

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rytmonorm 150 mg, omhulde tabletten  
Rytmonorm 300 mg, omhulde tabletten

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een omhulde tablet Rytmonorm 150 mg bevat 150 mg propafenonhydrochloride.  
Hulpstoffen met bekend effect: elke 150 mg tablet bevat tot 10,0 mg natrium.

Een omhulde tablet Rytmonorm 300 mg bevat 300 mg propafenonhydrochloride.  
Hulpstoffen met bekend effect: elke 300 mg tablet bevat tot 20,0 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

Rytmonorm 150 mg omhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit en biconvex met “150” aan één van beide zijden.

Rytmonorm 300 mg omhulde tabletten zijn wit tot gebroken wit en biconvex met “300” aan één van beide zijden.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Niet op andere anti-aritmica reagerende, recidiverende, persisterende kamertachycardie;
- Kamertachycardie met syncope;
- Kamervibrilleren;
- Behoud van sinusritme na conversie van een supraventriculaire tachycardie, zoals paroxysmaal boezemfibrilleren en/of fladderen en paroxysmale re-entry tachycardieën, waarbij de AV-knoop of accessoire bundels betrokken zijn, vooropgesteld dat er een duidelijke noodzaak tot behandeling is en er geen sprake is van structureel hartlijden en/of slechte linkerkamerfunctie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De instelling op Rytmonorm dient klinisch onder bewaking van cardiovasculaire parameters, zoals ECG en bloeddruk, plaats te vinden, waarbij eventueel plasmaspiegels gemeten kunnen worden. Bij verlenging van het PQ-interval met meer dan 20% of verbreding van het QRS-complex tot meer dan 160 msec. dient uiterste voorzichtigheid te worden betracht.

*Volwassenen:*

De aanvangsdosering bedraagt 450 mg Rytmonorm per dag, verdeeld over drie giften. Bij onvoldoende effect kan de dosering verhoogd worden met stappen van 150 mg, tot zo nodig 900 mg Rytmonorm per dag. Deze stapsgewijze dosisverhogingen dienen met tussenpozen van tenminste vier dagen plaats te vinden.

Deze doseringen gelden voor patiënten met een lichaamsgewicht van 70 kg. Bij een afwijkend gewicht dient de dosering te worden aangepast. De aanbevolen dosering is 5-12 mg/kg/dag.

*Pediatrische patiënten:*

De gemiddelde dagelijkse dosering voor kinderen is 10 tot 20 mg propafenonhydrochloride per kilogram lichaamsgewicht gegeven in drie tot vier doses. Het is bewezen dat deze dosering passend is in de dosis titratie fase en onderhoudsbehandeling (zie rubriek 5.1 en 5.2). De individuele onderhoudsdosis dient bepaald te worden onder cardiologisch toezicht, waaronder ECG controles en herhaalde bloeddrukmetingen (titratiefase). Een dosisreductie dient overwogen te worden bij die patiënten bij wie zich een significante verbreding van het QRS-complex of een tweede- of derdegraads AV-blok voordoet (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen dosering voor kinderen onder 45 kg is niet mogelijk met dit product.

*Ouderen*

Qua veiligheid en effectiviteit werden er geen algemene verschillen waargenomen in deze patiëntenpopulatie, maar een grotere gevoeligheid bij sommige ouderen kan niet worden uitgesloten. Daarom moeten deze patiënten zorgvuldig onder controle worden gehouden. Dit geldt ook voor de onderhoudsbehandeling. Elke dosisverhoging die nodig kan zijn, dient pas na vijf tot acht dagen behandeling doorgevoerd te worden.

*Dosering bij een gestoorde nierfunctie:*

Bij deze patiënten kunnen normale doseringen tot cumulatie leiden. De aanvangsdosering bedraagt 450 mg per dag verdeeld over 3 giften. Aanpassing van de dosering op geleide van het klinisch beeld dient voorzichtig en in kleine stappen te geschieden. Deze stapsgewijze dosisaanpassingen dienen met tussenpozen van tenminste vier dagen plaats te vinden. Zonodig kan bepaling van de plasmaspiegel plaatsvinden.

*Dosering bij een gestoorde leverfunctie:*

Bij deze patiënten kunnen normale doseringen tot cumulatie leiden. De aanvangsdosering bedraagt 450 mg per dag verdeeld over 3 giften. Aanpassing van de dosering op geleide van het klinisch beeld dient voorzichtig en in kleine stappen te geschieden. Deze stapsgewijze dosisaanpassingen dienen met tussenpozen van tenminste vier dagen plaats te vinden. Zonodig kan bepaling van de plasmaspiegel plaatsvinden.

*Dosering bij een gestoorde linkerventrikelfunctie:*

Bij patiënten met een sterk verminderde linkerventrikelfunctie of een structureel myocardiïden dient de dosering zeer voorzichtig en in kleine stappen te geschieden, aangezien er een verhoogd risico op pro-aritmische effecten bestaat en de hartfunctie negatief kan worden beïnvloed. Dosisverhoging dient pas plaats te vinden nadat steady-state plasmaconcentraties zijn bereikt, hetgeen in dit geval ongeveer 5 tot 8 dagen duurt.

Wijze van toediening

Rytmonorm kan zowel voor, tijdens als na de maaltijd worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Vanwege de bittere smaak en de lokaal anesthesische werking van propafenon wordt aangeraden de omhulde tabletten, zonder kauwen of zuigen, na het eten in te nemen met wat vloeistof, bijvoorbeeld water.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bekend met het Brugada syndroom (zie rubriek 4.4).
- Significante, structurele hartziekten, zoals:
  - Voorkomen van myocardinfarct in de laatste 3 maanden.
  - Ongecontroleerd congestief hartfalen (als de linkerventrikeloutput minder dan 35% is).
  - Cardiogene shock, tenzij deze wordt veroorzaakt door aritmie.
  - Ernstige symptomatische bradycardie.
  - Aanwezigheid van functiestoornis van de sinusknop, atriale geleidingsdefecten, tweedegraads of hoger AV-blok, bundeltakblok of distaal blok bij afwezigheid van een pacemaker.
  - Ernstige hypotensie.
- Manifeste stoornissen in de elektrolytenbalans, (bijv. stoornissen in de kaliumhuishouding).
- Ernstige obstructieve longaandoening.
- Myasthenia gravis.
- Gelijktijdige behandeling met ritonavir.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Propafenon kan, net als andere anti-aritmica, pro-aritmische effecten veroorzaken, dat wil zeggen, het kan nieuwe of verergering van reeds bestaande aritmieën veroorzaken (zie rubriek 4.8). Het is essentieel dat iedere patiënt die propafenon krijgt electrocardiografisch en klinisch gecontroleerd wordt voor het begin en tijdens de behandeling om te bekijken of de respons op propafenonhydrochloride voortzetting van de behandeling rechtvaardigt.

De elektrolyten huishouding dient voor het gebruik van Rytmonorm genormaliseerd te zijn.

Na blootstelling aan propafenon kan een Brugadasyndroom aan het licht komen of kunnen Brugada-achtige veranderingen in het ECG worden geprovoceerd bij dragers van het syndroom die daarvoor geen symptomen hadden. Na start van de behandeling met propafenon moet er een ECG gemaakt worden om veranderingen die doen denken aan het Brugadasyndroom uit te sluiten.

Bij patiënten met een pacemaker welke eveneens met propafenonhydrochloride behandeld worden, dient men rekening te houden met de noodzaak om de pulsenergie te verhogen. Dit vanwege het verhogen van de myocardiale prikkeldeempel door propafenon. Ook de prikkeldetectie kan door propafenon beïnvloed worden. Gedurende de behandeling met propafenon dient de pacemakerinstelling aangepast en gecontroleerd te worden.

Bij patiënten met een gestoorde LV-functie dient voorzichtigheid betracht te worden. Propafenon moet niet gegeven worden aan patiënten met een manifest verminderde hartfunctie. Evenals bij andere anti-aritmica is er kans op aritmogene effecten, waardoor een verergering van de ventriculaire ritmestoornis kan optreden.

In verband met de bètablokkerende eigenschappen is voorzichtigheid geboden bij patiënten met astma. Propafenonhydrochloride dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met obstructie van de luchtwegen, zoals bijvoorbeeld astma.

Tijdens behandeling van paroxysmaal boezemfibrilleren kan er conversie naar atriumflutter optreden vergezeld met een 2:1 geleidingsblok of 1:1 geleiding naar de ventrikel (zie rubriek 4.8).

Voor de behandeling van ventriculaire aritmieën dient ECG-bewaking alsmede eerste-harthulp aanwezig te zijn. Gedurende de behandeling is regelmatige cardiologische controle noodzakelijk.

Indien een van onderstaande ECG-veranderingen optreedt, dient men te overwegen de behandeling te staken:

- verlenging van het QRS of QT-interval met meer dan 25%;
- verlenging van het PR-interval met meer dan 50%;
- verlenging van het QT-interval tot meer dan 500 msec.;
- of een toename in aantal of ernst van de aritmie.

Wanneer propafenon voorgeschreven wordt, dient men er rekening mee te houden dat er voorsnog geen bewijs is dat de behandeling met klasse I anti-aritmica de overlevingskansen verbetert.

Net zoals bij andere klasse IC anti-aritmica kunnen patiënten met structurele hartziekte gepredisponeerd zijn voor ernstige bijwerkingen. Daarom is propafenon gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met verminderde lever- en/of nierfunctie kunnen therapeutische doseringen tot cumulatie leiden. Zij kunnen echter goed worden ingesteld onder ECG-bewaking.

#### Rytmonorm bevat natrium

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Effecten van andere geneesmiddelen op de geleiding of hartritme**

#### Lokaal anesthetica, bètablokkers, anti-aritmica en tricyclische antidepressiva

Bij gelijktijdige toepassing van lokaalanesthetica (b.v. bij pacemakerimplantaties, chirurgische- of tandheelkundige ingrepen) of andere geneesmiddelen die een daling van de hartfrequentie of een vermindering van de contractiliteit tot gevolg hebben (b.v. bètablokkers, andere anti-aritmica, tricyclische antidepressiva), moet men rekening houden met een mogelijke toename van bijwerkingen. Gelijktijdig gebruik van propafenon met andere klasse I anti-aritmica wordt niet aanbevolen.

#### Amiodaron

De combinatie van amiodaron met propafenon kan de geleiding en de repolarisatie beïnvloeden en afwijkingen veroorzaken die tot aritmieën kunnen leiden. Het kan nodig zijn de dosis van beide geneesmiddelen op geleide van de therapeutische werking aan te passen.

### **Effecten van andere geneesmiddelen op propafenon**

#### CYP2D6, CYP1A2 en CYP3A4

Geneesmiddelen die CYP2D6, CYP1A2 of CYP3A4 remmen (zoals ketoconazol, cimetidine, kinidine, erytromycine en grapefruitsap), kunnen de plasmaspiegels van propafenon verhogen. Geneesmiddelen die CYP3A induceren (zoals fenobarbital en rifampicine), kunnen de plasmaspiegels van propafenon verlagen. Bij gelijktijdig gebruik dient de propafenon plasmaspiegel gecontroleerd te worden en moet zonodig de dosis aangepast worden.

#### Ritonavir

Gelijktijdig gebruik van propafenon met ritonavir is gecontra-indiceerd, vanwege de kans op verhoging van de plasmaspiegel (zie rubriek 4.3).

#### SSRI's

Bij gelijktijdige toediening van propafenon met SSRI's, zoals fluoxetine en paroxetine kunnen verhoogde plasmaspiegels van propafenon voorkomen. Gelijktijdige toediening van propafenon met fluoxetine bij snelle metaboliseerders verhoogde de  $C_{max}$  en de AUC van het S-propafenon met

respectievelijk 39 en 50% en de  $C_{max}$  en AUC van het R-propafenon met respectievelijk 71 en 50%. Lagere doses propafenon kunnen voldoende zijn om het gewenste therapeutische effect te bereiken.

### **Effecten van propafenon op andere geneesmiddelen**

#### CYP2D6

Gelijktijdige toediening van propafenon met geneesmiddelen die via CYP2D6 gemetaboliseerd worden (zoals venlafaxine) kan de plasmaspiegels van deze geneesmiddelen verhogen. Verhoogde plasmaspiegels en/of bloedspiegels van propranolol, metoprolol, desipramine, ciclosporine, theophylline en digoxine zijn gemeld bij behandeling met propafenon. Doses van deze geneesmiddelen dienen zo nodig verlaagd te worden als tekenen van overdosering worden gezien.

#### Lidocaïne

Er zijn bij patiënten geen significante effecten op de farmacokinetiek van propafenon of van lidocaïne waargenomen na gelijktijdig gebruik. Echter, er zijn meldingen van verhoogd risico op bijwerkingen van lidocaïne op het centrale zenuwstelsel bij gelijktijdig gebruik van propafenon en intraveneus lidocaïne.

#### Orale anticoagulantia

De werking van orale anticoagulantia, zoals warfarine of fenprocoumon, kan versterkt worden, waardoor de protrombintijd toeneemt. Stollingsparameters dienen dan ook regelmatig gecontroleerd te worden bij gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia. Doses van deze geneesmiddelen dienen zo nodig verlaagd te worden als tekenen van overdosering worden gezien.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen bevredigende en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Rytmonorm dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Van propafenon is bekend dat het de placentabarière bij mensen passeert. Er is gemeld dat de concentratie propafenon in de navelstreng ongeveer 30% is van de concentratie in het bloed van de moeder.

### Borstvoeding

Uitscheiding van propafenon in humane moedermelk is niet bestudeerd. Beperkte data suggereren dat propafenon uitgescheiden zou kunnen worden in humane moedermelk. Propafenonhydrochloride dient bij moeders die borstvoeding geven met voorzichtigheid gebruikt te worden.

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

Bij het optreden van bijwerkingen als wazig zien, duizeligheid, moeheid of orthostatische hypotensie kan het reactievermogen in die mate worden aangetast, dat men minder goed in staat is aan het verkeer deel te nemen of machines te bedienen. In combinatie met alcohol kan dit versterkt optreden.

## **4.8 Bijwerkingen**

### ***a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel***

De meest frequent en zeer vaak voorkomende bijwerkingen bij behandeling met propafenon zijn duizeligheid, stoornissen in de prikkelgeleiding van het hart en hartkloppingen.

### ***b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm***

Onderstaande tabel toont de bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies en uit postmarketing ervaring met propafenon.

De bijwerkingen, die beschouwd worden als minstens mogelijk gerelateerd aan propafenon, zijn per systeem/orgaanklasse vermeld en kunnen voorkomen in de volgende frequenties: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Als de ernst van de bijwerkingen kon worden vastgesteld, staan ze binnen iedere frequentie vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			trombocytopenie	agranulocytose, leukopenie, granulocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen				overgevoeligheid <sup>1</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		angst, slaapstoornissen	nachtmerries	verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid <sup>2</sup>	hoofdpijn, dysgeusie	syncope, ataxie, paresthesie,	convulsie, extrapyramidale symptomen, rusteloosheid
Oogaandoeningen		wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			vertigo	
Hartaandoeningen	geleidingsstoornissen van het hart <sup>3</sup> , hartkloppingen	sinusbradycardie, bradycardie, tachycardie, atriumflutter	ventriculaire tachycardie, aritmie <sup>4</sup>	ventrikelfibrilleren, hartfalen <sup>5</sup> , verlaagde hartslag
Bloedvataandoeningen			hypotensie	orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		dyspneu		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		buikpijn, braken, misselijkheid, diarree, obstipatie, droge mond	abdominale distensie, flatulentie	braakneiging/kokhalzen, maagdarmsstoornis
Lever- en galaandoeningen		abnormale leverfunctie <sup>6</sup>		hepatocellulaire schade, cholestase, hepatitis, geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen			urticaria, pruritus, huiduitslag, erythem	acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				lupusachtig syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			erectiestoornis	verlaagde spermatelling <sup>7</sup>

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pijn op de borst, asthenie, vermoeidheid, pyrexie		

<sup>1</sup>Kan zich manifesteren als cholestase, bloeddyscrasie en huiduitslag.

<sup>2</sup>Exclusief vertigo.

<sup>3</sup>Waaronder sinoatriaal blok, atrioventriculair blok en intraventriculair blok.

<sup>4</sup>Propafenon kan in verband gebracht worden met pro-aritmische effecten die zich manifesteren als een verhoogde hartslag (tachycardie) of ventrikelfibrilleren. Sommige van deze aritmieën kunnen levensbedreigend zijn en er kan reanimatie nodig zijn om een mogelijk fatale afloop te voorkomen.

<sup>5</sup>Een verergering van reeds bestaande hartinsufficiëntie kan voorkomen.

<sup>6</sup>Deze term omvat abnormale leverfunctietesten, zoals een verhoogd aspartaat-aminotransferase, een verhoogd alanine-aminotransferase, een verhoogd gamma-glutamyltransferase en een verhoogde alkalische fosfatase in het bloed.

<sup>7</sup>Een verlaagde spermatelling is reversibel na stoppen met 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

#### Symptomen op het hart

De effecten van propafenonhydrochloride-overdosering op het myocard zullen vooral bestaan uit het opwekken van impulsen en geleidingsstoornissen als PQ-verlenging, verlenging van het QRS-interval, onderdrukking van het sinusknoop automatisme, AV-blok, ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en hartstilstand. Reductie van de contractiliteit (negatieve inotrope effecten) kunnen hypotensie veroorzaken, die in ernstige gevallen kan leiden tot cardiovasculaire shock.

#### Overige tekenen en symptomen

Daarnaast zijn metabole acidose, hoofdpijn, duizeligheid, wazig zien, paresthesie, tremor, misselijkheid, obstipatie, droge mond en convulsies gemeld bij overdosering. Ook is overlijden gemeld.

In ernstige gevallen van vergiftiging kunnen clonisch-toxische convulsies, paresthesie, slaperigheid, coma en ademstilstand voorkomen.

#### Behandeling

Opname op een intensive care afdeling, voor minimaal 24 uur, is geïndiceerd. De behandeling is ondersteunend en symptomatisch en zal vooral gericht zijn op het handhaven van de cardiovasculaire functies.

Defibrillatie en infusie van dopamine en isoproterenol zijn effectief geweest voor de controle van hartritme en bloeddruk. Convulsies zijn verlicht met intraveneus diazepam. Algemene ondersteunende maatregelen, zoals mechanische beademingshulp en externe hartmassage kunnen nodig zijn.

In verband met de snelle absorptie van propafenon dient braken zo snel mogelijk te worden opgewekt, vervolgens dient actieve kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) te worden gegeven. Bij grote hoeveelheden is maagspoelen geïndiceerd met achterlating van actieve kool en natriumsulfaat. Pogingen om via hemoperfusie eliminatie te verkrijgen zijn beperkt effectief gebleken. Vanwege de hoge eiwitbinding (> 95%) en het grote verdelingsvolume, is hemodialyse niet effectief.

Het zonedig herhaald toedienen van farmaca dient getitreerd te worden op de waargenomen effecten. Snelle infusie van natriumbicarbonaatoplossing kan effectief zijn om geleidingsvertragingen, ventriculaire aritmieën en hypotensie te behandelen.

Om aritmieën te behandelen is het gebruik van andere klasse IC of IA anti-aritmica gecontra-indiceerd. Het gebruik van fenytoïne wordt afgeraden in verband met de mogelijkheid van het verergeren van de cardiotoxiciteit.

NB. Bij overdosering kunnen plasmaspiegels disproportioneel toenemen.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Klasse IC antia-aritmica, ATC-code: C01BC03.

Rytmonorm is een krachtig anti-aritmicum dat electrofysiologisch in te delen is in klasse I C volgens Vaughan Williams.

Propafenon werkt membraanstabilerend en lokaal anesthetisch, het vermindert de depolarisatiesnelheid van de actiepotentiaal en verlengt de refractaire periode zowel in de atria als in de ventrikels. Bij patiënten met het Wolf-Parkinson-White-syndroom verhoogt propafenon de refractietijden van de extra elektrische verbindingen.

Dit farmacologische effect berust op een remming van de influx van natriumionen door de snelle kanalen van de celmembraan van de prikkelgeleidende cellen in het hart. Propafenon heeft eveneens bèta-blokkerende eigenschappen (1/40 van propranolol, klasse II volgens Vaughan Williams). De klinische relevantie hiervan is niet duidelijk.

Ook zijn calciumantagonistische eigenschappen beschreven (1/100 van verapamil). De klinische relevantie hiervan is eveneens niet duidelijk.

Een totaal van 35 kinderen tussen 1 dag en 11,8 jaar oud (gemiddelde leeftijd 5,7 jaar) met ventriculaire tachycardie (VT) en supraventriculaire tachycardie (SVT) werden behandeld met 10 mg propafenon suiker omhulde tabletten en opgevolgd. Een starttitratie periode werd gevolgd door een onderhoudsperiode met een wekelijkse follow-up bezoek tot aan week 4, vervolgens op maandelijkse basis tot 3 maanden. Bij 31 patiënten werd de behandeling gestart met een orale toediening van 10 mg propafenon suiker omhulde tabletten met een dagelijkse dosis van 12-22 mg/kg en in 4 patiënten met intraveneus propafenon met een dagelijkse dosis van 1 tot 2,5 mg/kg lichaamsgewicht. De onderhoudsdosis varieerde tussen 10-120 mg/dag; 30-270 mg/dag; 60-300 mg/dag en 300-360 mg/dag in de leeftijdsgroepen van respectievelijk 1 dag - 1 jaar; > 1 jaar - 5 jaar; > 5 jaar - 10 jaar en > 10 jaar.

De volgende definities van response voor supraventriculaire premature hartslagen (SVPH) en premature ventrikelcontracties (PVC) zijn gebruikt:

Zeer goed = 80-100% reductie, goed = 50- < 80% reductie, onvoldoende < 50% reductie.

Tabel 1 geeft een overzicht van de reacties na 4 weken, en na 3 maanden:

Groep	Week 4	3 Maanden
PVC (n=15/13)	Zeer goed (12) Goed (2) Onvoldoende <sup>1</sup> (1)	Zeer goed (13)
paroxysmale SVT, SVT, supraventriculaire tachyarritmie, atriale flutter (n=16/13)	Geen herhaling (11) Minder frequent (2) Niet verbeterd <sup>1</sup> (3)	Geen herhaling (9) Minder frequent (2) Korter (2)



VT, paroxysmale VT, AV knooptachycardie (n=9/8)	Geen herhaling (7) Minder frequent (1) Niet verdragen <sup>2</sup> (1)	Geen herhaling (6) Milde herhaling (2)
SVPH (n=4/4)	Zeer goed (4)	Zeer goed (3) Goed (1)
Lown-Ganong-Levine syndroom (n=3/3)	Zeer goed (1) Goed (2)	Zeer goed (1) Goed (2)

<sup>1</sup>stopgezet wegens gebrek aan effect.

<sup>2</sup>stopgezet als gevolg van AV-block.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

### Absorptie

De resorptie van oraal toegediend propafenon geschiedt snel en vrijwel volledig.

De werking zet al na 30 minuten in, terwijl piekplasmaspiegels na 2 tot 3 uur bereikt worden.

Propafenon is onderhevig aan een first-pass mechanisme via CYP2D6, dat verzadigbaar is. Dit proces is dosisafhankelijk.

Hierdoor kan de biologische beschikbaarheid een zeer sterke variatie vertonen. Hoewel voedsel de maximale plasmaconcentratie en biologische beschikbaarheid in een studie met enkelvoudige dosis deed toenemen, veranderde de biologische beschikbaarheid niet significant bij toediening van meerdere doseringen propafenon aan gezonde personen.

### Distributie

Propafenon verdeelt zich snel. Het steady-state verdelingsvolume van propafenon is 1,9 tot 3,0 l/kg. De mate van plasma-eiwitbinding van propafenon is concentratie afhankelijk en nam af van 97,3% bij 0,25 µg/ml tot 81,3% bij 100 µg/ml.

### Metabolisme en eliminatie

Er zijn twee genetisch bepaalde patronen voor het metabolisme van propafenon. Bij meer dan 90% van de patiënten wordt het geneesmiddel snel en volledig gemetaboliseerd met een eliminatiehalfwaardetijd van twee tot tien uur (dit zijn snelle metaboliseerders). Deze patiënten metaboliseren propafenon in twee actieve metabolieten: 5-hydroxypropafenon, dat wordt gevormd door CYP2D6, en N-depropyl-propafenon (norpropafenon) dat gevormd wordt door zowel CYP3A4 als door CYP1A2. Bij minder dan 10% van de patiënten is het metabolisme van propafenon langzamer, omdat de 5-hydroxy-metabooliet niet of nauwelijks wordt gevormd (dit zijn trage metaboliseerders). De geschatte eliminatiehalfwaardetijd van propafenon met directe werking bedraagt tussen de twee en tien uur voor snelle metaboliseerders en van tien tot 32 uur voor trage metaboliseerders. De klaring van propafenon is 0,67 tot 0,81 l/h/kg.

Van de metabolieten wordt ongeveer 57% via gal en faeces uitgescheiden en 18 tot 38% via de urine. De eliminatiehalfwaardetijd van propafenon bij patiënten bedraagt gemiddeld 5 tot 7 uur.

Van de genoemde metabolieten vertoont alleen het 5-hydroxy-propafenon farmacologische activiteit. In dierexperimenteel geïnduceerde aritmieën is het ongeveer 2 x zo sterk werkzaam als propafenon. De eliminatiehalfwaardetijd is vrijwel gelijk aan die van de moederstof.

### Lineariteit/non-lineariteit

Bij snelle metaboliseerders resulteert de verzadigde hydroxyleringsweg (CYP2D6) in non-lineaire farmacokinetiek. Bij langzame metaboliseerders is de farmacokinetiek van propafenon lineair.

### Ouderen

Blootstelling aan propafenon bij ouderen met een normale nierfunctie was zeer variabel en verschilde niet significant van gezonde jonge individuen. Blootstelling aan 5-hydroxypropafenon was gelijk, maar blootstelling aan propafenonglucuroniden was verdubbeld.

#### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met nierfunctiestoornis was de blootstelling aan propafenon en 5-hydroxypropafenon gelijk aan die bij gezonde controlepersonen, hoewel er accumulatie van glucuronidemetabolieten was waargenomen (zie rubriek 4.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Propafenon laat een verhoogde biologische beschikbaarheid en halfwaardetijd zien bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Bij zuigelingen en kinderen van 3 dagen tot 7,5 jaar varieerde de (afgeleide) propafenon klaring van 0,13-2,98 l/h/kg, na intraveneuze en orale toediening, zonder een duidelijke relatie met de leeftijd. Bij 47 kinderen met een leeftijd van 1 dag tot 10,3 jaar (mediaan 2,2 maanden) was de genormaliseerde dosis orale propafenon steady-state concentratie 45% hoger in kinderen ouder dan 1 jaar vergeleken met kinderen jonger dan 1 jaar.

Hoewel er grote interindividuele verschillen waren, lijkt ECG-monitoring meer geschikt voor de aanpassing van de dosering dan propafenon plasmaconcentraties (zie rubriek 4.2).

### **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**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Rytmonorm tabletten bevatten microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, voorverstijfseld zetmeel, methylhydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, gezuiverd water, polyethyleenglycol 400 en 6000 en titaniumdioxide (E171).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er zijn geen onverenigbaarheden voor Rytmonorm tabletten bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

De houdbaarheidstermijn van Rytmonorm 150 mg en 300 mg tabletten is 3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Rytmonorm 150 mg: - doosje met 100 tabletten in PVC/Al doordrukstrips.  
- EAV met 50 tabletten in PVC/Al.

Rytmonorm 300 mg: - doosje met 100 tabletten in PVC/Al doordrukstrips.  
- EAV met 50 tabletten in PVC/Al.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen.

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

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

**8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Rytmonorm 150 mg: in het register ingeschreven onder RVG 12448.  
Rytmonorm 300 mg: in het register ingeschreven onder RVG 12449.

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juni 1988.  
Datum van laatste hernieuwing: 13 juni 2013.

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 19 juli 2021