

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rytmonorm 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de propafenonă 150 mg.
Excipienți: fiecare comprimat de 150 mg conține până la 10,0 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă, marcate pe una din fețe cu "150", cu diametrul de 9-9,4 mm și grosimea de 3,7-4,6 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale. Oricum, datorită gustului amar, se recomandă înghițirea întreagă a comprimatului filmat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tahiaritmii supraventriculare: tahicardie joncțională, tahicardie supraventriculară din sindromul WPW, fibrilație atrială paroxistică, în absența alterării funcției ventriculului stâng.

Tahicardie ventriculară simptomatică severă, cu potențial letal.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele trebuie ajustate în funcție de cerințele individuale ale fiecărui pacient.

În cazul pacienților la care apare prelungirea semnificativă a complexului QRS sau bloc atrio-ventricular de gradul 2 sau 3, trebuie luată în considerare reducerea dozei.

Adulți

La pacienții cu greutatea de aproximativ 70 kg, în perioada de creștere treptată a dozei și în tratamentul de menținere, se recomandă o doză zilnică de 450 până la 600 mg de clorhidrat de propafenonă divizată în două sau trei doze pe zi.

Ocazional, poate fi necesară creșterea dozei zilnice la 900 mg de clorhidrat de propafenonă. La pacienții cu greutatea mai mică, doza zilnică trebuie scăzută corespunzător. Creșterea dozei nu trebuie inițiată decât după ce pacientul a utilizat tratamentul trei până la patru zile.

O scădere a dozei trebuie să se ia în considerare la acei pacienți care au complexul QRS prelungit sau bloc AV de gradul trei.

Doza individuală de întreținere trebuie să fie stabilită sub supraveghere cardiologică, inclusiv monitorizare ECG și control repetat al tensiunii arteriale (în perioada de creștere treptată a dozei).

Creșterea dozei nu trebuie să se inițieze decât după ce pacientul a utilizat tratamentul trei până la patru zile.

Doza individuală de întreținere trebuie să fie stabilită sub supraveghere cardiologică inclusiv monitorizare ECG și control repetat al tensiunii arteriale (în perioada de creștere treptată a dozei).

Creșterea dozei nu trebuie să se inițieze decât după ce pacientul a utilizat tratamentul trei până la patru zile.

Doza individuală de întreținere trebuie să fie stabilită sub supraveghere cardiologică inclusiv monitorizare ECG și control repetat al tensiunii arteriale (în perioada de creștere gradată a dozei).

Vârstnici

La vârstnici sau la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă importantă (fracția de ejecție a ventriculului stâng mai mică de 35%) sau cu o afecțiune a structurii miocardice, tratamentul trebuie inițiat cu prudență cu doze mici, crescute treptat. Același lucru se recomandă și în tratamentul de întreținere. Orice creștere a dozei ce poate fi necesară nu trebuie să se facă decât după cinci sau opt zile de tratament.

Insuficiență renală sau hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică/renală, poate apărea la doze terapeutice standard fenomenul de acumulare. Cu toate acestea, pacienții cu aceste afecțiuni pot utiliza clorhidratul de propafenonă sub monitorizarea ECG și a concentrațiilor plasmatice ale medicamentului.

Mod de administrare

Datorită gustului amar și acțiunii anestezice de suprafață a propafenonei, comprimatele filmate trebuie înghițite întregi (fără a fi mestecate), cu lichide.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la clorhidrat de propafenonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
-
- Sindrom Brugada cunoscut (vezi pct. 4.4)
- Infarct miocardic în ultimele 3 luni
- Afecțiuni cardiace structurale cum sunt:
 - insuficiență cardiacă congestivă necontrolată terapeutic cu fracția de ejecție a ventriculului stâng mai mică de 35%;
 - șoc cardiogen, cu excepția celui indus de aritmii;
 - bradicardie severă simptomatică;
 - prezența tulburărilor de conducere la nivel sinoatrial, defect de conducere atrială, bloc atrioventricular de gradul doi sau mai mare, bloc de ramură complet sau bloc distal în absența unui pacemaker artificial;
 - hipotensiune severă.
- Tulburări ale echilibrului electrolitic (de exemplu, tulburări ale metabolismului potasiului)
- Boli pulmonare obstructive severe
- Miastenia gravis
- Utilizarea concomitentă a ritonavirului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Este important ca fiecare pacient care utilizează propafenonă să fie evaluat electrocardiografic și clinic înaintea și în timpul tratamentului pentru a stabili dacă răspunsul la propafenonă necesită continuarea tratamentului.

După expunerea la propafenonă, poate fi depistat sindromul Brugada sau pot apărea modificări ale ECG de tip Brugada în perioada asimptomatică de purtători ai sindromului. După inițierea tratamentului cu propafenonă trebuie să se efectueze ECG pentru a exclude modificările sugestive pentru sindromul Brugada.

Tratamentul cu clorhidrat de propafenonă poate influența activitatea pacemaker-ului artificial. De aceea, în timpul tratamentului, trebuie verificată funcționarea pacemaker-ului și la nevoie, acesta trebuie reprogramat.

Există posibilitatea de transformare a fibrilației atriale paroxistice în flutter atrial însoțit de bloc de conducere 2:1 sau 1:1 (vezi pct. 4.8).

Similar celorlalte medicamente antiaritmice din clasa IC, pacienții cu afecțiuni semnificative ale structurii cardiace pot fi predispuși la evenimente adverse severe. De aceea propafenona este contraindicată acestor pacienți (vezi pct. 4.3).

Clorhidratul de propafenonă trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu obstrucție a căilor respiratorii, de exemplu: astm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele care inhibă CYP2D6, CYP1A2 și CYP 3A4 ca de exemplu ketoconazolul, cimetidina, chinidina, eritromicina, precum și sucul de grapefruit pot să determine creșterea concentrațiilor de propafenonă. Atunci când propafenona este utilizată concomitent cu inhibitori ai acestor enzime, pacienții trebuie monitorizați atent și doza trebuie ajustată corespunzător.

Nu s-au observat efecte semnificative asupra farmacocineticii propafenonei sau a lidocainei în cazul în care acestea se utilizează concomitent. Totuși, s-a raportat creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central determinate de lidocaină atunci când aceasta se utilizează concomitent cu propafenonă.

Tratamentul concomitent cu amiodaronă și clorhidrat de propafenonă poate influența conducerea și repolarizarea și determină tulburări care au potențial proaritmogen. Poate fi necesară ajustarea dozelor ambelor componente în funcție de răspunsul terapeutic.

Atunci când propafenona se utilizează concomitent cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) cum sunt fluoxetina și paroxetina, poate să crească concentrația plasmatică a propafenonei. Utilizarea concomitentă de propafenonă și fluoxetină, crește C_{max} și ASC ale propafenonei S cu 39 și respectiv 50% și C_{max} și ASC ale propafenonei R cu 71 și respectiv 50%. De aceea, doze mai mici de propafenonă pot fi suficiente pentru a se atinge răspunsul terapeutic dorit.

Poate să crească apariția reacțiilor adverse atunci când propafenona se utilizează concomitent cu anestezice locale (de exemplu implantarea unui pacemaker, intervenții chirurgicale sau lucrări dentare) și cu alte medicamente care au efect inhibitor al frecvenței cardiace și/sau a contractilității miocardului (de exemplu beta-blocante, antidepressive triciclice).

Utilizarea concomitentă a clorhidratului de propafenonă cu medicamente metabolizate de CYP2D6 (cum este venlafaxina) poate să determine creșterea concentrațiilor acestor medicamente. În timpul tratamentului cu propafenonă s-a raportat creșterea concentrațiilor plasmatică și/sau sanguine de propranolol, metoprolol, desipramină, ciclosporină, teofilină și digoxină. Dacă se observă semne de supradozaj, trebuie să se scadă dozele acestor medicamente, după caz.

Utilizarea concomitentă a propafenonei și a fenobarbitalului și/sau a rifampicinei (inductori CYP3A4) poate să scadă eficacitatea propafenonei ca antiaritmice ca rezultat al scăderii concentrației plasmatică a propafenonei. Prin urmare răspunsul la tratamentul cu propafenonă trebuie monitorizat în timpul tratamentului cronic concomitent cu fenobarbital și/sau rifampicină.

Se recomandă monitorizarea atentă a factorilor coagulării la pacienții care utilizează concomitent anticoagulante orale (de exemplu: fenprocumonă, warfarină) deoarece propafenona poate să crească concentrațiile plasmatiche ale acestor medicamente având ca rezultat creșterea timpului de protrombină. Dacă se observă semne de supradozaj, dozele acestor medicamente trebuie scăzute corespunzător.

Categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Studii referitoare la interacțiuni au efectuate numai la adulți. Nu se știe în ce măsură interacțiunile acestea sunt similare și în cadrul grupului de vârstă pediatrică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii specifice bine-controlate la gravide. Propafenona trebuie să fie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

La om, se cunoaște că propafenona traversează bariera placentară. S-a arătat că în cordonul ombilical, concentrația propafenonei este de aproximativ 30% din concentrația din sângele matern.

Alăptarea

Nu a fost studiată eliminarea propafenonei în laptele matern. Date limitate sugerează că este posibil ca propafenona să se elimine în laptele matern. Mamele care alăptează trebuie să utilizeze cu precauție propafenonă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul tratamentului, pot să apară vedere încețoșată, amețeli, fatigabilitate și hipotensiune arterială posturală, care pot să influențeze viteza de reacție a pacienților și scad capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate tratamentului cu propafenonă sunt amețeli, tulburări de conducere cardiacă și palpitații.

Reacții din studiile clinice sau din observațiile post-marketing

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse raportate în studii clinice și după punerea pe piață a propafenonei.

Reacțiile adverse considerate ca fiind cel puțin posibil în legătură cu propafenona sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), cu frecvență necunoscută (reacții adverse observate după punerea pe piață; frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, acolo unde s-a putut stabili gradul de severitate.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie	Agranulocitoză Leucopenie Granulocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate ¹
Tulburări metabolice			Scăderea apetitului	

și de nutriție			alimentar	
Tulburări psihice		Anxietate Tulburări ale somnului	Coșmaruri	Stare confuzională
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli ²	Cefalee Disgeuzie	Sincopă Ataxie Parestezie	Convulsii Simptome extrapiramidale Agitație
Tulburări vizuale		Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări cardiace	Tulburări ale conducerii cardiace ³ Palpitații	Bradycardie sinusală Bradycardie Tahicardie Flutter atrial	Tahicardie ventriculară Aritmii ⁴	Fibrilație ventriculară Insuficiență cardiacă ⁵ Scăderea frecvenței cardiace
Tulburări vasculare			Hipotensiune arterială	Hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee		
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală Vărsături Greață Diaree Constipație Xerostomie	Distensie abdominală Flatulență	Tulburări gastro-intestinale
Tulburări hepatobiliare		Funcție hepatică alterată ⁶		Leziuni hepatocelulare Colestază Hepatită Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Urticarie Prurit Erupție cutanată tranzitorie Eritem	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Sindrom asemănător lupusului
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Disfuncție erectilă	Scădere a numărului de spermatozoizi ⁷
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Dureri toracice Astenie Fatigabilitate Pirexie		

¹Se poate manifesta prin colestază, discrazie sanguină și erupție cutanată tranzitorie.

²Exclusiv vertijul.

³Inclusiv bloc sinoatrial, bloc atrioventricular și bloc intraventricular.

⁴Propafenona se poate asocia cu efecte proaritmice care se manifestă prin creșterea frecvenței cardiace (tahicardie) sau fibrilație ventriculară. Unele dintre aceste aritmii pot fi amenințătoare de viață și pot necesita resuscitare pentru a preveni un rezultat posibil fatal.

⁵Poate să apară agravarea insuficienței cardiace preexistente.

⁶Acest termen acoperă teste ale funcției hepatice modificate, cum este creșterea aspartat-aminotransferazei, alanin-aminotransferazei, gama-glutamiltransferazei și a fosfatazei alcaline sanguine.

⁷Scăderea numărului de spermatozoizi este reversibilă după întreruperea tratamentului cu propafenonă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Simptome cardiace

Efectele toxice ale propafenonei se manifestă la nivelul miocardului prin tulburări la nivelul generării și conducerii impulsurilor, cum sunt prelungirea intervalului PQ; lărgire complexului QRS; supresia automatismului nodului sinusal, bloc atrioventricular, tahicardie ventriculară, flutter ventricular, fibrilație ventriculară. Scăderea forței de contracție (efect inotrop negativ) poate produce hipotensiune arterială, mergând până la șoc cardiogen, în cazuri severe.

Simptome extracardiace

Pot apărea frecvent: cefalee, amețeli, vedere încețoșată, paretezii, tremor, greață, constipație și xerostomie.

În cazuri foarte rare pot să apară convulsii. De asemenea, s-a raportat deces.

În cazuri severe de supradozaj s-au raportat convulsii tonico-clonice, paretezii, somnolență, comă și stop respirator.

Tratament

În plus față de măsurile generale, trebuie monitorizate semnele vitale și dacă e nevoie, acestea vor fi susținute într-un serviciu de terapie intensivă.

Defibrilarea precum și perfuzia cu dopamină și izoproterenol sunt eficiente în controlul ritmului cardiac și a tensiunii arteriale. Convulsiile au fost atenuate cu diazepam intravenos. Pot fi necesare măsuri generale de susținere cum sunt respirație artificială asistată și masaj cardiac extern.

Încercarea de eliminare prin hemoperfuzie are eficacitate limitată. Datorită legării în proporție mare de proteinele plasmatică (> 95%) și volumului mare de distribuție, hemodializa este ineficace.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiaritmice clasa IC, codul ATC: C01BC03.

Propafenona este un agent antiaritmie, stabilizator de membrană, blocant al canalelor de sodiu aparținând clasei IC (Vaughan Williams).

Propafenona scade viteza depolarizării sistolice (faza 0) și amplitudinea potențialului de acțiune, cu diminuarea conducerii în miocard (efect dromotrop negativ), scade viteza depolarizării diastolice cu diminuarea automatismului, crește durata perioadei refractare.

Mărește durata perioadei refractare la nivelul atriului, nodului atrioventricular și ventriculului.

Propafenona mărește perioada refractară în căile accesorii, la pacienții cu sindrom WPW.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Propafenona este un amestec racemic de S- și R-propafenonă.

Absorbția

După administrarea orală a propafenonei cu eliberare imediată concentrația plasmatică maximă este atinsă în 2-3 ore.

Este cunoscut faptul că propafenona este supusă biotransformării presistemice extensive și saturabile (efect de prim pasaj hepatic CYP2D6), ceea ce conduce la o biodisponibilitate absolută dependentă de doză și de forma farmaceutică. Deși în studiul cu doză unică alimentele au crescut concentrația plasmatică maximală și biodisponibilitatea, în timpul administrării de doze multiple la subiecți sănătoși, alimentele nu au modificat semnificativ biodisponibilitatea.

Distribuția

Propafenona se distribuie rapid. Volumul de distribuție la starea de echilibru este de 1,9 până la 3,0 L/kg. Gradul de legare al propafenonei de proteinele plasmatică este dependent de concentrație și a scăzut de la 97,3% la 0,25 ng/mL până la 91,3% la 100 ng/mL.

Biotransformare și eliminare

Există două șabloane determinate genetic de metabolism al propafenonei. La peste 90% din pacienți, medicamentul este metabolizat rapid și extensiv cu un timp de înjumătățire la eliminare de 2-10 ore (metabolizatori rapizi). Acești pacienți metabolizează propafenona în 2 metaboliți activi: 5-hidroxi-propafenonă care este formată de CYP2D6 și N-depropilpropafenona (norpropafenonă) care este formată de CYP3A4 și CYP1A2. La mai puțin de 10% din pacienți, metabolismul propafenonei este mai lent, deoarece metabolitul 5-hidroxi nu se formează sau se formează puțin (metabolizatori lenți). Timpul de înjumătățire la eliminare variază de la 2 la 10 ore pentru metabolizatorii rapizi și între 10 și 32 ore pentru metabolizatorii lenți. Clearance-ul propafenonei este între 0,67 și 0,81 L/h/kg.

Deoarece starea de echilibru se atinge în ziua 3 sau 4, regimul de dozare recomandat este același indiferent de tipul de metabolizator (rapid sau lent) pentru toți pacienții.

Linearitate/non-linearitate

În cazul metabolizatorilor rapizi, calea saturabilă a hidroxilării (CYP2D6) determină o farmacocinetică nonliniară. La metabolizatorii lenți, propafenona are o farmacocinetică liniară.

Variabilitatea inter- și intra-individuală

În cazul clorhidratului de propafenonă există un grad considerabil de variabilitate individuală al farmacocineticii datorat în mare parte efectului de prim pasaj hepatic și farmacocineticii nonliniare a metabolizatorilor rapizi. Marea variabilitate a nivelurilor sanguine necesită ca doza să fie crescută cu atenție la pacienți, acordând o atenție deosebită la apariția semnelor clinice și electrocardiografice de toxicitate.

Vârșnici

Expunerea la propafenonă la subiecții în vârstă cu funcție renală normală este înalt variabilă și nu diferă semnificativ de subiecții sănătoși tineri. Expunerea la 5-hidroxipropafenonă a fost similară, dar expunerea glucuronidele propafenonei a fost dublă.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, expunerea la propafenonă și la 5-hidroxipropafenonă a fost similară cu cea de la grupul de control sănătos, însă a fost observată acumularea de metaboliți glucuronidați. Clorhidratul de propafenonă trebuie administrat cu precauție la pacienții cu boală renală.

Insuficiență hepatică

Propafenona a demonstrat o biodisponibilitate orală crescută și un timp de înjumătățire crescut la pacienții cu afectare hepatică. Doza trebuie ajustată la pacienții cu boală hepatică.

Copii și adolescenți

Clearance-ul aparent al propafenonei la sugari și copii cu vârste cuprinse între 3 zile și 7,5 ani variază de la 0,13 până la 2,98 L/h/kg după administrarea intravenoasă sau orală, fără o legătură clară cu vârsta.

Concentrațiile propafenonei la starea de echilibru după doză orală la 47 copii cu vârste între 1 zi și 10,3 ani (media 2,2 luni) au fost cu 45% mai mari la copiii cu vârsta peste 1 an, în comparație cu cei cu vârsta sub 1 an. Deși a existat o variabilitate interindividuală mare, monitorizarea EKG pare să fie mai potrivită pentru ajustarea dozelor decât concentrațiile plasmatice de propafenonă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale nu au demonstrat vreun pericol deosebit pentru oameni, luând în considerare studiile convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogenetic sau toxicitate în cadrul reproducerii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Amidon pregelatinizat
Hipromeloză (tip 2910)
Stearat de magneziu
Apă purificată

Film:

Macrogol 400
Macrogol 6000
Hipromeloză (tip 2910)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIATRIS HEALTHCARE LIMITED

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7093/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .