

נובמבר 2012

רופא /ה, רוקח/ת נכבד/ה
חברת טבע מודיעה כי משרד הבריאות אישר את העדכונים הבאים בעלון של התכשיר:

ריתמקס® טבליות 150 מ"ג, 300 מ"ג Rythmex® tablets 150 mg, 300 mg

(Propafenone HCl 150 mg or 300 mg per tablet)

עדכונים בעלון לצרכן ובעלון לרופא

התיה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

Prophylaxis and treatment of ventricular arrhythmias.
Prophylaxis and treatment of atrial fibrillation and flutter.
Prophylaxis and treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT)
associated with disabling symptoms.

ברצוננו להודיע שהעלון לצרכן עודכן, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום והסרות מידע כטקסט מחוק):

עדכון בסעיף: "תופעות לוואי"

בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי **בתדירויות כדלקמן:**

שכיח מאוד: סחרחורת, דופק לב לא סדיר או החמרה בדופק הלב.
שכיח: חרדה, כאב ראש, שינויי טעם, טישטוש ראייה, דופק מהיר או לא סדיר, בעיות נשימה, כאב בטן, הקאה, בחילה, עצירות, יובש בפה, בדיקות לא תקינות של תפקודי כבד, כאב בחזה, חולשה, עייפות.
לא שכיח: ספירת נמוכה של תאי דם, ירידה בתיאבון, עילפון, חוסר שליטה בשרירים, תחושת נימול, הפרעות קצב חדריות, לחץ דם נמוך, סחרחורת, גירוד, נפיחות בבטן פריחה בעור, אדמומיות בעור, אין אונות.

שכיחות לא ידועה: ספירה נמוכה מאוד של כדורי דם הלבנות (חום, כאב גרון, צמרמורת), פגיעה בתאי הכבד ועמדות המרה, רגישות יתר, בלבול, אי ספיקת לב חדשה או החמרה באי ספיקה קיימת (נפיחות בידיים או ברגליים, קשיי נשימה, עליה פתאומית במשקל), תופעה דומה למחלת הזאבת, ירידה פתאומית בלחץ הדם במעבר ממצב ישיבה לעמידה, הפרעות במערכת העיכול, דלקת כבד, צהבת, ירידה בספירת תאי זרע.

כגון: עצירות, שלשול, בחילה/הקאות, שינוי בטעם, אובדן תיאבון, הפרעות בעיכול, כאב בטן, נפיחות בבטן, יובש בפה, חרדה, בילבול, כאב ראש, עילפון, לחץ דם נמוך, עייפות, חולשה, אטקסיה (אי שליטה בשרירים), טישטוש ראייה, סחרחורת, רעד, עוויתות, נמנום, תחושת נימול, אי ספיקת לב (קוצר נשימה, נפיחות בקרסוליים או ברגליים וקושי בביצוע פעילות פיזית).

The Physicians' Prescribing Information has been updated as follows (additions appear as underlined text and deletions as strikethrough):

Mechanism of Action

In over 90% of patients, the drug is rapidly and extensively metabolized by the liver with an elimination half-life from 2 - 10 hours for extensive metabolizers and from 10 to 32 hours for poor metabolizers. While there are 11 metabolites accounting for 90% of the administered dose, the major one is 5-hydroxy- propafenone which is as active as the parent drug but present in the plasma in considerably lower concentrations than propafenone.

Adverse Reactions

Reactions from Clinical Trials or Postmarketing Surveillance

The clinical adverse reactions that occurred in at least one of the 885 patients receiving propafenone hydrochloride SR (sustained release formulation is not available in Israel) in five phase II studies and two phase III studies are shown in the Table below. It is expected that the adverse reactions and frequencies for regular release formulations would be similar. This table also includes adverse reactions from post-marketing experience with propafenone. The reactions considered at least possibly related to propafenone are displayed by system organ class and frequency using the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) and not known (adverse reactions from post-marketing experience; cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness when the seriousness could be assessed.

| <u>MedDRA System Organ Class</u> | <u>MedDRA Preferred Term</u> | <u>Frequency</u> |
|---|---|--------------------|
| <u>Blood and lymphatic system disorders</u> | <u>Thrombocytopenia</u> | <u>Uncommon</u> |
| | <u>Agranulocytosis, leucopenia, granulocytopenia</u> | <u>Not Known</u> |
| <u>Immune system disorders</u> | <u>Hypersensitivity¹</u> | <u>Not Known</u> |
| <u>Metabolism and nutrition disorders</u> | <u>Decreased appetite</u> | <u>Uncommon</u> |
| <u>Psychiatric disorders</u> | <u>Anxiety</u> | <u>Common</u> |
| | <u>Confusional state</u> | <u>Not Known</u> |
| <u>Nervous system disorders</u> | <u>Dizziness²</u> | <u>Very Common</u> |
| | <u>Headache, dysgeusia</u> | <u>Common</u> |
| | <u>Syncope, ataxia, paresthesia</u> | <u>Uncommon</u> |
| <u>Eye disorders</u> | <u>Vision blurred</u> | <u>Common</u> |
| <u>Ear and labyrinth disorders</u> | <u>Vertigo</u> | <u>Uncommon</u> |
| <u>Cardiac disorders</u> | <u>Cardiac conduction disorders³, palpitations</u> | <u>Very Common</u> |
| | <u>Sinus bradycardia, bradycardia,</u> | <u>Common</u> |

| | | |
|--|--|------------------|
| | <u>tachycardia, atrial flutter</u> | |
| | <u>Ventricular tachycardia, arrhythmia</u> | <u>Uncommon</u> |
| | <u>Ventricular fibrillation, cardiac failure⁴</u> | <u>Not Known</u> |
| <u>Vascular disorders</u> | <u>Hypotension</u> | <u>Uncommon</u> |
| | <u>Orthostatic hypotension</u> | <u>Not Known</u> |
| <u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u> | <u>Dyspnea</u> | <u>Common</u> |
| <u>Gastrointestinal disorders</u> | <u>Abdominal pain, vomiting, nausea, constipation, dry mouth</u> | <u>Common</u> |
| | <u>flatulence</u> | <u>uncommon</u> |
| | <u>Gastrointestinal disturbance</u> | <u>Not Known</u> |

| <u>MedDRA System Organ Class</u> | <u>MedDRA Preferred Term</u> | <u>Frequency</u> |
|---|--|------------------|
| <u>Hepatobiliary disorders</u> | <u>Hepatic function abnormal⁵</u> | <u>Common</u> |
| | <u>Hepatocellular injury, cholestasis, hepatitis, jaundice</u> | <u>Not Known</u> |
| <u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u> | <u>Urticaria, pruritus, rash, erythema</u> | <u>Uncommon</u> |
| <u>Musculoskeletal and connective tissue disorders</u> | <u>Lupus-like syndrome</u> | <u>Not Known</u> |
| <u>Reproductive system and breast disorders</u> | <u>Erectile dysfunction</u> | <u>Uncommon</u> |
| | <u>Sperm count decreased⁶</u> | <u>Not Known</u> |
| <u>General disorders and administration site conditions</u> | <u>Chest pain, asthenia, fatigue</u> | <u>Common</u> |

1 May be manifested by cholestasis, blood dyscrasias, and rash.

2 Excluding vertigo.

3 Including sinoatrial block, atrioventricular block and intraventricular block.

4 An aggravation of preexisting cardiac insufficiency may occur.

5 This term covers abnormal liver function tests, such as aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased and blood alkaline phosphatase increased.

6 Decreased sperm count is reversible upon discontinuation of propafenone.

Note: About 20% of patients discontinued the drug due to the most common adverse reactions.

Adverse reactions reported in > 1% of the patients

~~Central Nervous System: Dizziness, fatigue, headache, blurred vision, ataxia.~~

~~Cardiovascular: Angina, congestive heart failure, palpitations, first degree AV block, ventricular premature contractions, atypical chest pain, increased QRS duration.~~

~~Gastrointestinal: Nausea and/or vomiting, unusual taste, constipation, dyspepsia, dry mouth, diarrhea, anorexia.~~

~~Other: Dyspnea, rash, weakness.~~

Adverse reactions reported in < 1% of the patients

~~Central Nervous System: Anxiety, insomnia, tremors, drowsiness, seizures, confusion/disorientation, paresthesia.~~

~~Cardiovascular: Syncope/near syncope, sinus bradycardia, bundle branch block, edema, atrial fibrillation, intraventricular conduction delay, hypotension.~~

~~Gastrointestinal: Abdominal pain/cramps, flatulence.~~

~~Other:-~~

~~Immune System Disorders: Allergic Reactions.~~

~~Hepatobiliary Disorders: Liver abnormalities, including hepatocellular injury, cholestasis, jaundice, hepatitis, and abnormal liver function tests.~~

~~Diaphoresis, agranulocytosis, leukocytopenia, thrombocytopenia, granulocytopenia, mania, impotence and positive ANA were reported in single patients. Rapid recovery with no residual effects were noted upon cessation of propafenone therapy.~~

~~The following adverse reactions have also been reported: erythema, pruritus, exanthema and urticaria, raised antinuclear antibodies and a lupus erythematosus like syndrome. These were reversible on discontinuing propafenone.~~

~~There have been extremely rare reports of convulsions following overdosage. Bronchial spasm may rarely occur in predisposed patients. There are some reports of diminished potency and drop in sperm count after high dose propafenone.~~

העלונים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות
וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת טבע <http://www.health.gov.il>.

טבע תעשיות פרמצבטיות בע"מ.

רחוב התאנה 1 פארק תעשייה חמ"ן, ת.ד. 975, שוהם 60850 טל: 03-6864645, פקס 03-6864944
www.tevapharm.com