

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RYTMONORM 150 mg comprimés pelliculés.

RYTMONORM 300 mg comprimés pelliculés.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la propafénone. Elle est présente sous forme de chlorhydrate de propafénone.

Un comprimé pelliculé de RYTMONORM 150 mg contient 150 mg de chlorhydrate de propafénone.

Un comprimé pelliculé de RYTMONORM 300 mg contient 300 mg de chlorhydrate de propafénone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

RYTMONORM 150 mg : comprimés pelliculés blancs à blanc cassés, biconvexes, d'une face gravés avec « 150 ».

RYTMONORM 300 mg : comprimés pelliculés blancs à blanc cassés, biconvexes, d'une face gravés avec « 300 ».

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie et traitement symptomatique des :

- extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires, cardiomyopathies arythmogènes, syndrome de Wolff-Parkinson-White ;
- extrasystoles supraventriculaires, tachycardies supraventriculaires, flutter et fibrillations auriculaires.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### **Adultes :**

La dose individuelle d'entretien doit être déterminée sous surveillance cardiologique, incluant une surveillance ECG (1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> jour du traitement et à la fin de la détermination posologique) et un contrôle répété de la tension artérielle.

Un élargissement de QRS supérieur à 20 % des valeurs de base ou un allongement de QT, ou un bloc atrioventriculaire du deuxième ou du troisième degré amènera à réduire la posologie ou à interrompre le traitement jusqu'à ce que l'ECG retourne à la normale.

Il est recommandé d'administrer une dose initiale et une dose d'entretien de 450 à 600 mg par jour, répartie en deux ou trois doses par jour. Dans certains cas, il pourra s'avérer nécessaire de porter la dose jusqu'à 900 mg par jour. La dose quotidienne ne peut être dépassée qu'exceptionnellement et uniquement sous surveillance cardiologique étroite. Les augmentations posologiques doivent être effectuées au plus tôt après trois à quatre jours de traitement.

Ces indications sont destinées aux patients dont le poids corporel est de 70 kg environ. Pour les sujets d'un poids corporel inférieur, les doses devront être réduites en proportion du poids corporel. Chez les patients atteints d'anomalies de conduction préexistantes, la dose de RYTMONORM, comme pour les autres antiarythmiques, devra être augmentée progressivement au cours de la phase initiale du traitement.

RYTMONORM par voie orale agit rapidement ( $\pm$  30 minutes). L'effet maximal se produit 2 à 3 heures après ingestion et le produit continue à agir pendant plus de 8 heures.

#### ***Population pédiatrique :***

Chez les enfants, une dose quotidienne moyenne de 10 à 20 mg de chlorhydrate de propafénone par kilogramme de poids corporel, administrée en trois à quatre prises, s'est avérée appropriée pour la phase d'adaptation posologique et pour le traitement d'entretien.

Les augmentations posologiques doivent être effectuées au plus tôt après trois à quatre jours de traitement.

La dose d'entretien individuelle doit être déterminée sous surveillance cardiologique, incluant une surveillance ECG et un contrôle répété de la tension artérielle (phase d'adaptation posologique).

#### ***Sujets âgés***

Aucune différence globale n'a été observée sur le plan de la sécurité ou de l'efficacité dans cette population de patients, mais on ne peut exclure une sensibilité accrue chez certains patients ; dès lors, ces patients doivent être étroitement surveillés. Cette mise en garde s'applique également au traitement d'entretien. Les augmentations posologiques indispensables doivent être effectuées au plus tôt après cinq à huit jours de traitement.

#### ***Insuffisance hépatique/rénale***

Chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique et/ou rénale, une accumulation du médicament peut survenir après l'administration de doses thérapeutiques standards. Toutefois, chez les patients souffrant de ces affections, la dose de chlorhydrate de propafénone peut être augmentée sous surveillance ECG, sous surveillance des taux plasmatiques et sous surveillance clinique (voir rubrique 4.4)

#### **Mode d'administration**

Les comprimés pelliculés RYTMONORM sont administrés par voie orale. En raison de leur goût amer et de leur effet anesthésique local, les comprimés pelliculés RYTMONORM doivent être pris avec un peu d'eau.

### **4.3 Contre-Indications**

- Hypersensibilité à la substance active (le chlorhydrate de propafénone) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- syndrome de Brugada avéré (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)
- cardiopathie structurale significative, telle que :
  - Infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois.

- Insuffisance cardiaque non contrôlée avec débit ventriculaire gauche inférieur à 35 %,
- choc cardiogénique (à l'exception du choc induit par des troubles arythmiques)
- Bradycardie symptomatique sévère
- Présence d'un dysfonctionnement du nœud sinusal, de défauts de la conduction auriculaire, d'un bloc auriculo-ventriculaire de second degré ou de degré plus important, d'un bloc de branche ou d'un bloc distal en l'absence de stimulateur cardiaque artificiel.
- Hypotension sévère
- Désordre de la balance électrolytique (p. ex. troubles du métabolisme du potassium)
- Bronchopathie obstructive sévère
- Myasthénie grave
- Traitement simultané par le ritonavir (voir rubrique 4.5).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il est essentiel que chaque patient sous propafénone subisse une évaluation électrocardiographique et clinique avant et durant le traitement, afin de déterminer si la réponse à la propafénone justifie la poursuite du traitement.

La dose d'entretien sera déterminée sous surveillance étroite de l'ECG et de la tension artérielle (mesurer PQ et QRS aux jours 3/4 et 7/8).

En cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale, la vitesse d'élimination peut être ralentie, entraînant une accumulation plasmatique et tissulaire du médicament administré à dose thérapeutique.

La dose thérapeutique doit être déterminée avec précaution en cas d'insuffisance rénale. En cas d'insuffisance hépatique, la dose sera ajustée.

Le traitement doit être initié à la dose de 150 mg à raison de 2 à 3 fois par jour (pendant 3 à 4 jours). Ensuite, la posologie pourra être augmentée progressivement.

L'exposition à la propafénone peut révéler un syndrome de Brugada ou provoquer des modifications à l'électrocardiogramme (ECG) évoquant un syndrome de Brugada chez des patients porteurs du syndrome mais étant jusque-là asymptomatiques. Après l'instauration d'un traitement par la propafénone, un ECG doit être réalisé pour exclure toute modification laissant supposer un syndrome de Brugada.

Les études menées sur le traitement des troubles du rythme ventriculaire avec d'autres antiarythmiques de la classe 1c chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde ont mis en évidence une incidence accrue sur la mortalité. Aucune étude de ce type n'a été conduite avec le RYTMONORM et il conviendra donc de n'utiliser le produit que si le bénéfice thérapeutique est justifié au regard des risques potentiels. La propafénone est contre-indiquée en cas d'infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois (voir rubrique 4.3)

Les patients présentant un titre anormal des anticorps antinucléaires devront être surveillés et si le titre des anticorps antinucléaires se maintient à un niveau anormalement élevé ou continue à augmenter, l'interruption du traitement devra être envisagée.

La propafénone risque d'altérer à la fois les seuils de stimulation et de détection des stimulateurs cardiaques artificiels. Les stimulateurs cardiaques doivent être contrôlés et programmés en conséquence pendant le traitement.

Il est possible qu'une fibrillation auriculaire paroxystique soit convertie en flutter auriculaire associé à un bloc de conduction 2:1 ou à une conduction 1:1 (voir Effets indésirables).

Comme avec d'autres antiarythmiques de classe 1c, les patients atteints d'une cardiopathie structurale significative peuvent être prédisposés à développer des effets indésirables graves ; le chlorhydrate de propafénone est donc contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique 4.3).

En raison de l'effet bêtabloquant, le chlorhydrate de propafénone sera utilisé avec précaution chez les patients présentant une obstruction des voies aériennes, notamment en cas d'asthme.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les substances qui inhibent le CYP2D6, CYP1A2 et CYP3A4 comme par exemple la cimétidine, le kétoconazole, la quinidine, l'érythromicine et le jus de pamplemousse sont susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de propafénone.

Une surveillance et, si nécessaire, une adaptation de la dose est recommandée dans le cas d'une association à l'un de ces inhibiteurs d'enzymes.

L'usage concomitant de la lidocaïne ne démontre pas de changements significatifs de la pharmacocinétique de la propafénone ou de la lidocaïne.

Un risque augmenté des effets indésirables au niveau du système nerveux central causé par la lidocaïne existe cependant lors d'un usage concomitant de la propafénone et de la lidocaïne.

Une thérapie combinée d'amiodarone et de la propafénone peut affecter la conduction et la re-polarisation et peut mener à des anomalies qui ont le potentiel d'être pro-arythmique. Un ajustement des doses des deux composants peut être nécessaire en fonction de la réponse thérapeutique.

L'administration concomitante de la propafénone avec des ISRS comme la fluoxétine ou la paroxétine peut augmenter les taux plasmatiques de la propafénone. L'administration concomitante de propafénone et de fluoxétine chez les métaboliseurs rapides augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la S-propafénone de respectivement 39 et 50%, et augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la R-propafénone de respectivement 71 et 50%.

Des doses moins élevées en propafénone peuvent suffire pour arriver à la réponse thérapeutique désirée.

Une augmentation potentielle des effets indésirables peut survenir lorsque la propafénone est administrée en association avec des anesthésiques locaux (par exemple : implantation d'un stimulateur cardiaque, intervention chirurgicale ou stomatologique), et d'autres médicaments exerçant un effet inhibiteur sur la fréquence cardiaque et/ou la contractilité du myocarde (par ex. bêtabloquants, autres anti-arythmiques, antidépresseurs tricycliques).

L'administration concomitante de propafénone avec des médicaments qui sont métabolisés par le CYP2D6 (comme la venlafaxine) peut mener à une augmentation du taux de ces médicaments. Des augmentations des taux plasmatiques et/ou sanguins de propranolol, métoprolol, desipramine, ciclosporine, théophylline et digoxine ont été rapportées pendant le traitement avec la propafénone. Les doses de ces médicaments doivent être réduites, selon les besoins, en cas d'apparition de signes de surdosage.

Due à l'augmentation potentielle des taux plasmatiques, l'administration de ritonavir en association avec la propafénone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'usage concomitant de propafénone et de rifampicine et/ou phénobarbital (inducteurs du CYP3A4) peut réduire l'effet anti-arythmique de la propafénone suite à une réduction des taux plasmatiques de propafénone. La réponse au traitement de la propafénone devrait être suivie lors de l'usage chronique et simultané du rifampicine et/ou phénobarbital.

Il est recommandé de surveiller étroitement le statut de coagulation chez les patients recevant des anticoagulants oraux concomitants (par exemple phenprocoumone, warfarine) car la propafénone peut augmenter les taux plasmatiques de ces médicaments, ce qui augmente le temps de prothrombine. Les doses de ces médicaments doivent être réduites, selon les besoins, en cas d'apparition de signes de surdosage.

#### *Populations particulières*

##### *Population pédiatrique*

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. Il n'est pas connu si l'étendue des interactions est similaire dans le groupe de patients pédiatriques à celui des adultes.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### *Grossesse*

Les études effectuées chez l'animal avec la propafénone ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'y a pas d'études pertinentes et contrôlées concernant l'utilisation de Rytmonorm chez les femmes enceintes. La propafénone ne doit être utilisée pendant la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel justifie le risque éventuel pour le fœtus.

Il est connu que la propafénone passe la barrière placentaire. Il a été rapporté que la concentration de la propafénone dans le cordon ombilical est plus ou moins 30 % de la concentration dans le sang maternel.

#### *Allaitement*

L'excrétion de la propafénone dans le lait maternel humain n'a pas fait l'objet d'étude. Des données limitées suggèrent que la propafénone pourrait être excrétée dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre /de s'abstenir du traitement avec Rytmonorm en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

*Fertilité* Une diminution du nombre des spermatozoïdes a été identifiée comme effet indésirable avec fréquence indéterminée dans la littérature. La diminution du nombre des spermatozoïdes est réversible après l'arrêt de la propafénone (voir rubrique 4.8).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'apparition d'effets tels qu'une vision floue, des étourdissements, de la fatigue et une hypotension orthostatique peut altérer la vitesse de réaction du patient et diminuer sa capacité à utiliser des machines ou des véhicules.

## **4.8 Effets indésirables**

### **a. Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus fréquents et très fréquents, liés au traitement par la propafénone, sont les étourdissements, les troubles de la conduction cardiaque et les palpitations.

**b. Résumé des effets indésirables sous forme de tableau**

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés chez au moins un des 885 patients traités avec du chlorhydrate de propafénone à libération modifiée lors de 5 essais cliniques de phase II et 2 essais cliniques de phase III. Il est attendu que les effets indésirables et leurs fréquences sont similaires pour les formulations de chlorhydrate de propafénone à libération immédiate. Dans ce tableau, les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également inclus.

Les effets considérés comme ayant un lien au moins possible avec la propafénone sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, au moyen de la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité, lorsque cette dernière pouvait être évaluée.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$	rare ( $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$ )	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopenie		agranulocytose leucopénie granulocytopenie
Affections du système immunitaire					Hypersensibilité(1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques		Anxiété Troubles du sommeil	Cauchemars		Etat de confusion
Affections du système nerveux	Assoupissement et étourdissements (2)	Maux de tête Dysgueusie	Syncope Ataxie Paresthésie		Convulsions Symptômes extrapyramidaux Tremor Agitation
Affections oculaires		Vue trouble			
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges		
Affections cardiaques	Troubles de la conduction (3) Palpitations	Bradycardie sinusale Bradycardie	Tachycardies ventriculaires Arythmie (4)		Fibrillations ventriculaires Insuffisance

		Tachycardie Flutter auriculaire Bloc de branche	Arrêt cardiaque Flutter ventriculaire		cardiaque (5) Ralentisseme nt de la fréquence cardiaque Bloc sino- auriculaire Affection cardiaque
Affections vasculaires			Hypotension		Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Broncho- spasmes	Asthme
Affections gastro- intestinales		Maux abdominaux Vomisseme nt Nausées Diarrhée Constipation Bouche sèche	Distension abdominale Flatulences		Haut-le-cœur Troubles gastro- intestinaux
Affections hépatobiliaires		Anomalies de la fonction hépatique (6)			Lésion hépatocellulair e Cholestase Hépatite Jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous- cutané			Urticaire Prurit Rash Erythème		
Affections musculo- squelettiques et systémiques				Lupus érythémateux disséminé	Syndrome lupique
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction érectile		Diminution du nombre des spermatozoïd es (7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur thoracique Asthénie Fatigue Pyrexie			

1 Peut se manifester par une cholestase, des dyscrasies sanguines et une éruption cutanée

2 À l'exception du vertige

3 Y compris bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire et bloc intra-ventriculaire

4 La propafénone peut être associée à des effets pro-arythmiques, se manifestant par une accélération de la fréquence cardiaque (tachycardie) ou une fibrillation ventriculaire. Certaines de ces arythmies peuvent menacer le pronostic vital et nécessiter une réanimation en vue de prévenir une évolution potentiellement fatale.

5 Une aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante peut survenir.

6 Ce terme englobe des tests anormaux de la fonction hépatique, tels qu'une élévation de l'aspartate-aminotransférase, qu'une élévation de l'alanine-aminotransférase, une élévation de la gamma-glutamyltransférase ainsi que de la phosphatase alcaline.

7 La diminution du nombre des spermatozoïdes est réversible après l'arrêt de la propafénone

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be) - e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be),
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

#### **4.9 Surdosage**

##### **Symptômes myocardiques :**

Un surdosage de propafénone se manifeste au niveau du myocarde sous forme de troubles de la génération d'impulsion tels que suppression de l'automatisme du nœud sinusal, tachycardie ventriculaire, flutter ventriculaire et fibrillation ventriculaire, et des troubles de conduction tels que blocage supra- et intraventriculaire (prolongation de l'intervalle PQ, élargissement du QRS, bloc atrioventriculaire).

Une diminution de la contractilité (effet inotrope négatif) peut provoquer une hypotension qui, dans les cas sévères, peut conduire à un choc cardiovasculaire.

##### **Symptômes non-cardiaques :**

Les effets suivants peuvent survenir fréquemment : céphalée, étourdissements, vision floue, paresthésie, tremblements, nausées, constipation et sécheresse buccale. Des cas de convulsions extrêmement rares ont été rapportés après un surdosage. Des décès ont également été rapportés.

Dans les cas d'intoxication sévères, des convulsions tonico-cloniques, une paresthésie, une somnolence, un coma et un arrêt respiratoire peuvent survenir.

##### **Traitement :**

L'expérience est limitée concernant le surdosage. On ne connaît aucun antidote spécifique.

Des mesures générales de soutien, telles qu'une assistance respiratoire mécanique et un massage cardiaque externe, peuvent s'avérer nécessaires. Outre les mesures d'urgence générales, les paramètres vitaux du patient doivent être surveillés en unité de soins intensifs et corrigés si nécessaire.

Les patients ayant des signes d'hypotension, de dysrythmies ou de retard significatif de la conduction doivent être placés sous surveillance continue de la tension artérielle et du rythme cardiaque, dans une unité de soins intensifs. Réaliser des ECG fréquents afin d'évaluer les intervalles QT et QRS ainsi que l'efficacité de la thérapie.

Appliquer les mesures d'urgence habituelles en cas de collapsus cardiovasculaire aigu. La défibrillation et la perfusion de dopamine et d'isoprénaline se sont avérées être des mesures efficaces pour contrôler la fréquence cardiaque et la tension artérielle. En cas de troubles sévères de la conduction associés à une altération de la fonction cardiaque, une thérapie par atropine, isoprénaline ou pacemaker peut s'avérer nécessaire. Si la stimulation électrique est impossible, tenter de raccourcir la durée du complexe QRS et d'augmenter la fréquence cardiaque en administrant des doses élevées d'isoprénaline. Le bloc de branche en lui-même ne constitue pas une indication de traitement par isoprénaline. Une hypotension peut nécessiter un support inotrope. Traiter les convulsions par l'administration i.v. de diazépam.

Vu l'importante fixation protéique (>95%) et le grand volume de distribution, l'hémodialyse est inefficace et l'élimination par hémoperfusion a une efficacité limitée.

## 5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-arythmique de la classe I C selon Vaughan –Williams,  
Code ATC : C01 BC03

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La propafénone est un anti-arythmique doté de propriétés de stabilisation des membranes et de blocage des canaux sodium (Vaughan Williams, classe 1c). Elle possède également une faible activité bêtabloquante (classe II selon Vaughan Williams). La propafénone réduit la vitesse d'augmentation du potentiel d'action, ralentissant ainsi la conduction de l'impulsion (effet dromotrope négatif) : les périodes réfractaires au niveau de l'oreillette, du nœud auriculo-ventriculaire et des ventricules sont prolongées. La propafénone prolonge les périodes réfractaires au niveau des voies accessoires chez les patients atteints de syndrome de Wolff-Parkinson-White (syndrome WPW).

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propafénone est un mélange racémique de propafénone S et R.

#### Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre deux à trois heures après l'administration de la propafénone.

La propafénone subit une biotransformation présystémique extensive et saturable (CYP2D6, l'effet de premier passage hépatique) ce qui entraîne une biodisponibilité absolue qui est forme et dose dépendante.

Bien que la nourriture ait augmenté la concentration plasmatique maximale et la biodisponibilité dans une étude où l'on a administré une dose unique, durant l'administration de doses multiples chez des sujets sains, la nourriture n'a pas changé la biodisponibilité de manière significative.

#### Distribution

Propafénone se distribue rapidement. Le volume stationnaire de la distribution est de 1,9 à 3,0 L / kg. Le taux de protéines porteuses de propafénone est dépendant de la concentration et diminue de 97,3% à 0,25 ng / mL à 91,3% à 100 ng / ml.

### Biotransformation et élimination

Il y a 2 types de métabolisation, la métabolisation rapide et la métabolisation lente.

La demi-vie d'élimination estimée de la propafénone à libération immédiate est de 2 à 10 heures en cas de métabolisation rapide et de 10 à 32 heures en cas de métabolisation lente. La clairance de propafénone est 0.67 à 0.81 L/h/kg.

Chez plus de 90 % des patients, le médicament est rapidement et en grande partie métabolisé. Ces patients métabolisent la propafénone en deux métabolites actifs : la 5-hydroxypropafénone, qui est formée par le CYP2D6 et la N-dépropylpropafénone (norpropafénone), qui est formée par le CYP3A4 et le CYP1A2. Chez moins de 10 % des patients, le métabolisme de la propafénone est plus lent parce que le métabolite 5-hydroxyle ne se forme pas ou ne se forme qu'en quantités minimes.

Au bout de 5 jours, la demi-vie augmente et la biodisponibilité est supérieure à 100 %, ce qui suppose que la clairance diminue sous l'effet de l'administration orale chronique.

La concentration atteint une valeur stationnaire au bout du 3<sup>ème</sup> jour à la dose de 300 mg toutes les 8 heures. Après 3 semaines, la valeur stationnaire de la concentration se situe entre 352 et 1819 mg/ml.

La liaison protéinique varie entre 77 et 89 %.

Parce que la valeur stationnaire de la concentration est atteinte trois à quatre jours après l'administration de chlorhydrate de propafénone la posologie recommandée de chlorhydrate de propafénone est la même indépendamment du statut métabolique pour tous les patients (à savoir métaboliseurs lents ou rapides) pour tous les patients.

### Linéarité/non-linéarité

Chez les métaboliseurs rapides, la voie d'hydroxylation saturable (CYP2D6) résulte en une pharmacocinétique non linéaire. Chez les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de propafénone est linéaire.

### Variabilité inter/intra-individuelle

Dans le cas de la propafénone, il existe un degré très important de variabilité interindividuelle en ce qui concerne la pharmacocinétique, laquelle est en grande partie attribuable à l'effet de premier passage hépatique et à la pharmacocinétique non linéaire chez les individus à métabolisme important. La grande variabilité entre individus en ce qui concerne les concentrations sanguines nécessite un ajustement individualisé par augmentation progressive de la dose de médicament chez les patients, en se montrant particulièrement attentif aux signes cliniques et électrocardiographiques de toxicité.

### Sujets âgés

L'exposition de propafénone chez les sujets âgés présentant une fonction rénale normale était très variable, et ne différait pas significativement par rapport aux sujets sains jeunes.

L'exposition au 5-hydroxypropafénone était semblable, mais l'exposition aux glucuronides de propafénone était doublée.

### Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition à la propafénone et 5 hydroxypropafénone était semblable à celle des contrôlés sains, alors que l'accumulation des métabolites de glucuronide a été observée.

Le chlorhydrate de propafénone doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### Insuffisance hépatique

La propafénone montre une augmentation de la biodisponibilité orale et de la demi-vie chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

La posologie doit être ajustée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### Population pédiatrique

La clairance de la propafénone (apparente) chez les nourrissons et les enfants de 3 jours à 7,5 ans variait entre 0,13 à 2,98 L / h / kg après une administration intraveineuse et orale, sans qu'il existe une relation claire avec l'âge.

Les concentrations stationnaires de propafénone à doses orales normalisées chez 47 enfants de 1 jour à 10.3 ans (médiane 2,2 mois) étaient 45 % supérieures chez les enfants âgés de plus de 1 an par rapport aux enfants âgés de moins de 1 an.

Bien qu'il y ait une grande variation interindividuelle, la surveillance ECG semble plus appropriée pour l'ajustement du dosage que les concentrations plasmatiques de la propafénone

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données provenant d'études animales sur la toxicité chronique, la génotoxicité et la cancérogénicité n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme. Les études de toxicité sur la reproduction ont montré que la propafénone a provoqué une embryotoxicité chez le lapin et le rat à des doses allant de 10 à 40 fois la dose humaine. Dans une étude pré- et postnatal chez le rat on a observé une augmentation de la mortalité maternelle et néonatale, une réduction du poids in-utéro et du poids de naissance ainsi que du développement néonatal à des doses de plus de 6 fois la dose humaine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### **RYTMONORM 150 mg, comprimés pelliculés.**

- NOYAU DU COMPRIME : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, amidon de maïs, méthylhydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.
- PELLICULE : Macrogol 400, macrogol 6000, méthylhydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E171).

#### **RYTMONORM 300 mg, comprimés pelliculés**

- NOYAU DU COMPRIME : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, amidon de maïs, méthylhydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.
- PELLICULE : Macrogol 400, macrogol 6000, méthylhydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E171).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

comprimés pelliculés : 3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

RYTMONORM 150 mg et 300mg, comprimés pelliculés : Boîte de 50 ou 100 comprimés sous plaquette alu PVC.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

RYTMONORM 150 mg comprimés pelliculés: BE129166  
RYTMONORM 300 mg comprimés pelliculés: BE129157

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

- A. Date de première autorisation :12/10/1984
- B. Date de dernier renouvellement : 13/03/2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte :.  
Date de dernière approbation du texte : 05/2023