 ml fizyolojik tuz çözeltisi içinde dilüe edilmiş 1.5 mg Adrenalin. Klinik yanıtı bağlı olarak gerekirse tekrarlayınız

- %8.4 sodyum bikarbonat, başlangıç dozu 1 ml/kg IV, 15 dakika sonra tekrarlayınız. Ventriküler fibrilasyon durumunda defibrile ediniz.

Tedaviye karşı direnç varsa, intravenöz olarak 5-15 mEq potasyum klorür çözeltisi uyguladıktan sonra tekrarlayınız.

- Katekolaminlerin ilavesi yoluyla infüzyon (adrenalin ve/veya dopamin/dobutamin).

- Gerekirse, 145/150 mEq/l oranında serum sodyum seviyesine ulaşılan kadar sodyum klorür çözeltisinin ilavesi yoluyla infüzyon (80-100 mEq).

. Gastrik lavaj

. 25-50 mg IV Deksametazon

. Sorbitol çözeltisi %40 1 ml/kg vücut ağırlığı IV

. Pacemaker (Kalp pili)

Semptomatik yoğun bakım önlemleri.

Proteinlere yüksek oranda bağlanma (%95) ve dağılım hacminin geniş oluşuna bağlı olarak, hemodiyaliz etkisizdir ve hemoperfüzyon yoluyla eliminasyon girişimleri de sınırlı bir etki sağlar.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Propafenon hidroklorür, beta blokör ajanlar ile bazı yapısal benzerlikler gösteren sınıf Ic bir antiaritmik ilaçtır.

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiaritmik ajan

ATC kodu: C01BC03

Propafenon hidroklorür, membran stabilize edici, sodyum kanal blokör (Vaughan Williams, sınıf 1c) özelliklere ve lokal anesteziye sahip bir antiaritmik ajandır. Antiaritmik etkileri aksiyon potansiyelinin yükselme hızını yavaşlatmak, eksitabiliteyi azaltmak, iletim hızının homojen hale getirilmesi, ektopik otomatik atımların baskılanması, miyokardın fibrilasyona yatkınlığının azaltılmasıdır. Aynı zamanda zayıf bir beta blokör etkiye de sahiptir (Vaughan Williams, sınıf II). Buna karşın yüksek dozda (900 - 1200 mg) may trigger a sempatolitik (anti-adrenerjik) etkiyi tetikleyebilir. Propafenon hidroklorür, aksiyon potansiyelinin yükselme hızını azaltarak impuls iletimini yavaşlatır (negatif dromotropik etki). Atriyum, atrioventriküler (AV) düğüm ve ventriküllerdeki refrakter dönemler uzar. Böylece çeşitli orijinli kalp ritm bozukluklarının tedavisinde belirgin bir etki gösterir. Propafenon hidroklorür, WPW sendromlu hastalarda aksesuar yollardaki refrakter periyodları uzatır.

EKG'de propafenon P, PR ve QRS aralıklarında hafif uzamaya yol açarken, kural olarak QTC aralığı etkilenmez.

%35-50 ejeksiyon fraksiyonlu dijitalize hastalarda, sol ventrikül kontraktilitesi hafif oranda azalmıştır. Akut transmural enfarktüs ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda, intravenöz propafenon alımı sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunu önemli ölçüde düşürebilmekle birlikte, bu düşüş kalp yetmezliği olmaksızın akut enfarktüs aşamalarındaki hastalarda esasen daha az ölçüde görülür. Her iki vakada da pulmoner arteriyel basınç minimal artış göstermiştir. Periferik arteriyel basınçta hiçbir anlamlı değişiklik görülmemiştir. Bu propafenonun, klinik açıdan anlamlı sayılabilecek şekilde sol ventriküler işlevinde istenmeyen bir etkiye neden olmadığını ortaya koymaktadır. Sol ventriküler işlevde meydana gelen klinik açıdan anlamlı düşüşün yalnızca önceden mevcut olan zayıf ventriküler işleve sahip hastalarda görülmesi beklenmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra propafenon hidroklorür tamamen absorbe edilir. Etki çabuk başlar (yaklaşık 30 dakika içinde) ve uygulamadan 2-3 saat sonra maksimum düzeye ulaşır ve 8 saatten uzun sürer. Böylece Rytmonorm uzun süreli/devamlı tedavide yüksek etkilidir, supraventriküler taşikardilerin ve taşiaritmilerin önlenmesini sağlar.

Dağılım:

Tek doz ardından biyoyararlanım yaklaşık %50'dir. Tekrarlayan doz ardından karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasının doyması nedeniyle plazma konsantrasyonları ve biyoyararlanım oransız olarak artar. Kararlı duruma 3-4 günde ulaşılır ve biyoyararlanım yaklaşık %100'e ulaşır. Terapötik plazma düzeyleri 150- 1500 ng/ml arasındadır. Terapötik konsantrasyon aralığında en az %95 oranında plazma proteinleri ile bağlanır.

Propafenonun yoğun ve doyurulabilir bir presistemik biyotransformasyona uğradığı bilinmektedir (CYP2D6 hepatik ilk geçiş etkisi); bu durum, doza ve dozaj formuna bağımlı biyoyararlanım ile sonuçlanır.

Metabolizma:

Propafenon metabolizmasının genetik olarak belirlenen iki paterni vardır. Hastaların %90'dan fazlasında ilaç, iki ile on saatlik bir eliminasyon yarı ömrü ile birlikte, hızla ve yoğun bir şekilde metabolize edilir. Bu hastalar propafenonu iki aktif metabolite metabolize ederler; CYP2D6 tarafından oluşturulan 5-hidroksi propafenon ve hem CYP3A4 hem de CYP1A2 tarafından oluşturulan N-depropilpropafenon (norpropafenon).

Hastaların %10'undan daha azında, propafenon metabolizması daha yavaştır; çünkü 5-hidroksi metaboliti oluşmaz ya da minimal oranda oluşur.

Yoğun metabolize edicilerde, doyurulabilir hidroksilasyon yolu (CYP2D6) lineer olmayan bir farmakokinetik ile sonuçlanır. Yavaş metabolize edicilerde propafenon farmakokinetiği lineerdir.

Kararlı duruma doz uygulamasından üç-dört gün sonra ulaşıldığı için, propafenon hidroklorürün önerilen doz uygulama rejimi metabolik durumlarına bakılmaksızın (zayıf ve yoğun metabolize ediciler karşılaştırıldığında) tüm hastalar için aynıdır.

Büyük oranda yoğun metabolize edicilerdeki hepatik ilk geçiş etkisi ve lineer olmayan farmakokinetik özellikler nedeniyle, propafenon hidroklorür farmakokinetiğinde kişiler arasında önemli derecede bir değişkenlik söz konusudur. Kan düzeylerindeki geniş

değişkenlik, hastalarda dozun özenli bir şekilde ve klinik ve elektrokardiyografik toksisite belirtilerine sıkı bir şekilde dikkat edilerek titre edilmesini gerektirir.

Atılım:

Propafenonun hesaplanan eliminasyon yarılanma ömrü, yoğun metabolize edicilerde 2 saat ile 10 saat arasında, yavaş metabolize edicilerde 10 saat ile 32 saat arasında değişir. Tekrarlayan doz sonrasında terminal eliminasyon yarı ömrü 5-7 saattir.

500ng/ml plazma seviyesinin ardından, PR aralığı başlangıç düzeyi ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede uzamıştır. Bu da doz titrasyonu ile ECG okumalarının yardımıyla hastalarının izlenmesine imkan tanımıştır. Ventriküler ekstrasistollerin frekansı, plazma konsantrasyonları arttıkça azalmaktadır. Tek vakalık durumlarda <500 ng/ml düzeyindeki plazma seviyelerinde yeterli anti-aritmik aktivite gözlenmiştir.

Propafenon hem karaciğer (%57) hem de böbrekler (%18-39) yoluyla atılır. Propafenon plasenta bariyerini geçer ve süt ile itrah edilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek bozukluğu

Propafenon hidroklorür böbrek hastalığı olan kişilere dikkatle uygulanmalıdır.

Karaciğer bozukluğu

Karaciğer hastalığı olan kişilerde doz uyarlaması yapılmalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ya da üreme toksisitesine dayalı çalışmalarda prelinik veriler, insanlar için herhangi bir özel riske işaret etmemektedir.

Subkronik/kronik toksisite çalışmalarında, intravenöz uygulamadan sonra maymunlarda (2mg/kg/gün'den itibaren), tavşanlarda (0,5mg/kg/gün'den itibaren) ve köpeklerde (5mg/kg/gün'den itibaren) sporadik, normal hale dönebilir spermatojenez bozukluğu gözlenmiştir (bu durum sıçanlarda gözlenmemiştir). Bazı vakalarda, erkeklerdeki sperm sayısında normal hale dönebilir bir azalma gözlenmiştir.

Propafenon hidroklorür çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarında metajenisite bakımından test edilmiştir. Anlamlı mutajenisite belirtisi bulunmamıştır.

Sıçan ve farelerde yapılan uzun süreli çalışmalar propafenon hidroklorür uygulamasından sonra hiçbir potansiyel tümörjenisite belirtisi ortaya koymamıştır.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen doğurganlık çalışmaları spermatojenez bozukluğuna ilişkin hiçbir kanıt ortaya koymasa bile, bu durum diğer çeşitli türlerde gözlenmiştir. İzole vakalarda, erkeklerdeki sperm sayımında da normal hale dönebilir bir azalma gözlenmiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo-fetal toksisite gözlenmiş olup, oral uygulamadan sonraki "gözlenmeyen advers etki seviyesi" daha duyarlı türlerde 15 mg/kg/gün olmuştur. Yeni doğanlardaki ölüm oranı anne hayvanlar için toksik olan doz aralığında artmıştır. Doğum öncesi veya sonrası maruziyetin potansiyel uzun vadeli etkileri erkekler üzerinde incelenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Avicel PH 101
Kroskarmeloz sodyum
Metilhidroksipropil selüloz
Saf su
Avicel PH 102
Polietilenglikol 6000
Polietilenglikol 400
Titanyumdioksit (E 171)

6.2 Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

Rytmonorm® 300 mg Film Tablet'in raf ömrü 48 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Aluminyum blisterler içerisinde 30 film tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.,
Saray Mah., Dr. Adnan Büyükdeniz Cad., No:2,
Kelif Plaza, 34768 Ümraniye –İstanbul

Tel: 0216 636 06 00

Faks: 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

200/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.06.2002

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ