

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rytmonorm SR 225 mg  
Tvrde kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 225 mg propafenóniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním.

Biela až takmer biela nepriehľadná kapsula s vyrazeným červeným „225“ na viečku kapsuly.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Rytmonorm SR (riadené/predĺžené uvoľňovanie) je indikovaný na oddialenie rekurencie symptomatických predsieňových arytmií u pacientov bez signifikantného štrukturálneho ochorenia srdca a so symptomatickou fibriláciou predsiení v anamnéze.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### *Dávkovanie*

Dávka Rytmonormu SR sa titruje na základe individuálnej odpovede a tolerancie pacienta. Titrácia individuálnej udržiavacej dávky sa má vykonať pod dohľadom kardiológa (opakované EKG záznamy a merania tlaku krvi). Odporúča sa začať liečbu 225 mg propafenóniumchloridu (v kapsulách s predĺženým uvoľňovaním) podávanými každých dvanásť hodín. Dávka sa môže zvýšiť po minimálne piatich dňoch na 325 mg propafenóniumchloridu (v kapsulách s predĺženým uvoľňovaním), podávaných každých dvanásť hodín. Ak je potrebný vyšší terapeutický účinok, môže sa po ďalšom minimálne 5-dňovom intervale dávka propafenóniumchloridu (v kapsulách s predĺženým uvoľňovaním) zvýšiť až na 425 mg podávaných každých dvanásť hodín. Na uľahčenie titrácie dávky sú k dispozícii ďalšie sily propafenóniumchloridu SR. Priame porovnanie propafenóniumchloridu v kapsulách s predĺženým uvoľňovaním a propafenóniumchloridu v tabletách s okamžitým uvoľňovaním sa neštudovalo v klinických skúškach.

U pacientov, u ktorých dôjde k signifikantnému rozšíreniu QRS komplexu alebo AV blokáde druhého alebo tretieho stupňa, je potrebné zvážiť zníženie dávky.

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie pečene: propafenón je extenzívne metabolizovaný v pečeni oxidáciou so saturateľnou kapacitou. Z dôvodu zvýšenej biologickej dostupnosti a zvýšeného polčasu eliminácie propafenónu je potrebné zvážiť zníženie odporúčanej dávky.

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek: eliminácia hlavného metabolitu propafenónu je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek, preto je potrebné podávať Rytmonorm SR týmto pacientom s opatrnosťou.

Starší pacienti: nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti u tejto populácie pacientov, avšak nie je možné vylúčiť zvýšenú senzitivitu niektorých starších ľudí, preto je potrebné týchto pacientov starostlivo monitorovať. U týchto pacientov sa má titrácia dávky vykonať so zvláštnou opatnosťou.

Rytmonorm SR sa má užiť s vodou, nezávisle od jedla.

Neroztláčajte ani ďalej nedel'te obsah kapsuly.

#### *Pediatrická populácia*

Rytmonorm SR sa neštudoval u detí a dospelých.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Známy Brugadaov syndróm (pozri časť 4.4)
- Signifikantné štrukturálne ochorenie srdca ako:
  - infarkt myokardu v priebehu posledných 3 mesiacov;
  - nekompensované kongestívne zlyhanie srdca s ejekčnou frakciou menšou ako 35 %;
  - kardiogénny šok, pokiaľ nie je zapríčinený arytmiou;
  - ťažká symptomatická bradykardia;
  - dysfunkcia sínusového uzla, poruchy atriálneho vedenia, AV blokáda druhého alebo vyššieho stupňa, blokáda zväzku ramienok alebo distálna blokáda bez zavedeného kardiostimulátora;
  - ťažká hypotenzia.
- Manifestná nerovnováha elektrolytov (napr. poruchy metabolizmu draslíka)
- Ťažká obštrukčná choroba pľúc
- Myasténia gravis
- Súbežná liečba ritonavírom

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Propafenón tak ako iné antiarytmiká môže spôsobiť proarytmické účinky, t. j. môže spôsobiť nové arytmie alebo zhoršenie už existujúcich arytmií (pozri časť 4.8). Každý pacient musí byť pred začatím liečby Rytmonormom SR a v jej priebehu vyšetrený elektrokardiograficky a klinicky, aby sa zhodnotila odpoveď na Rytmonorm SR a na jej základe rozhodlo o ďalšom pokračovaní liečby.

U predtým asymptomatických nosičov Brugadaovho syndrómu sa môže po expozícii propafenónu odhaliť Brugadaov syndróm alebo sa môžu vyprovokovať na EKG zmeny podobné Brugadaovmu syndrómu. Po začatí liečby propafenónom sa má urobiť EKG, aby sa vylúčili zmeny, ktoré naznačujú Brugadaov syndróm.

Propafenóniumchlorid môže zmeniť dráždivosť aj citlivosť kardiostimulátora. Kardiostimulátor musí byť v priebehu liečby monitorovaný a podľa potreby preprogramovaný.

Existuje možnosť konverzie paroxyzmálnej atriálnej fibrilácie na atriálny flutter so sprievodnou blokádou prevodu 2:1 alebo 1:1 (pozri časť 4.8).

Ako s niektorými inými antiarytmikami triedy 1C, pacienti so signifikantným štrukturálnym ochorením srdca môžu byť predisponovaní na závažné nežiaduce účinky. Preto je Rytmonorm SR u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Kvôli blokujúcemu účinku na beta receptory je u pacientov s astmou potrebná zvýšená opatnosť.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky, ktoré inhibujú CYP2D6, CYP1A2 a CYP3A4, napr. ketokonazol, cimetidín, chinidín, erytromycín, a tiež grapefruitový džús, môžu viesť k zvýšeným hladinám propafenónu. Ak sa podáva propafenón s inhibítormi týchto enzýmov, pacienti majú byť pozorne monitorovaní a dávka primerane upravená.

Pri súčasnom užívaní propafenónu a lidokaínu sa u pacientov nepozorovali žiadne významné účinky na farmakokinetiku oboch liečiv. Napriek tomu bolo hlásené zvýšené riziko nežiaducich účinkov lidokaínu na centrálny nervový systém pri súčasnom užívaní propafenónu a lidokaínu.

Kombinovaná liečba amiodarónom a propafenóniumchloridom môže ovplyvniť vedenie vzruchu a repolarizáciu a viesť k abnormalitám, ktoré majú proarytmogénny potenciál. Na základe terapeutickej odpovede môže byť potrebná úprava dávky oboch liečiv.

Keď sa propafenón užíva súbežne so SSRI, ako sú fluoxetín a paroxetín, môžu sa vyskytnúť zvýšené hladiny plazmatického propafenónu. Súbežné podávanie propafenónu a fluoxetínu zvyšuje u extenzívnych metabolizátorov  $C_{max}$  o 39 % a AUC o 50 % u S propafenónu a  $C_{max}$  o 71 % a AUC o 50 % u R propafenónu. Na dosiahnutie požadovanej liečebnej odpovede môžu byť dostatočné nižšie dávky propafenónu.

Ak sa súčasne s propafenónom užívajú lokálne anestetiká (napr. pri implantácii kardiostimulátora, chirurgickom alebo dentálnom zákroku) alebo iné lieky, ktoré majú inhibičný účinok na frekvenciu srdca a/alebo kontraktilitu myokardu (napr. betablokátory, tricyklické antidepresíva), môže dôjsť k zosilneniu nežiaducich reakcií.

Súbežné podávanie propafenóniumchloridu s liekmi, ktoré sú metabolizované CYP2D6 (ako venlafaxín), môže viesť k zvýšeným koncentraciám týchto liekov. Počas liečby propafenónom boli hlásené zvýšené hladiny propranololu, metoprololu, desipramínu, cyklosporínu, teofylínu a digoxínu v plazme a/alebo v krvi. Ak sa objavia známky predávkovania, dávky týchto liekov sa majú primerane znížiť.

Súčasné užívanie propafenónu a fenobarbitalu a/alebo rifampicínu (induktory CYP3A4) môže zoslabiť antiarytmickú účinnosť propafenónu následkom znížených plazmatických hladín propafenónu. Preto je počas súbežnej dlhotrvajúcej liečby fenobarbitalom a/alebo rifampicínom potrebné monitorovať klinickú odpoveď na liečbu propafenónom.

U pacientov, ktorí súčasne užívajú perorálne antikoagulanty (napr. fenprokumon, warfarín), sa odporúča pozorné monitorovanie parametrov zrážania krvi, pretože propafenón môže zvyšovať plazmatické hladiny týchto liekov s následným predĺžením protrombínového času. Dávky týchto liekov majú byť v prípade potreby upravené.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### *Gravidita*

Neexistujú žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u tehotných žien. Propafenón sa môže používať v tehotenstve len ak potenciálny prínos prevýši možné riziko pre plod.

Je známe, že propafenón prechádza u ľudí placentárnou bariérou. Koncentrácia propafenónu v pupočníku je asi 30 % v porovnaní s krvou matky.

*Dojčenie*

Vylučovanie propafenónu do ľudského materského mlieka sa neštudovalo. Obmedzené údaje naznačujú, že propafenón sa môže vylučovať do materského mlieka. Propafenón sa má u dojčiacich matiek používať s opatrnosťou.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Rozmazané videnie, závrat, únava a posturálna hypotenzia môžu ovplyvniť rýchlosť reakcií pacienta a ovplyvniť tým schopnosť obsluhovať stroje a viesť vozidlá.

**4.8 Nežiaduce účinky****a) Zhrnutie bezpečnostného profilu**

Najčastejšie a veľmi časté nežiaduce reakcie spojené s liečbou Rytmonormom SR sú závrat, poruchy srdcového vedenia a palpitácie.

**b) Prehľadný súhrn nežiaducich účinkov**

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky hlásené v klinických štúdiách a po uvedení Rytmonormu SR na trh.

Reakcie považované za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s Rytmonormom SR sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie za použitia nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $<1/100$ ) a neznáme (nežiaduce účinky po uvedení na trh, frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti, ak mohla byť závažnosť posúdená.

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>&gt;1/100</math> až <math>&lt;1/10</math>)</b>	<b>Menej časté (<math>&gt;1/1000</math> až <math>&lt;1/100</math>)</b>	<b>Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia	Agranulocytóza Leukopénia Granulocytopénia
Poruchy imunitného systému				Hypersenzitivita <sup>1</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy			Znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Úzkosť Poruchy spánku	Nočná mora	Stav zmätenosti
Poruchy nervového systému	Závrat <sup>2</sup>	Bolesť hlavy Porucha chuti	Synkopa Ataxia Parestézia	Kŕč Extrapiramídové symptómy Nepokoj
Poruchy oka		Rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Poruchy srdcového vedenia	Sínusová bradykardia Bradykardia	Ventrikulárna tachykardia Arytmia <sup>4</sup>	Ventrikulárna fibrilácia Zlyhanie srdca <sup>5</sup>

	Palpitácie	Tachykardia Atriálny flutter		Znížená srdcová frekvencia
Poruchy ciev			Hypotenzia	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Abdominálna bolesť Vracanie Nauzea Hnačka Zápcha Suchosť v ústach	Abdominálna distenzia Flatulencia	Napínanie na vracanie Gastrointestinálna porucha
Poruchy pečene a žlčových ciest		Abnormálna funkcia pečene <sup>6</sup>		Hepatocelulárne poškodenie Cholestáza Hepatitída Žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Urtikária Pruritus Vyrážka Erytém	Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Lupusu podobný syndróm
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Erektálna dysfunkcia	Znížený počet spermií <sup>7</sup>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť na hrudníku Asténia Únava Pyrexia		

<sup>1</sup> Môže sa prejaviť cholestázou, krvnou dyskráziou a vyrážkou.

<sup>2</sup> S výnimkou vertiga.

<sup>3</sup> Vráťane sinoatriálnej blokády, atrioventrikulárnej blokády a intraventrikulárnej blokády.

<sup>4</sup> Propafenón môže byť spojený s proarytmickými účinkami, ktoré sa prejavajú ako zvýšenie srdcovej frekvencie (tachykardia) alebo ventrikulárna fibrilácia. Niektoré z týchto arytmií môžu byť život ohrozujúce a môžu vyžadovať resuscitáciu, aby sa zabránilo potenciálne fatálnemu dôsledku.

<sup>5</sup> Môže dôjsť k zhoršeniu už existujúcej srdcovej nedostatočnosti.

<sup>6</sup> Tento termín zahŕňa abnormálne hodnoty pečenevých testov, ako je zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza a zvýšená alkalická fosfatáza.

<sup>7</sup> Pokles počtu spermií je reverzibilný po ukončení podávania propafenónu.

### c) Opis vybraných nežiaducich účinkov

#### Poruchy vedenia

Najčastejšie sa prejavujú ako AV blokáda I. stupňa, ktorá je obvykle asymptomatická, ale môže vyžadovať monitorovanie a zníženie dávky, aby sa predišlo vyššiemu stupňu blokády vedenia.

#### Nežiaduce účinky súvisiace s dávkou

Porucha chuti a nevoľnosť môžu závisieť od dávky.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### *Príznaky predávkovania*

Myokardiálne príznaky: Účinky predávkovania propafenónom na myokard sa manifestujú ako poruchy vzniku a vedenia impulzov, ako je predĺženie PQ, rozšírenie QRS komplexu, zníženie automaticity sínusového uzla, AV blokáda, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárna fibrilácia a zástava srdca. Redukcia kontraktility (negatívny inotropný efekt) môže spôsobiť hypotenziu, ktorá môže v ťažkých prípadoch viesť ku kardiovaskulárnemu šoku.

Nekardiálne prejavy a príznaky: Pri predávkovaní boli hlásené metabolická acidóza, bolesť hlavy, závraty, rozmazané videnie, parestézia, tremor, nauzea, obštipácia, suchosť v ústach a kŕče. Bolo hlásené aj úmrtie.

V ťažkých prípadoch otráv sa môžu vyskytnúť tonicko-klonické kŕče, parestézia, somnolencia, kóma a respiračné zlyhanie.

### *Liečba*

Okrem všeobecných postupov sa majú monitorovať a v prípade potreby podporiť vitálne funkcie pacienta na oddelení intenzívnej starostlivosti.

Pri riadení rytmu a krvného tlaku je účinná defibrilácia ako aj infúzia dopamínu a izoprenalínu. Kŕče je možné zvládnuť intravenóznym diazepamom. Môžu byť potrebné všeobecné podporné postupy ako mechanická respiračná podpora a externá masáž srdca.

Pokusy o elimináciu pomocou hemoperfúzie nemajú dostatočnú účinnosť. Vzhľadom na veľkú väzbu na proteíny (> 95 %) a veľký distribučný objem je hemodialýza neúčinná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiarytmikum, trieda IC  
ATC kód: C01BC03

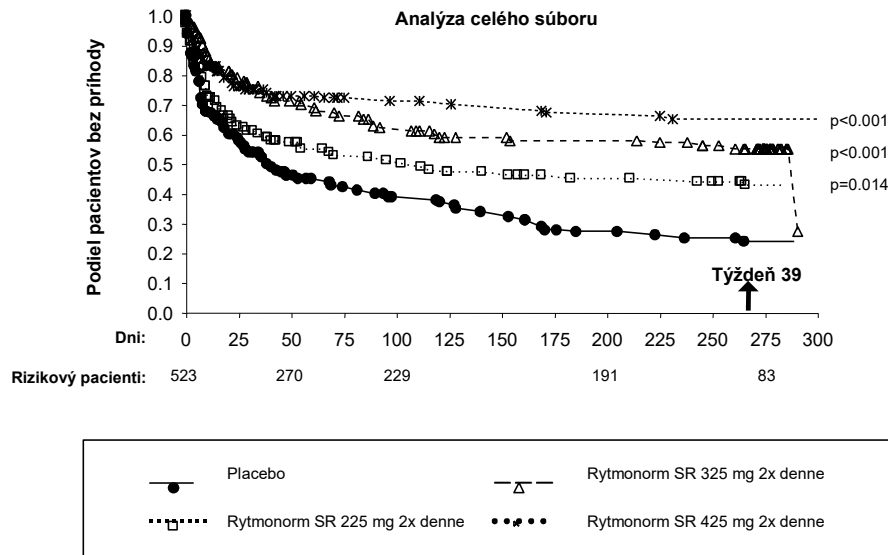
Propafenón je antiarytmikum s membrány stabilizujúcimi a nátriové kanály blokujúcimi vlastnosťami (trieda IC podľa Vaughan Williamsa). Má aj slabý blokujúci účinok na beta receptory (trieda II podľa Vaughan Williamsa). Propafenón znižuje rýchlosť vzostupu akčného potenciálu a tým spomaľuje vedenie impulzov (negatívny dromotropný efekt): refraktórne periódy v predsieňach, AV uzle a komorách sú predĺžené. Propafenón predlžuje refraktórne periódy v akcesórnych dráhach u pacientov s Wolff-Parkinson-Whiteovým syndrómom (WPW syndróm).

Vo dvoch dvojito zaslepených štúdiách III. fázy bol Rytmonorm SR hodnotený u pacientov s rekurentnými epizódami symptomatickej atriálnej fibrilácie.

V jednej multicentrickej štúdii v USA (RAFT) boli porovnávané 3 dávky Rytmonormu SR (225 mg dvakrát denne, 325 mg dvakrát denne a 425 mg dvakrát denne) a placebo u 523 pacientov. Medián anamnézy predsieňovej fibrilácie bol u týchto pacientov 13 mesiacov a do 12 mesiacov od začiatku štúdie bola dokumentovaná symptomatická predsieňová fibrilácia. Viac ako 90 % pacientov malo NYHA triedy I a 21 % bolo po predchádzajúcej elektrokardioverzii. Všetky tri dávky Rytmonormu SR, ktoré boli podávané maximálne 39 týždňov, predĺžili čas do prvého výskytu

rekurencie symptomatickej predsieňovej arytmie od 1. dňa randomizácie oproti placebo ( $p < 0,014$  pre 225 mg dvakrát denne a  $< 0,001$  pre 325 mg a 425 mg dvakrát denne).

Graf č. 1. Perióda bez tachykardie (neprítomnosť symptomatickej AF, atriálneho flutteru alebo PSVT) od 1. dňa randomizácie (analýza celého súboru); RAFT (log-rank test)



Závislosť odpovede od dávky Rytmonormu SR bola výrazná pri nasledujúcich analýzach: čas do rekurencie symptomatickej predsieňovej arytmie od 1. dňa randomizácie a čas do rekurencie symptomatickej predsieňovej arytmie od 5. dňa od randomizácie. Veľmi jasná dávková závislosť bola pozorovaná pre obdobie bez tachykardie, kde bolo v skupine s dávkou 425 mg dvakrát denne demonštrované najdlhšie obdobie do rekurencie. Napriek tomu sa pri zohľadnení bezpečnostných parametrov zdá, že propafenóniumchlorid SR v dávke 425 mg dvakrát denne má menej priaznivý bezpečnostný profil ako propafenóniumchlorid SR v dávke 325 mg a 225 mg dvakrát denne.

V Európskej multicentrickej štúdií (ERAFT) boli porovnávané dve dávky Rytmonormu SR (325 mg dvakrát denne a 425 mg dvakrát denne) a placebo u 293 pacientov. Medián anamnézy predsieňovej fibrilácie bol u týchto pacientov 3,3 roka, 37 % malo anamnézu mierneho štruktúrneho ochorenia srdca a 61 % užívalo lieky, ktoré znižovali frekvenciu srdca. V priebehu sledovaného obdobia, ktoré trvalo do 28 dní, museli mať pacienti jeden dokumentovaný incident symptomatickej predsieňovej fibrilácie. Dvojito zaslepená liečebná fáza sa skladala zo štvordňovej zahajovacej periódy, po ktorej nasledovalo 91-dňové terapeutické obdobie. Symptomatické arytmie boli dokumentované elektrokardiograficky. Rytmonorm SR predĺžil čas do prvej rekurencie symptomatickej atriálnej arytmie od 5. dňa randomizácie (primárna analýza účinnosti) v závislosti od dávky: 9 dní v skupine pacientov užívajúcich placebo, 35 dní v skupine pacientov užívajúcich propafenón SR v dávke 325 mg 2-krát denne ( $p = 0,004$ ) a 44 dní v skupine pacientov užívajúcich propafenón SR v dávke 425 mg 2-krát denne ( $p = 0,003$ ).

Tieto výsledky boli v súlade s výsledkami štúdie RAFT.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Propafenón je racemickou zmesou S- a R-propafenónu.

### Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie propafenónu sa dosiahnu 3 – 8 hodín po podaní Rytmonormu SR. Je známe, že propafenón v značnej miere a saturateľne podlieha presystémovej biotransformácii (účinkom CYP2D6 pri prvom prechode pečenu), z čoho vyplýva, že jeho absolútna biologická

dostupnosť závisí od veľkosti dávky a od spôsobu podania. Hoci v štúdií s podaním jednej dávky potrava zvyšovala maximálnu plazmatickú koncentráciu a biologickú dostupnosť, potrava pri podávaní viacerých dávok propafenónu zdravým jedincom nemala výrazný vplyv na biologickú dostupnosť.

Údaje z hodnotenia relatívnej biologickej dostupnosti získané v štúdií farmakokinetiky porovnávajúcej rôzne dávky a liekové formy propafenónu s predĺženým uvoľňovaním (SR) a okamžitým uvoľňovaním (IR) ukázali, že expozície (plochy pod krivkou, AUC) propafenónu boli porovnateľné u IR tabliet so 150 mg propafenónu podávaných trikrát denne a u kapsúl Rytmonormu SR 325 mg podávaných dvakrát denne, ako aj u IR tabliet s 300 mg propafenónu podávaných dvakrát denne a u kapsúl Rytmonormu SR 425 mg podávaných dvakrát denne. Zmena liečby na Rytmonorm SR kapsuly u pacientov liečených IR tabletami propafenónu sa však v klinických štúdiách podrobne nesledovala.

#### Distribúcia

Propafenón sa distribuuje rýchlo. Distribučný objem v ustálenom stave sa pohybuje v rozmedzí 1,9-3 l/kg. Miera väzby na plazmatické proteíny je závislá od koncentrácie a znížila sa z 97,3 % pri koncentrácii 0,25 µg/ml na 81,3 % pri koncentrácii 100 µg/ml.

#### Biotransformácia a eliminácia

Propafenón je metabolizovaný dvoma geneticky podmienenými spôsobmi. U viac ako 90 % pacientov sa liečivo metabolizuje rýchlo a vo veľkej miere s polčasom eliminácie 2-10 hodín (t. j. rýchli metabolizátori). U takýchto pacientov sa propafenón metabolizuje na dva aktívne metabolity; 5-hydroxypropafenón, ktorý vzniká pôsobením CYP2D6 a N-depropylpropafenón (norpropafenón), ktorý vzniká pôsobením CYP3A4 aj CYP1A2. U menej ako 10 % pacientov je metabolizácia propafenónu pomalšia, pretože ku vzniku 5-hydroxy metabolitu nedochádza alebo dochádza iba v minimálnej miere (t.j. pomalí metabolizátori).

Predpokladaný polčas eliminácie propafenónu u pomalých metabolizátorov je v rozmedzí 10 až 32 hodín. Klírens propafenónu je 0,67 až 0,81 l/h/kg.

Dôsledkom zvýšeného "first-pass" efektu sú kvôli postupnému uvoľňovaniu propafenónu z liekových foriem s predĺženým uvoľňovaním pre SR formy v porovnaní s liekovou formou s okamžitým uvoľňovaním na dosiahnutie podobnej expozície propafenóniumchloridu potrebné vyššie denné dávky propafenónu.

Nakoľko sa rovnovážny stav v oboch skupinách dosiahne po 3 až 4 dňoch podávania propafenóniumchloridu IR a po 4 až 5 dňoch podávania propafenóniumchloridu SR, odporúčaný dávkovací režim propafenóniumchloridu je u všetkých pacientov rovnaký, bez ohľadu na metabolický status (pomalí alebo rýchli metabolizátori).

#### Linearita/ nelinearita

U rýchlych metabolizátorov má saturateľná hydroxylácia (CYP2D6) za následok nelineárnu farmakokinetiku. U pomalých metabolizátorov je farmakokinetika lineárna.

#### Inter/intra - individuálna variabilita

Značný stupeň interindividuálnej variability vo farmakokinetike propafenóniumchloridu je vo veľkej miere spôsobený efektom prvého prechodu pečeňou a nelineárnou farmakokinetikou u rýchlych metabolizátorov. Veľká inter-individuálna variabilita hladín liečiva v krvi si vyžaduje opatrné titrovanie dávky a veľkú pozornosť z hľadiska známkov toxicity v klinickom obraze a elektrokardiografických ukazovateľov toxicity.

#### ***Starší pacienti***

Expozícia propafenónu u starších jedincov s normálnou funkciou obličiek vykazovala veľkú variabilitu a od expozície u zdravých mladých jedincov sa významne nelíšila. Expozícia 5-hydroxypropafenónu bola podobná, ale expozícia glukoronidu propafenónu bola dvojnásobná.



### ***Porucha funkcie obličiek***

U pacientov s poruchou funkcie obličiek bola expozícia propafenónu a 5-hydroxypropafenónu podobná ako u zdravých kontrol, ale pozorovala sa akumulácia glukuronidových metabolitov. Pacientom s poruchou funkcie obličiek sa má Rytmonorm SR podávať s opatnosťou. Pozri časť 4.2.

### ***Porucha funkcie pečene***

Propafenón u pacientov s poruchou funkcie pečene vykazuje zvýšenú biologickú dostupnosť po perorálnom podaní a zvýšený polčas. U pacientov s ochorením pečene sa dávkovanie musí upraviť.

### ***Pediatrická populácia***

Klirens propafenónu (zdanlivý) sa po intravenóznom a perorálnom podaní u 13 dojčiat a detí vo veku od 3 dní do 7,5 roka pohyboval v rozmedzí od 0,13 do 2,98 l/h/kg, bez jasného súvisu s vekom. Koncentrácie propafenónu v ustálenom stave po perorálnom podávaní normalizovaných dávok u 47 detí vo veku od 1 dňa do 10,3 roka (medián 2,2 mesiacov, pacienti s podozrením na pomalú metabolizáciu boli vylúčení ) boli u detí starších ako jeden rok o 45 % vyššie v porovnaní s deťmi mladšími ako jeden rok. Napriek veľkým inter-individuálnym rozdielom sa monitorovanie EKG zdá byť pre úpravu dávky vhodnejšie ako plazmatické koncentrácie propafenónu.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro kapsuly:

hypromelóza  
stearát horečnatý

#### Obal kapsuly:

želatína  
oxid titaničitý E171  
laurylsíran sodný

#### Potlač:

červený oxid železitý E 172  
šelak  
propylénglykol  
hydroxid draselný

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVDC/Al alebo PP/Al blister obsahujúci 20, 50, 60 a 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

TS Pharma s.r.o., Lazovná 60, 974 01 Banská Bystrica, Slovenská republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

13/0308/05-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. septembra 2005

Dátum posledného predĺženia registrácia: 19. novembra 2009

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2021