

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rytmonorm 150 mg compresse rivestite
Rytmonorm 300 mg compresse rivestite
Rytmonorm 325 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Rytmonorm 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Rytmonorm 70 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rytmonorm 150 mg compresse rivestite

Una compressa rivestita contiene:

- Principio attivo: propafenone cloridrato 150 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Rytmonorm 300 mg compresse rivestite

Una compressa rivestita contiene:

- Principio attivo: propafenone cloridrato 300 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Rytmonorm 325 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene:

- Principio attivo: propafenone cloridrato 325 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Rytmonorm 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene:

- Principio attivo: propafenone cloridrato 425 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Rytmonorm 70mg/20ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala da 20 ml contiene:

- Principio attivo: propafenone cloridrato 70 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

Capsule rigide a rilascio prolungato.

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rytmonorm 150 mg e 300 mg compresse rivestite e Rytmonorm 325 mg e 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Prevenzione e trattamento di tachicardie e tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari, compresa la sindrome di Wolff-Parkinson-White (W.P.W.), quando associate a sintomi disabilitanti.

Rytmonorm 70 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Rapido controllo o profilassi a breve termine di tachicardie e tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari, compresa la sindrome di Wolff-Parkinson-White (W.P.W.), quando associate a sintomi disabilitanti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia dovrà essere come riportato di seguito, a meno di variazioni apportate dal medico. Basse dosi di propafenone possono essere sufficienti per provocare la risposta terapeutica desiderata.

Posologia

Rytmonorm 150 mg e 300 mg compresse rivestite

La dose deve essere adattata alle esigenze individuali dei pazienti.

Adulti

Per il trattamento iniziale e quello di mantenimento, la dose giornaliera consigliata è di 450-600 mg (una compressa da 150 mg tre volte al giorno o una compressa da 300 mg due volte al giorno). Occasionalmente può essere necessario un aumento della dose giornaliera fino a 900 mg (una compressa da 300 mg o due compresse da 150 mg tre volte al giorno).

Questa dose giornaliera può essere superata solamente in casi eccezionali sotto stretto controllo cardiologico.

Questi dosaggi si riferiscono a pazienti con peso corporeo di circa 70 kg. Le dosi giornaliere dovranno essere ridotte proporzionalmente per pazienti con peso corporeo inferiore. Non devono essere effettuati aumenti di dosaggio fino a che il paziente non abbia assunto il trattamento per 3 – 4 giorni.

Nei pazienti che presentano un allargamento significativo del complesso QRS o un blocco AV di secondo o terzo grado, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

La dose individuale di mantenimento deve essere determinata sotto controllo specialistico cardiologico comprendente il monitoraggio dell'ECG e ripetuti controlli della pressione (fase di titolazione).

Modo di somministrazione

Per via del loro sapore amaro e per via dell'effetto anestetizzante locale del propafenone, le compresse devono essere deglutite intere (senza essere masticate) con un sorso di liquido.

Rytmonorm 325 mg e 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Adulti

La dose di propafenone a rilascio prolungato deve essere titolata individualmente sulla base della risposta e della tollerabilità.

Per il trattamento iniziale e quello di mantenimento, la dose giornaliera consigliata è di 650 mg (una capsula a rilascio prolungato di 325 mg due volte al giorno).

Se è necessario un effetto terapeutico aggiuntivo, la dose di propafenone cloridrato (capsule a rilascio prolungato) può essere aumentata a 425 mg somministrati ogni dodici ore, dopo almeno 5 giorni.

La dose individuale di mantenimento dovrà essere determinata sotto controllo specialistico cardiologico comprendente ripetute valutazioni elettrocardiografiche e rilievi della pressione arteriosa (fase di aggiustamento posologico).

Se la durata dell'intervallo QRS è prolungata o l'intervallo QT corretto per la frequenza è prolungato di oltre il 20%, la dose dovrà essere ridotta o sospesa fino alla normalizzazione del tracciato

elettrocardiografico. Nei pazienti con blocco AV di secondo o terzo grado, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere deglutite intere con un sorso di liquido. Non schiacciare né dividere ulteriormente il contenuto delle capsule.

Rytmonorm 70 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Il dosaggio deve essere personalizzato e determinato sotto controllo dell'ECG e monitorando la pressione arteriosa. Quando si somministrano soluzioni per infusione, è necessario un accurato monitoraggio dell'ECG (intervallo QRS, PR e QTc) e dei parametri circolatori.

La somministrazione intravenosa in dose singola è di 1 mg/kg di peso corporeo (corrispondente ad una fiala di 20 ml in pazienti di peso corporeo di 70 kg).

Spesso l'effetto terapeutico desiderato può già essere raggiunto con una dose di 0,5 mg/kg di peso corporeo (corrispondenti a 10 ml di soluzione). Se necessario, la dose singola può essere aumentata a 2 mg/kg di peso corporeo (corrispondenti a 40 ml di soluzione).

Il trattamento deve essere iniziato con la più bassa dose possibile, tenendo il paziente sotto attenta osservazione e stretto controllo elettrocardiografico e pressorio.

Modo di somministrazione

L'iniezione intravenosa lenta deve essere somministrata entro un periodo di 3-5 minuti.

L'intervallo tra due iniezioni non deve essere inferiore a 90-120 minuti. Se l'intervallo QRS risultasse prolungato o se si osservasse un allungamento dell'intervallo QT corretto per la frequenza di oltre il 20%, la somministrazione deve essere sospesa immediatamente.

Infusione di breve durata

Per infusione di breve durata (1-3 ore) la velocità di infusione è di 0,5-1 mg/min di Rytmonorm 70 mg/20 ml *soluzione iniettabile*.

Infusione lenta endovenosa

Per infusione lenta endovenosa la massima dose giornaliera è generalmente di 560 mg (corrispondenti a 160 ml di soluzione). Per la preparazione dell'infusione deve essere utilizzata una soluzione di glucosio o fruttosio al 5%. A causa del potenziale di precipitazione, la soluzione fisiologica non è adatta alla preparazione della soluzione per infusione.

Popolazioni speciali

Anziani

Complessivamente non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o di efficacia tra i pazienti anziani. Tuttavia, non può essere esclusa una maggiore sensibilità di alcuni soggetti più anziani, pertanto, questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

In pazienti anziani o in pazienti con significativa compromissione della funzione ventricolare sinistra (LVEF <35%) o una malattia strutturale miocardica, il trattamento deve essere iniziato gradualmente e con particolare cautela in piccole dosi incrementali. Lo stesso vale per la terapia di mantenimento. Qualsiasi aumento di dosaggio, che potrebbe essere richiesto, deve essere iniziato dopo almeno 5 – 8 giorni di trattamento.

Insufficienza epatica

Propafenone cloridrato a rilascio prolungato viene estesamente metabolizzato attraverso un'ossidasi epatica saturabile. Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, potrebbe verificarsi un accumulo di farmaco a causa dell'aumentata biodisponibilità ed emivita di eliminazione del

propafenone cloridrato, pertanto potrebbe essere necessaria una riduzione della dose raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

L'eliminazione dei metaboliti principali del propafenone cloridrato è influenzata dall'insufficienza renale, pertanto propafenone cloridrato deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafo 5.2). In pazienti in queste condizioni la dose di propafenone cloridrato può essere titolata sotto controllo dell'ECG e monitorando i livelli plasmatici.

Popolazione pediatrica

Le evidenze disponibili non permettono di formulare raccomandazioni per una posologia specifica nei bambini (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo (propafenone cloridrato), ad altre sostanze strettamente collegate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sindrome di Brugada nota.
- Insufficienza cardiaca manifesta.
- Cardiopatia strutturale significativa come: episodio di infarto miocardico negli ultimi tre mesi, insufficienza cardiaca congestizia incontrollata in cui l'output (frazione di eiezione) del ventricolo sinistro è minore del 35%, shock cardiogeno (ad eccezione di quello provocato da aritmia), grave bradicardia sintomatica, gravi disturbi preesistenti della conduzione dell'eccitamento a livello senoatriale, atrioventricolare ed intraventricolare, malattia del nodo del seno atriale (sindrome bradicardia-tachicardia), difetti di conduzione atriale, blocco atrioventricolare di secondo grado o di grado maggiore o blocco di branca o blocco distale in assenza di un pacemaker artificiale, marcata ipotensione.
- Disturbi manifesti del bilancio elettrolitico (ad es. disturbi del metabolismo del potassio).
- Gravi pneumopatie ostruttive.
- Miastenia grave.
- Generalmente controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- È controindicata la somministrazione contemporanea di propafenone cloridrato e ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È essenziale valutare dal punto di vista elettrocardiografico e clinico ogni paziente cui venga somministrato propafenone cloridrato prima e durante la terapia allo scopo di determinare se la risposta al propafenone cloridrato sia tale da giustificare un uso continuativo.

Dopo somministrazione di propafenone può rivelarsi la Sindrome di Brugada (prominente elevazione del punto J seguita da segmento ST concavo e T invertita nelle derivazioni V1 e V2) oppure possono essere provocate alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG) simili al Brugada nei portatori precedentemente asintomatici della sindrome. Una volta iniziata la terapia con propafenone deve essere eseguito un ECG per escludere alterazioni indicative della Sindrome di Brugada. Qualora si manifesti la Sindrome di Brugada, il trattamento con propafenone deve essere interrotto.

Propafenone cloridrato può peggiorare la miastenia grave (vedere paragrafo 4.3).

La frequenza e la soglia di sensibilità dei pace-makers possono subire alterazioni durante la terapia con propafenone. Perciò il funzionamento dei pace-maker dovrà essere opportunamente verificato durante la terapia e se necessario riprogrammato.

Esiste un potenziale di conversione della fibrillazione atriale parossistica in flutter atriale con conseguente blocco della conduzione 2:1 o conduzione 1:1 (vedere paragrafo 4.8).

Come con altri farmaci antiaritmici di classe IC, nei pazienti affetti da cardiopatia strutturale significativa si possono più facilmente manifestare gravi eventi avversi, pertanto, propafenone cloridrato è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

In caso di pregresso infarto miocardico, l'uso di Rytmonorm deve essere limitato al trattamento delle aritmie ventricolari che mettono in pericolo la vita del paziente.

In pazienti che presentano una alterata funzionalità epatica o renale, può verificarsi accumulo di farmaco anche con la somministrazione di dosi terapeutiche di Rytmonorm. La titolazione della dose in questi pazienti deve essere effettuata con particolare cautela, sotto controllo dell'ECG e monitorando i livelli plasmatici. Tuttavia, sotto costante controllo elettrocardiografico, questi pazienti possono essere trattati con Rytmonorm a dosi ridotte. In questi pazienti potrebbe essere necessaria una riduzione della dose orale di almeno il 50%.

Propafenone cloridrato deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con ostruzione delle vie aeree (per es. asma) a causa dell'attività beta-bloccante. Somministrare con cautela in pazienti con broncopneumopatia ostruttiva poiché l'attività beta-bloccante del propafenone può aumentare le resistenze delle vie respiratorie.

Durante infusione continua è consigliato un monitoraggio accurato del tracciato elettrocardiografico e del valore della pressione arteriosa.

Sono stati segnalati casi di agranulocitosi, comparsi entro due mesi dall'inizio del trattamento con propafenone e che si sono risolti circa 14 giorni dopo la sua sospensione. È necessario prestare cautela in caso di comparsa di febbre o altri sintomi di infezione nei pazienti trattati con propafenone. Nel caso in cui si sospetti la soppressione dei globuli bianchi del midollo il trattamento con propafenone dovrebbe essere sospeso.

Popolazione pediatrica

L'esperienza post-marketing ha reso disponibili evidenze sull'uso sia endovenoso che orale di propafenone nella popolazione pediatrica, incluso il trattamento intrauterino delle aritmie fetali (vedere paragrafo 4.6). Propafenone sembra essere ragionevolmente sicuro ed efficace per il trattamento a breve e a lungo termine delle aritmie pediatriche.

Non sembra esserci una correlazione diretta fra il dosaggio/livelli sierici di propafenone e il tasso di risposta nei bambini. Come per la maggior parte degli altri farmaci antiaritmici, esiste un potenziale pro-aritmico che in alcuni casi ha richiesto l'interruzione della terapia. Nel complesso, il rischio sembra essere aumentato in presenza di difetti cardiaci strutturali. In ogni caso, il rischio imprevedibile che i livelli diventino tossici richiede un uso molto prudente del farmaco: la titolazione della dose e il monitoraggio tramite ECG sono fortemente raccomandati.

Rytmonorm compresse rivestite e capsule rigide a rilascio prolungato contiene meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per compressa/capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni correlate al meccanismo d'azione

In caso di impiego contemporaneo di anestetici locali (per esempio durante l'impianto di pace-makers, interventi chirurgici od odontoiatrici) nonché di altri farmaci che determinano un effetto inibitorio sulla frequenza cardiaca e/o sulla contrattilità del miocardio (per esempio beta-bloccanti, antidepressivi triciclici) deve essere tenuta in considerazione la possibilità di un potenziamento degli effetti collaterali di Rytmonorm.

L'uso concomitante del propafenone e della lidocaina non ha evidenziato effetti significativi sulla farmacocinetica. Tuttavia, è stato riportato che la co-somministrazione del propafenone e della lidocaina endovena aumenta il rischio di reazioni avverse associate alla lidocaina sul sistema nervoso centrale.

La terapia di combinazione di amiodarone e propafenone può avere effetti sulla conduzione e sulla ripolarizzazione cardiaca e condurre ad anomalie potenzialmente proaritmiche. Possono essere richiesti degli aggiustamenti posologici per entrambi i composti sulla base della risposta terapeutica.

Gli anticoagulanti orali (ad esempio, fenprocumone, warfarina) possono interagire con propafenone, con conseguente potenziamento dell'effetto anticoagulante.

Si raccomanda quindi di controllare accuratamente i parametri della coagulazione di quei pazienti trattati contemporaneamente con anticoagulanti orali e propafenone poiché quest'ultimo può potenziare l'efficacia di tali farmaci causando un aumento del tempo di protrombina. Le dosi di questi medicinali devono essere modificate, se necessario.

Interazioni farmacocinetiche

Sono stati riscontrati aumenti dei livelli plasmatici di ciclosporina, teofillina, desipramina, propranololo, metoprololo e digossina a seguito della somministrazione contemporanea di questi farmaci con propafenone. Le dosi di questi medicinali devono essere ridotte, secondo le esigenze, se si osservano segni di sovradosaggio.

Il propafenone è controindicato in co-somministrazione con ritonavir per il potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche del propafenone (vedere paragrafo 4.3).

Si possono presentare livelli plasmatici elevati di propafenone quando viene somministrato in concomitanza con SSRI, come la fluoxetina e la paroxetina. La somministrazione contemporanea di propafenone cloridrato e fluoxetina nei metabolizzatori estensivi incrementa i valori di C_{max} e AUC del S-propafenone del 39% e 50% e di C_{max} ed AUC del R-propafenone del 71% e 50% rispettivamente.

L'uso concomitante di propafenone e fenobarbitale e/o rifampicina (induttori del CYP3A4) può ridurre l'efficacia antiaritmica del propafenone come risultato della riduzione della concentrazione plasmatica di propafenone. Si richiede un attento monitoraggio della risposta alla terapia con propafenone durante la co-somministrazione cronica con fenobarbital e/o rifampicina.

Farmaci che inibiscono CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4 come chetoconazolo, cimetidina, chinidina, eritromicina e succo di pompelmo possono causare un incremento dei livelli di propafenone. Quando propafenone viene somministrato con inibitori di questi enzimi, i pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose modificata di conseguenza.

La co-somministrazione del propafenone con farmaci metabolizzati dal CYP2D6 (come la venlafaxina) può causare un aumento dei livelli di questi farmaci.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. Non è noto se l'entità delle interazioni nell'età pediatrica è simile a quella negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza.

Propafenone deve essere assunto in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

È noto che propafenone cloridrato sia in grado di superare la barriera placentare nell'uomo.

La concentrazione del propafenone nel cordone ombelicale risulta essere circa il 30% di quella nel sangue materno.

L'assunzione di Rytmonorm durante la gravidanza deve essere effettuata nei casi di riconosciuta ed effettiva necessità, sotto diretto controllo medico.

Allattamento

Non vi sono studi riguardanti l'escrezione del propafenone nel latte materno.

Dati limitati inducono a ritenere che propafenone possa essere escreto nel latte materno. Propafenone deve essere usato con cautela nelle mamme che allattano.

A causa dei potenziali gravi effetti indesiderati sul neonato, il medico dovrebbe decidere se fare interrompere l'allattamento o l'impiego del farmaco, considerando l'importanza di quest'ultimo per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rytmonorm può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti, può originare visione confusa, vertigini, stanchezza o ipotensione posturale; tali sintomi possono influenzare la velocità di reazione del paziente e pregiudicare la capacità individuale di utilizzare macchinari o veicoli a motore.

4.8 Effetti indesiderati

Le più frequenti e molto comuni reazioni avverse correlate alla terapia con propafenone sono: capogiri, disturbi della conduzione cardiaca e palpitazioni.

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La seguente tabella mostra le reazioni avverse che si sono verificate in almeno uno degli 885 pazienti trattati con propafenone cloridrato a rilascio prolungato in cinque studi di fase II e due studi di fase III. Per formulazioni di propafenone cloridrato a rilascio immediato si prevede che le reazioni avverse e la frequenza con cui si manifestano siano simili.

La seguente tabella include anche le reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing. Le reazioni considerate almeno possibilmente correlate all'assunzione di propafenone cloridrato sono descritte secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità, quando la gravità può essere valutata.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune $\geq 1/10$	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Non nota (non può essere definita dai dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia	Agranulocitosi Leucopenia Granulocitopenia
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità ¹
Esami diagnostici				Complesso QRS dell'elettrocardiogramma, prolungato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto	
Problemi di prodotto				Soglia di pacing aumentata
Disturbi psichiatrici		Ansia Disturbo del sonno	Incubo	Stato confusionale Irrequietezza
Patologie del	Capogiro ²	Cefalea	Sincope	Crisi convulsiva,

sistema nervoso		Disgeusia (alterazione del gusto)	Atassia Parestesia	Disturbo extrapiramidale Amnesia
Patologie dell'occhio		Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
Patologie cardiache	Disturbo di conduzione ³ Palpitazioni	Bradycardia sinusale Bradycardia Tachycardia Flutter atriale	Tachycardia ventricolare Aritmia ⁴	Fibrillazione ventricolare Insufficienza cardiaca ⁵ Frequenza cardiaca diminuita Blocco atrioventricolare di primo grado
Patologie vascolari			Ipotensione	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncostenosi
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale Vomito Nausea Diarrea Stipsi Bocca secca	Distensione dell'addome Flatulenza	Conati di vomito Disturbi gastrointestinali
Patologie epatobiliari		Funzione epatica anormale ⁶		Traumatismo epatocellulare Colestasi Epatite Ittero Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Orticaria Prurito Eruzione cutanea Eritema	Lupus eritematoso cutaneo subacuto
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sindrome simil-lupoide
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione erettile	Concentrazione di spermatozoi diminuita ⁷
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore toracico Astenia Stanchezza Piressia		

¹ Potrebbero manifestarsi colestasi, malattia del sangue ed eruzione cutanea.

² Escluso vertigini.

³ Compreso blocco senoatriale, blocco atrioventricolare e blocco intraventricolare.

- ⁴ Propafenone può essere associato ad effetti proaritmici che si manifestano come un aumento della frequenza cardiaca (tachicardia) o fibrillazione ventricolare. Alcune di queste aritmie possono essere pericolose per la vita e possono richiedere rianimazione per evitare un esito potenzialmente fatale.
- ⁵ Può verificarsi un aggravamento della preesistente insufficienza cardiaca.
- ⁶ Questo termine comprende alterazione dei test di funzionalità epatica, quali aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi e aumento della fosfatasi alcalina nel sangue.
- ⁷ La diminuzione del numero di spermatozoi è reversibile dopo la sospensione di propafenone.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

Se si verificassero sintomi di sovradosaggio dovrebbero essere determinate le concentrazioni plasmatiche del farmaco e dovrebbero essere adeguatamente ridotte le dosi somministrate.

Sintomi miocardici

Gli effetti del sovradosaggio da propafenone cloridrato sul miocardio si manifestano come disordini della genesi dell'impulso e della conduzione come il prolungamento del tratto QT, allargamento del QRS, blocco dell'automatismo del nodo del seno, blocco atrioventricolare, tachicardia ventricolare, flutter ventricolare e fibrillazione ventricolare.

Riduzione della contrattilità (effetto inotropo negativo) può causare ipotensione che, in casi gravi, può portare a shock cardiovascolare.

Sintomi non-cardiaci

Cefalea, capogiro, visione offuscata, parestesie, tremori, nausea, stipsi e secchezza delle fauci possono verificarsi frequentemente in caso di sovradosaggio.

In casi estremamente rari di sovradosaggio, possono verificarsi convulsioni e decesso.

In casi gravi di avvelenamento, si possono verificare convulsioni tonico-cloniche, parestesia, sonnolenza, coma e arresto respiratorio.

Trattamento:

In aggiunta alle generali misure di emergenza, i parametri vitali del paziente devono essere monitorati in terapia intensiva e rettificati a seconda dei casi.

La defibrillazione così come l'infusione di dopamina e isoproterenolo sono stati efficaci nel controllare il ritmo e la pressione sanguigna. Le convulsioni sono state alleviate con diazepam per via endovenosa. Possono essere necessarie misure generali di supporto come l'assistenza meccanica respiratoria e il massaggio cardiaco esterno.

In caso di sovradosaggio da propafenone cloridrato, a causa dell'elevato legame proteico (>95%) e del largo volume di distribuzione, l'emodialisi risulta inefficace ed i tentativi di eliminazione attraverso l'emoperfusione hanno un'efficacia limitata.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiaritmici, classe IC.

Codice ATC: C01BC03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il propafenone cloridrato è un farmaco antiaritmico molto efficace, dotato di azione anestetica locale e di effetto stabilizzante la membrana delle cellule miocardiche, e di blocco dei canali del sodio (Vaughan Williams, Classe IC).

Questo farmaco possiede, inoltre, una lieve efficacia beta-bloccante (di classe II secondo Vaughan Williams).

Propafenone cloridrato riduce il tasso di aumento del potenziale di azione rallentando, di conseguenza, la conduzione dell'impulso (effetto dromotropico negativo). Esso prolunga il periodo refrattario atriale e ventricolare proporzionalmente al dosaggio impiegato. Propafenone cloridrato prolunga i periodi refrattari nei fasci accessori nei pazienti affetti da sindrome W.P.W. Perciò Rytmonorm ha un effetto potente ed efficace nelle aritmie cardiache di differente origine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Propafenone è una miscela racemica di propafenone S e R.

Emivita di fase b: $3,6 \pm 0,2$ ore.

Legame con le proteine plasmatiche: 97%.

Subisce un importante metabolismo epatico di primo passaggio; la quota di farmaco immutato escreta per via renale è dell'1% nelle 24 ore.

Per somministrazione orale

Assorbimento

Rytmonorm 150 mg e 300 mg compresse rivestite

Dopo un rapido inizio (circa 30 minuti), la massima concentrazione plasmatica viene raggiunta dopo 2-3 ore la somministrazione di propafenone cloridrato a rilascio immediato e l'effetto persiste per più di 8 ore. È noto che il propafenone subisce una biotrasformazione presistemica diffusa e saturabile (effetto del primo passaggio epatico CYP2D6) che conduce ad una biodisponibilità assoluta dose- e forma farmaceutica-dipendente.

Nonostante il cibo abbia aumentato la concentrazione plasmatica massima e la biodisponibilità in uno studio a dose singola, durante la somministrazione a dosi multiple di propafenone in soggetti sani, il cibo non ha modificato in modo significativo la biodisponibilità.

Rytmonorm 150 mg e 300 mg *compresse rivestite* è ben assorbito dal tratto gastrointestinale e la sua biodisponibilità è del 49%.

Rytmonorm 325 mg e 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Il massimo livello di concentrazione plasmatica viene raggiunta dopo 3-8 ore e l'effetto, grazie al rilascio prolungato del principio attivo, persiste per più di 12 ore. La caratteristica del rilascio prolungato garantisce inoltre, con due sole somministrazioni giornaliere, concentrazioni ematiche di propafenone più costanti di quelle ottenute con Rytmonorm 150 mg e 300 mg *compresse rivestite* assunto tre volte al giorno.

Rytmonorm 325 mg e 425 mg *capsule rigide a rilascio prolungato* è ben assorbito dal tratto gastrointestinale e la sua biodisponibilità è del 32%.

Distribuzione

Propafenone si distribuisce rapidamente. Il volume di distribuzione allo steady-state è da 1,9 a 3,0 L/kg. Il grado di legame di propafenone alle proteine plasmatiche è concentrazione dipendente e diminuisce dal 97,3% con 0,25 ng/mL al 91,3% con 100 ng/mL.

Biotrasformazione ed eliminazione

Esistono due tipi determinati geneticamente di metabolismo del propafenone. In oltre il 90% dei pazienti, il farmaco viene rapidamente ed estensivamente metabolizzato con un'emivita di eliminazione compresa tra le 2 e le 10 ore (metabolizzatori rapidi). Questi pazienti metabolizzano il propafenone in due metaboliti attivi: 5-idrossipropafenone che viene formato dal CYP2D6 e l'N-depropilpropafenone (norpropafenone) che viene formato sia dal CYP3A4 che dal CYP1A2. In una percentuale inferiore al 10% dei pazienti, il metabolismo del propafenone risulta più lento poiché il 5-idrossi metabolita non

viene formato affatto o viene scarsamente formato (metabolizzatori lenti). Nei pazienti in cui il metabolismo del farmaco risulta scarso l'emivita di eliminazione del propafenone cloridrato sia a rilascio immediato che a rilascio prolungato risulta compresa tra le 10 e le 32 ore.

La clearance del propafenone va da 0,67 a 0,81 L/h/kg.

Poiché il propafenone è soggetto a metabolismo epatico di primo passaggio ed ha una cinetica di tipo non lineare (esponenziale), con la formulazione a rilascio prolungato, la quota di farmaco disponibile a livello ematico risulta essere, a parità di dosaggio, inferiore a quella ottenibile dopo somministrazione di Rytmonorm 150 mg e 300 mg *compresse rivestite*.

Allo scopo di ottenere una pari esposizione, sono quindi richiesti dei dosaggi giornalieri superiori per la formulazione a rilascio prolungato rispetto alla formulazione a rilascio immediato.

Studi di bioequivalenza hanno evidenziato che 650 mg o 850 mg di Rytmonorm 325 mg e 425 mg *capsule rigide a rilascio prolungato* (corrispondenti ad una capsula a rilascio prolungato da 325 mg o da 425 mg due volte al giorno) garantiscono livelli ematici equivalenti a quelli ottenibili rispettivamente con 450 mg o 600 mg di Rytmonorm 150 mg e 300 mg *compresse rivestite*.

Linearità/non linearità

Nei metabolizzatori rapidi il ciclo di idrossilazione saturabile (CYP2D6) mostra una farmacocinetica non lineare. Nei metabolizzatori lenti la farmacocinetica del propafenone è lineare. Poiché lo stato stazionario è raggiunto in tre o quattro giorni per il propafenone a rilascio immediato (quattro o cinque giorni per il propafenone a rilascio prolungato) dopo l'assunzione del farmaco in tutti i pazienti, lo schema posologico raccomandato in caso di assunzione del propafenone cloridrato a rilascio immediato e a rilascio prolungato risulta lo stesso per tutti i pazienti.

Inter/intravariabilità dei soggetti

Con il propafenone, esiste un considerevole grado di variabilità individuale della farmacocinetica che è in larga parte dovuto all'effetto del primo passaggio epatico e ad una farmacocinetica non lineare nei pazienti con metabolismo intensivo. L'ampia variabilità dei livelli ematici richiede un'accurata titolazione del dosaggio in tutti i pazienti e un'attenzione particolare alle prove cliniche ed elettrocardiografiche di tossicità.

Popolazione anziana

L'esposizione al propafenone nei soggetti anziani con funzionalità renale normale è molto variabile, e non è significativamente diversa nei soggetti giovani sani. L'esposizione a 5-idrossipropafenone è simile, ma l'esposizione ai glucuronidi del propafenone è raddoppiata.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale, l'esposizione a propafenone e a 5-idrossipropafenone è simile a quella osservata nei controlli sani, mentre è stato osservato accumulo di metaboliti glucuronidi. Propafenone cloridrato deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza renale.

Insufficienza epatica

Propafenone mostra un aumento della biodisponibilità orale e dell'emivita in pazienti con insufficienza epatica. Il dosaggio deve essere adeguato ai pazienti affetti da insufficienza epatica.

Popolazione pediatrica

La clearance (apparente) di propafenone in neonati e bambini di età compresa tra 3 giorni e 7,5 anni varia da 0,13 a 2,98 L/h/kg dopo somministrazione endovenosa e orale, senza una chiara relazione con l'età.

Le concentrazioni allo steady-state di propafenone orale dose-normalizzato in 47 bambini di età compresa tra 1 giorno e 10,3 anni (mediana 2,2 mesi) erano del 45% più elevate nei bambini di età superiore ad 1 anno, rispetto ai soggetti con meno di un anno. Sebbene ci sia una notevole variabilità intersoggettiva, per l'aggiustamento del dosaggio, il monitoraggio dell'ECG sembra più appropriato che quello delle concentrazioni plasmatiche di propafenone.

Per somministrazione parenterale

L'inizio dell'azione avviene o durante o subito dopo l'iniezione. L'effetto raggiunge il massimo alcuni minuti dopo l'iniezione e persiste per oltre quattro ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano che l'assunzione di questo farmaco possa comportare un pericolo particolare per l'uomo secondo gli studi convenzionali condotti sulla farmacologia di sicurezza, sulla tossicità da dose ripetuta, sulla genotossicità, sul potenziale cancerogeno o sulla tossicità a carico della riproduzione.

Tossicità acuta

Le prove tossicologiche hanno dimostrato che il propafenone, nei più comuni animali di laboratorio, è ben tollerato (DL50 ratto p.o. 913 mg/kg; Mus Musculus p.o. 728 mg/kg senza sostanziali differenze fra i due sessi).

Tossicità subacuta e cronica

Gli studi di tossicità subacuta e cronica non hanno evidenziato negli animali trattati alcuna alterazione funzionale o istologica a carico degli apparati uropoietico, epatico e midollare. Non è risultato inoltre essere né mutageno, né teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Rytmonorm 150 mg e 300 mg compresse rivestite

Amido pregelificato, copovidone, crospovidone, ipromellosa, macrogol 6000, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, talco, titanio diossido.

Rytmonorm 325 mg e 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ipromellosa, magnesio stearato.

Composizione della capsula: gelatina, ossido di ferro rosso (E 172), sodio laurilsolfato, titanio diossido (E 171).

Rytmonorm 70 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Acqua per preparazioni iniettabili, glucosio.

6.2 Incompatibilità

Quando il farmaco viene somministrato per infusione a lunga durata, sono da evitare miscele con soluzioni fisiologiche saline poiché possono comparire, in determinate condizioni di temperatura e concentrazione, dei precipitati.

6.3 Periodo di validità

Rytmonorm 150 mg e 300 mg compresse rivestite

3 anni.

Rytmonorm 325 mg e 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato

3 anni.

Rytmonorm 70 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Rytmonorm 150 mg e 300 mg compresse rivestite

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Rytmonorm 325 mg e 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Conservare il medicinale a temperatura inferiore a 30°C.

Rytmonorm 70 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Conservare il medicinale a temperatura compresa tra 15°C e 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Rytmonorm 150 mg compresse rivestite

Astuccio contenente 30 compresse rivestite da 150 mg in blister di alluminio / PVC

Astuccio contenente 60 compresse rivestite da 150 mg in blister di alluminio / PVC

Rytmonorm 300 mg compresse rivestite

Astuccio contenente 30 compresse rivestite da 300 mg in blister di alluminio / PVC

Astuccio contenente 60 compresse rivestite da 300 mg in blister di alluminio / PVC

Rytmonorm 325 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Astuccio contenente 28 capsule rigide a rilascio prolungato da 325 mg in blister di PVC/PVDC/Alu

Rytmonorm 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Astuccio contenente 28 capsule rigide a rilascio prolungato da 425 mg in blister di PVC/PVDC/Alu

Rytmonorm 70 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Astuccio contenente 5 fiale (20 ml ciascuna) da 70 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C.: n. 024862017 - Rytmonorm 150 mg compresse rivestite, 30 compresse in blister di alluminio/PVC

A.I.C.: n. 024862070 - Rytmonorm 150 mg compresse rivestite, 60 compresse in blister di alluminio/PVC

A.I.C.: n. 024862029 - Rytmonorm 300 mg compresse rivestite, 30 compresse in blister di alluminio/PVC

A.I.C.: n. 024862082 - Rytmonorm 300 mg compresse rivestite, 60 compresse in blister di alluminio/PVC

A.I.C.: n. 024862094 - Rytmonorm 325 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 28 capsule in blister di PVC/PVDC/Alu

A.I.C.: n. 024862106 - Rytmonorm 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 28 capsule in blister di PVC/PVDC/Alu

A.I.C.: n. 024862031 - Rytmonorm 70 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso, 5 fiale 20 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione

Rytmonorm 150 mg compresse rivestite, 30 compresse:	15.12.1982
Rytmonorm 150 mg compresse rivestite, 60 compresse:	28.01.2000
Rytmonorm 300 mg compresse rivestite, 30 compresse:	15.12.1982
Rytmonorm 300 mg compresse rivestite, 60 compresse:	28.01.2000
Rytmonorm 325 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 28 capsule:	09.06.2006
Rytmonorm 425 mg capsule rigide a rilascio prolungato, 28 capsule:	09.06.2006
Rytmonorm 70 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso, 5 fiale:	15.12.1982

Data del rinnovo

01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco