

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RYTMONORM 150 mg, filmomhulde tabletten.

RYTMONORM 300 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is propafenon, in de vorm van propafenonchloorhydraat.

Een filmomhulde tablet RYTMONORM 150 mg bevat 150 mg propafenonchloorhydraat.

Een filmomhulde tablet RYTMONORM 300 mg bevat 300 mg propafenonchloorhydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

RYTMONORM 150 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, biconvex, met "150" aan één zijde gegraveerd.

RYTMONORM 300 mg filmomhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit, biconvex, met "300" aan één zijde gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe en symptomatische behandeling van:

- ventriculaire extrasystolen, ventriculaire tachycardieën, aritmogene cardiomyopathieën, Wolff-Parkinson-White-syndroom;
- supraventriculaire extrasystolen, supraventriculaire tachycardieën, atriale flutter en fibrillaties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

De individuele onderhoudsdosis moet onder cardiologisch toezicht bepaald worden, met inbegrip van een ECG-controle (op de 1ste of 2de dag van de behandeling en op het einde van de dosisinstelling), en een herhaalde bloeddrukcontrole.

Een verbreding van het QRS-complex met meer dan 20% of een verlenging van het QT-interval, of een atrioventriculair blok van de tweede of de derde graad zal leiden tot een dosisreductie of het onderbreken van de behandeling tot het ECG opnieuw normaal is.

Voor de aanvangs- en onderhoudsbehandeling wordt een dagdosis van 450 à 600 mg aanbevolen, verdeeld over twee of drie giften per dag. In bepaalde gevallen kan het nodig zijn de dagelijkse dosis tot 900 mg te verhogen. De dagdosis mag enkel in uitzonderlijke gevallen overschreden worden en uitsluitend onder strikte cardiologische controle. Dosisverhogingen moeten uitgevoerd worden ten vroegste na 3 of 4 dagen behandeling.

Deze indicaties zijn opgesteld voor personen met een lichaamsgewicht van ongeveer 70 kg. Voor personen met een lager lichaamsgewicht moet de dosis evenredig verminderd worden.

Bij patiënten met voorafbestaande geleidingsstoornissen moet de dosis RYTMONORM, naar analogie met andere antiaritmica, geleidelijk verhoogd worden gedurende de initiële fase van de behandeling.

Oraal ingenomen RYTMONORM werkt snel (\pm 30 minuten). Het maximale effect wordt 2 à 3 uur na inname bereikt en de werking houdt meer dan 8 uur aan.

Pediatrische patiënten:

Bij kinderen is een gemiddelde dagelijkse dosis van 10 tot 20 mg propafenonchloorhydraat per kilogram lichaamsgewicht, toegediend in 3 tot 4 giften, adequaat gebleken voor de initiatie- en de onderhoudsfase van de behandeling.

Dosisverhogingen moeten uitgevoerd worden ten vroegste na 3 of 4 dagen behandeling.

De individuele onderhoudsdosis moet onder cardiologisch toezicht bepaald worden, met inbegrip van een ECG-controle en een herhaalde bloeddrukcontrole (in de fase van de dosisinstelling).

Bejaarde patiënten:

Er werd geen enkel veralgemeend verschil vastgesteld op het niveau van veiligheid of efficiëntie bij deze groep van patiënten, maar een individuele verhoogde gevoeligheid bij bepaalde patiënten kan niet uitgesloten worden; daarom moeten deze patiënten nauwgezet gecontroleerd worden. Deze veiligheidsmaatregel geldt ook voor de onderhoudsfase van de behandeling. Noodzakelijke dosisverhogingen moeten uitgevoerd worden ten vroegste na 5 tot 8 dagen behandeling.

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie:

Bij patiënten die een vermindering van de lever- of nierfunctie vertonen, kan een opstapeling van het geneesmiddel voorkomen na de toediening van normale therapeutische dosissen. Toch mag bij patiënten met deze aandoeningen de dosering van propafenonchloorhydraat verhoogd worden onder klinische controle, ECG-controle, en onder controle van de plasmaspiegels (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

RYTMONORM filmomhulde tabletten worden via orale weg toegediend. Vanwege hun bittere smaak en hun lokaal anesthetisch effect moeten de filmomhulde tabletten met een beetje water ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (propafenonchloorhydraat) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Syndroom van Brugada (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik")
- Significante structurele cardiopathie, zoals:
 - Myocardinfarct in de laatste 3 maanden
 - Niet-gecontroleerd hartfalen met een linker ventriculair debiet < 35%
 - Cardiogene shock (uitgezonderd shock geïnduceerd door ritmestoornissen)
 - Ernstige symptotomische bradycardie
 - Aanwezigheid van sinusknoopdisfunctie, atriale geleidingsstoornissen, atrio-ventriculair blok van de tweede of hogere graad, bundeltakblok of distaal blok in afwezigheid van een kunstmatige hartstimulator
 - Ernstige hypotensie
- Verstoorde elektrolytenbalans (bv. stoornissen in het kaliummetabolisme)
- Ernstig obstructief bronchiaal lijden
- Myasthenia gravis

- Gelijktijdige behandeling met ritonavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het is essentieel dat elke patiënt onder propafenon een electrocardiografische en klinische evaluatie ondergaat voorafgaand en tijdens de behandeling, om te bepalen of de respons op propafenon de verderzetting van de behandeling rechtvaardigt.

De onderhoudsdosis zal bepaald worden onder strikte controle van het ECG en van de bloeddruk (meting van PQ en QRS op dagen 3/4 en 7/8).

In geval van verminderde lever- en/of nierfunctie kan de eliminatiesnelheid vertraagd zijn, wat leidt tot een accumulatie van het geneesmiddel in het plasma en de weefsels bij therapeutische dosissen.

Bij nierinsufficiëntie moet de therapeutische dosis met omzichtigheid worden bepaald. Bij leverinsufficiëntie moet de dosis worden bijgesteld.

De behandeling moet worden geïnitieerd met 2 à 3 maal 150 mg per dag (gedurende 3 à 4 dagen). Nadien kan de dosis geleidelijk worden verhoogd.

De blootstelling aan propafenon kan een syndroom van Brugada aan het licht brengen, of veranderingen in het ECG veroorzaken, die een syndroom van Brugada oproepen bij patiënten die dragers zijn van het syndroom, maar tot dan toe asymptomatisch waren. Na het instellen van een behandeling met propafenon, moet een ECG gemaakt worden om elke verandering, die een syndroom van Brugada doet vermoeden, uit te sluiten.

Studies uitgevoerd over de behandeling van ventriculaire ritmestoornissen met andere klasse 1C antiaritmica bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt, hebben een verhoogde incidentie van de mortaliteit aangetoond. Met RYTMONORM werd dit type studies niet uitgevoerd, bijgevolg mag het product alleen worden gebruikt als het therapeutische voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's. Propafenon is gecontra-indiceerd bij een myocardinfarct in de laatste 3 maanden (zie rubriek 4.3).

Patiënten die een abnormale titer van antinucleaire antilichamen (ANA) vertonen, moeten onder toezicht gehouden worden en als de ANA-titer abnormaal hoog blijft of blijft stijgen, dient er overwogen te worden de behandeling met propafenon stop te zetten.

Propafenon kan tegelijkertijd de stimulatie- en detectiedrempels van kunstmatige hartstimulators wijzigen. Kunstmatige hartstimulators moeten daarom tijdens de behandeling worden gecontroleerd en geprogrammeerd.

Paroxismale atriale fibrillatie kan mogelijk overgaan in atriale flutter gepaard gaande met een geleidingsblok 2:1 of 1:1 (zie rubriek 4.8: bijwerkingen).

Zoals bij andere klasse 1C-antiaritmica kunnen patiënten met een significante structurele cardiopathie voorbeschikt zijn om ernstige bijwerkingen te ontwikkelen; propafenonchloorhydraat is derhalve gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Ten gevolge van het bètablokkerend effect zal propafenonchloorhydraat met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een obstructie van de luchtwegen, vooral bij astma.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CYP2D6-, CYP1A2- en CYP3A4-inhibitoren, zoals bv. cimetidine, ketoconazol, kinidine, erythromycine en pompelmoessap, kunnen de propafenonplasmaspiegels verhogen.

Bij toevoeging van één van deze enzyminhibitoren aan de behandeling is toezicht en, indien nodig, bijstelling van de dosis aanbevolen.

Concomitant gebruik van lidocaïne toont geen significante veranderingen in de farmacokinetiek van propafenon of lidocaïne.

Bij concomitant gebruik van propafenon en lidocaïne bestaat echter een verhoogd risico op de bijwerkingen, veroorzaakt door lidocaïne, ter hoogte van het centraal zenuwstelsel.

Een associatie van amiodaron en propafenon kan de geleiding en repolarisatie beïnvloeden en resulteren in mogelijks pro-aritmische anomalieën. Afhankelijk van de therapeutische respons kan een dosisbijstelling van beide bestanddelen nodig zijn.

Gelijktijdige toediening van propafenon en SSRI's zoals fluoxetine of paroxetine kan de propafenonplasmaspiegels verhogen. De associatie van propafenon met fluoxetine kan bij snelle metabolisatoren de C_{max} en de AUC van S-propafenon verhogen met respectievelijk 39 en 50%, en de C_{max} en de AUC van R-propafenon met respectievelijk 71 en 50%.

Lagere dosissen propafenon kunnen volstaan om de gewenste therapeutische respons te bereiken.

Er kunnen mogelijks meer bijwerkingen optreden bij de associatie van propafenon met lokale anesthetica (bv. bij implantatie van een pacemaker, bij heelkundige of stomatologische ingrepen), en met andere geneesmiddelen die inhiberend werken op de hartfrequentie en/of op de contractiliteit van het myocard (bv. bètablokkers, andere antiaritmica, tricyclische antidepressiva).

Gelijktijdige toediening van propafenon met geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd (zoals venlafaxine), kan de spiegel van deze geneesmiddelen verhogen. Tijdens behandeling met propafenon werden verhoogde propranolol-, metoprolol-, desipramine-, ciclosporine-, theofylline-, en digoxine-plasmaspiegels en/of bloedspiegels gemeld. De dosissen van deze geneesmiddelen moeten verlaagd worden naargelang nodig bij het optreden van symptomen van overdosering.

Wegens de mogelijke verhoging van de plasmaspiegels is de gelijktijdige toediening van ritonavir en propafenon gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Concomitant gebruik van propafenon en rifampicine en/of fenobarbital (CYP3A4-inductoren) kan het antiaritmische effect van propafenon verminderen ten gevolge van een verlaging van de propafenonplasmaspiegels. Bij gelijktijdig en chronisch gebruik van rifampicine en/of fenobarbital moet de respons op de propafenonbehandeling worden opgevolgd.

Een nauwgezette opvolging van de coagulatietijd is aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig orale anticoagulantia (zoals fenprocoumon en warfarine) toegediend krijgen. Propafenon kan de werkzaamheid van orale anticoagulantia verhogen (door verhoging van de plasmaspiegels) waardoor de protrombinetijd verlengt. De dosissen van deze geneesmiddelen moeten verlaagd worden naargelang nodig, bij het optreden van symptomen van overdosering.

Bijzondere bevolkingsgroepen

Pediatrische patiënten:

Er werden alleen bij volwassenen interactiestudies uitgevoerd. Het is niet bekend of de omvang van de interacties gelijkaardig is bij kinderen en bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit onderzoek bij dieren met propafenon is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3.)

Er bestaan geen relevante en gecontroleerde studies over het gebruik van Rytmonorm bij zwangere vrouwen. Propafenon mag enkel gebruikt worden tijdens de zwangerschap wanneer het mogelijke voordeel het eventuele risico voor de foetus rechtvaardigt.

Propafenon passeert de placentabarrière. Er werd gemeld dat de propafenonconcentratie in de navelstreng ongeveer 30% van de concentratie in het maternale bloed bedraagt.

Borstvoeding

De uitscheiding van propafenon in de menselijke moedermelk werd niet onderzocht. Beperkte gegevens suggereren dat propafenon in de moedermelk zou kunnen worden uitgescheiden.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden.

Er moet een beslissing genomen worden: ofwel staken/afzien van de borstvoeding, ofwel staken/afzien van de behandeling met Rytmonorm, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind dient afgewogen te worden tegen het voordeel van behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Een vermindering van het aantal spermatozoïden werd als bijwerking met onbepaalde frequentie vastgesteld in de literatuur. De vermindering van het aantal spermatozoïden is omkeerbaar na het stopzetten van propafenon (zie rubriek 4.8).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het voorkomen van bijwerkingen zoals troebel zicht, sufheid/duizeligheid, vermoeidheid en orthostatische hypotensie kan de reactiesnelheid van de patiënt beïnvloeden en zijn vermogen om machines te bedienen of te rijden verminderen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente en zeer frequente bijwerkingen te wijten aan een behandeling met propafenon zijn sufheid/duizeligheid, stoornissen van de hartgeleiding en palpaties.

b. Samenvatting van de bijwerkingen onder tabelvorm

De volgende tabel stelt de bijwerkingen voor, gerapporteerd bij minstens één van de 885 patiënten behandeld met propafenonchloorhydraat met vertraagde vrijstelling tijdens de 5 klinische studies in fase II en de 2 in fase III. Het is te verwachten dat de aard van de bijwerkingen en hun frequentie van voorkomen gelijkaardig zijn voor de formuleringen van propafenonchloorhydraat met onmiddellijke vrijstelling. In deze tabel zijn de bijwerkingen gerapporteerd na het op de markt brengen eveneens ingesloten

De bijwerkingen die beschouwd worden als minstens mogelijk te wijten aan propafenon worden gerangschikt per klasse van orgaansysteem en per frequentie van voorkomen bij middel van de volgende definities: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), niet bekend (de frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst, wanneer dit laatste kon bepaald worden.

Stelsel/Orgaan-klasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥1/1 000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10 000 tot <1/1 000	Onbepaald
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombopenie		Agranulocytose Leukopenie Granulopenie
Immuunsysteemaandoeningen					Overgevoelighed (1)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Vermindering van eetlust		
Psychische stoornissen		Angst Slaapstoornissen	Nachtmerries		Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Sufheid en Duizeligheid (2)	Hoofdpijn Dysgeusie	Syncope Ataxie Paresthesie		Convulsies Extrapiramidale symptomen Tremor Agitatie
Oogaandoeningen		Troebel zicht			
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			Vertigo		
Hartaandoeningen	Stoornissen in de geleiding (3) Palpitaties	Sinusale bradycardie Bradycardie Tachycardie Atriale flutter Bundeltakblok	Ventriculaire tachycardie Aritmie (4) Hartstilstand Ventriculaire flutter		Ventriculaire fibrillatie Hartfalen (5) Vertragen van de hartfrequentie Sino-atriaal blok Hartaandoening
Bloedvataandoeningen			Hypotensie		Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel, de borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspnoe		Bronchospasmen	Astma
Maagdarmstelselaandoeningen		Abdominale pijn Braken Misselijkheid Diarree Constipatie Droge mond	Abdominale opzetting Flatulentie		Oprispingen Gastro-intestinale last
Lever- en galaandoeningen		Stoornissen in de leverfunctie (6)			Hepatocellulair letsel Cholestase Hepatitis Geelzucht
Huid- en			Urticaria		

onderhuidaandoeningen			Pruritus Rash Erytheem		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Lupus erythematoses disseminatus	Lupus-like syndroom
Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen			Erectiele disfunctie		Vermindering van het aantal spermatozoïden (7)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn in de borststreek Asthenie Vermoeidheid Koorts			

- (1) Kan zich uiten o.v.v. cholestase, bloeddyscrasieën en huiduitslag
- (2) Met uitzondering van vertigo
- (3) Met inbegrip van sino-atriaal blok, atrio-ventriculair blok en intraventriculair blok
- (4) Propafenon kan gelinkt worden aan pro-aritmische effecten, die zich uiten door een versnelling van de hartfrequentie (tachycardie) of een ventrikelfibrillatie. Sommige van deze aritmieën kunnen levensbedreigend zijn en een reanimatie vereisen om een potentieel fatale afloop te voorkomen.
- (5) Een verergering van een voorafbestaande hartinsufficiëntie kan voorkomen.
- (6) Deze term omvat de abnormale leverfunctietesten zoals een verhoging van het aspartaat-aminotransferase (AST), verhoging van het alanine-aminotransferase (ALT), verhoging van het gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) evenals van de alkalische fosfatasen.
- (7) De vermindering van het aantal spermatozoïden is omkeerbaar na stopzetting van propafenon.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

- **in België** via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be
- **in Luxemburg** via het Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen t.h.v. het myocard:

Een propafenonoverdosering uit zich ter hoogte van het myocard o.v.v. problemen met de impulsgeneratie, zoals een onderdrukking van het automatisme van de sinusknop, ventriculaire tachycardie, ventriculaire flutter en ventriculaire fibrillatie, en o.v.v. geleidingsstoornissen zoals een supra- of intraventriculair blok (verlengd PQ-interval, verbreding van QRS, atrioventriculair blok).

Een vermindering van de contractiliteit (negatief inotrop effect) kan een hypotensie uitlokken die, in ernstige gevallen, kan leiden tot cardiovasculaire shock.

Niet-cardiale symptomen:

De volgende effecten komen frequent voor: hoofdpijn, sufheid/duizeligheid, troebel zicht, paresthesieën, tremor, misselijkheid, constipatie en droge mond. Uiterst zeldzaam komen gevallen van convulsies voor na een overdosering. Sterfgevallen werden eveneens gerapporteerd.

Bij de ernstige intoxicatiegevallen kunnen tonisch-clonische convulsies optreden, alsook paresthesieën, somnolentie, coma en ademhalingsstilstand.

Behandeling:

De ervaring met overdosering is beperkt. Er bestaat geen specifiek antidotum.

Algemene ondersteunende maatregelen, zoals mechanisch geassisteerde beademing en uitwendige hartmassage kunnen noodzakelijk blijken. Buiten de algemene urgentiemaatregelen, moeten de vitale tekens van de patiënt bewaakt worden op een intensieve zorgeenheid en gecorrigeerd indien nodig.

De patiënten die tekenen vertonen van hypotensie, van dysritmie of van een aanzienlijke vertraging van de geleiding moeten onder continue bewaking van de bloeddruk en het hartritme worden geplaatst op een intensieve zorgeenheid. Regelmatige afname van ECG's voor de evaluatie van de QT- en QRS-intervallen en ter evaluatie van de efficiëntie van de behandeling is vereist.

De routine urgentiemaatregelen toepassen in geval van acute cardiovasculaire collaps. Defibrillatie en de IV toediening van dopamine en isoprenaline zijn efficiënt gebleken voor de controle van de hartfrequentie en de bloeddruk. Bij ernstige geleidingsstoornissen geassocieerd aan een verandering in de hartfunctie kan een behandeling met atropine, isoprenaline of een pacemaker noodzakelijk blijken. Indien elektrische stimulatie onmogelijk is, zal men trachten de duur van het QRS-complex te verkorten en de hartfrequentie te verhogen door de toediening van hoge dosissen isoprenaline. De bundeltakblok op zichzelf is geen indicatie voor isoprenaline. Hypotensie kan een inotrope ondersteuning vereisen. Convulsies worden behandeld met diazepam IV.

Gezien de belangrijke eiwitbinding (>95%) en het grote distributievolume, is hemodialyse niet efficiënt en de eliminatie via hemoperfusie heeft een beperkt nut.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiarritmicum van de klasse 1C volgens Vaughan-Williams
ATC-code: C01 BC03

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Propafenon is een antiarritmicum met membraanstabilerende en natriumkanalblokkerende eigenschappen (Vaughan-Williams, klasse 1C). Het heeft ook een licht bètablokkerende werking (Klasse II volgens Vaughan-Williams). Propafenon vertraagt de snelheid van de toename van de actiepotentiaal waardoor de impulsgeleiding vertraagt (negatief dromotroop effect): de refractaire periodes ter hoogte van het atrium, de atrio-ventriculaire knoop en de ventrikels zijn verlengd. Propafenon verlengt de refractaire periodes ter hoogte van de accessoire geleidingsbanen bij patiënten met het Wolff-Parkinson-White-syndroom (WPW-syndroom).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Propafenon is een racemisch mengsel van S- en R-propafenon.

Absorptie

De maximale plasmaconcentraties worden bereikt 2 tot 3 uur na de toediening van propafenon.

Propafenon ondergaat een uitgebreide en verzadigbare presystemische biotransformatie (CYP2D6, first-pass effect in de lever), wat een absolute biodisponibiliteit met zich meebrengt die vast en dosisafhankelijk is.

Hoewel in een studie bleek dat wanneer men een éénmalige dosis toedient, voedsel de maximale plasmaconcentratie en de biodisponibiliteit verhoogt, heeft voedsel de biodisponibiliteit tijdens de toediening van multiële dosissen niet significant gewijzigd in een studie bij gezonde proefpersonen.

Distributie

Propafenon wordt snel verspreid. Het "steady-state" distributievolume bedraagt 1,9 tot 3,0 l/kg. De hoeveelheid transporteiwitten van propafenon is afhankelijk van de concentratie en vermindert van 97,3% bij 0,25 ng/ml tot 91,3% bij 100 ng/ml.

Biotransformatie en uitscheiding

Er zijn twee types van metabolisatie, de snelle en de trage metabolisatie.

Het geschatte eliminatie-halfleven van propafenon met onmiddellijke vrijstelling bedraagt 2 tot 10 uur bij snelle metabolisatie en 10 tot 32 uur bij trage metabolisatie. De propafenon-clearance bedraagt 0.67 tot 0.81 l/h/kg.

Bij meer dan 90% van de patiënten wordt het geneesmiddel snel en in sterke mate gemetaboliseerd. Deze patiënten metaboliseren propafenon tot 2 actieve metabolieten: 5-hydroxypropafenon, gevormd door CYP2D6, en N-depropylpropafenon (norpropafenon), gevormd door CYP3A4 en CYP1A2. Bij minder dan 10% van de patiënten wordt propafenon trager gemetaboliseerd omdat het 5-hydroxylmetaboliet niet of slechts in minieme hoeveelheden wordt gevormd.

Na 5 dagen is de halfwaardetijd verlengd en de biologische beschikbaarheid groter dan 100%; dit laat veronderstellen dat de klaring afneemt na langdurige orale toediening.

De "steady-state"-concentratie wordt bereikt op de 3^{de} dag met een dosis van 300 mg om de 8 u.

Na 3 weken ligt de "steady-state"-concentratie tussen de 325 en 1819 mg/ml.

De proteïnebinding schommelt van 77 tot 89%.

Omdat de "steady-state"-concentratie bereikt wordt 3 tot 4 dagen na de toediening van propafenonchlorhydraat blijft de aanbevolen posologie voor propafenonchlorhydraat dezelfde voor alle patiënten, onafhankelijk van de metabole status van de patiënt (snelle of trage metaboliseerders).

Lineaire/niet-lineaire metabolisatie

Bij de snelle metaboliseerders resulteert de verzadigbare hydroxylatie-pathway (CYP2D6) in een niet-lineaire kinetiek. Bij de trage metaboliseerders verloopt de farmacokinetiek van propafenon lineair.

Inter- en intra-individuele variabiliteit

In het geval van propafenon bestaat er een heel grote farmacokinetische interindividuele variabiliteit, die grotendeels toe te schrijven is aan het hepatisch first-pass-effect en de niet-lineaire farmacokinetiek bij patiënten met een sterk metabolisme. De grote interindividuele variabiliteit inzake bloedconcentraties vereist een persoonlijke dosisbijstelling door middel van een geleidelijke dosisverhoging waarbij men bijzonder aandachtig moet zijn voor klinische en electrocardiografische toxiciteitstekens.

Bejaarden

De blootstelling aan propafenon was bij bejaarden met een normale nierfunctie zeer variabel en verschilde niet beduidend van de blootstelling bij jonge gezonde proefpersonen.

De blootstelling aan 5-hydroxypropafenon was gelijkaardig, maar de blootstelling aan de glucuroniden van propafenon was verdubbeld.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie was de blootstelling aan propafenon en 5-hydroxypropafenon gelijkaardig aan die van de gezonde proefpersonen, terwijl een opstapeling van de metabolieten van het glucuronide werd

opgemerkt. Propafenonchlorhydraat moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Propafenon vertoont een verhoging van de orale biodisponibiliteit en van het halfleven bij patiënten met leverinsufficiëntie. De posologie moet aangepast worden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Kinderen

De (schijnbare) propafenon-clearance bij zuigelingen en kinderen tussen 3 dagen en 7,5 jaar oud varieerde tussen 0,13 en 2,98 l/h/kg na intraveneuze en orale toediening, zonder dat er een duidelijk verband bestond met de leeftijd.

De "steady-state" concentraties van propafenon aan genormaliseerde dosissen bij 47 kinderen tussen 1 dag en 10,3 jaar oud (mediaan 2,2 maanden oud) waren 45 % hoger bij kinderen ouder dan 1 jaar versus kinderen jonger dan 1 jaar.

Hoewel er een grote interindividuele variatie bestaat, lijkt ECG-bewaking meer geschikt voor de dosisbepaling en –aanpassing dan de dosering van de plasmaconcentraties aan propafenon.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit dierstudies met betrekking tot chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit lieten geen speciaal risico voor de mens zien.

In reproductietoxiciteit studies is aangetoond dat propafenon embryotoxiciteit veroorzaakt bij konijnen en ratten bij doseringen van 10 en 40 maal de humane dosering. In een pre- en postnatale studie in ratten is verhoogde maternale en neonatale sterfte, verlaagd maternaal- en geboortegewicht en verminderde neonatale ontwikkeling waargenomen, bij doseringen vanaf 6 maal de humane dosering...

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

RYTMONORM 150 mg, filmomhulde tabletten.

- KERN VAN DE TABLET:

Microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, maïszetmeel, methylhydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat.

- FILMOMHULLING:

Macrogol 400, macrogol 6000, methylhydroxypropylcellulose, titaandioxide (E171).

RYTMONORM 300 mg, filmomhulde tabletten.

- KERN VAN DE TABLET:

Microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, maïszetmeel, methylhydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat.

- FILMOMHULLING:

Macrogol 400, macrogol 6000, methylhydroxypropylcellulose, titaandioxide (E171).

Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

Houdbaarheid

Filmomhulde tabletten: 3 jaar

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Aard en inhoud van de verpakking

RYTMONORM 150 mg en 300 mg, filmomhulde tabletten: doos van 50 of 100 tabletten in aluminium-PVC blisterverpakking.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RYTMONORM 150 mg filmomhulde tabletten: BE129166
RYTMONORM 300 mg filmomhulde tabletten: BE129157

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/10/1984
- B. Datum van laatste verlenging: 13/03/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

- A. Datum van de laatste herziening van de SKP: .
- B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 05/2023