

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rytmonorm 150 mg  
Rytmonorm 300 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rytmonorm 150 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg propafenónium-chloridu.  
Pomocná látka so známym účinkom: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10,0 mg sodíka.

Rytmonorm 300 mg: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 300 mg propafenónium-chloridu.  
Pomocná látka so známym účinkom: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20,0 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až šedobiele bikonvexné filmom obalené tablety, s vyrazeným označením „150“, resp. „300“ na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatické supraventrikulárne tachyarytmie, ktoré vyžadujú medikamentózne zásah, ako napr. A-V junkčná tachykardia, supraventrikulárna tachykardia u pacientov s WPW syndrómom alebo paroxysmálna atriálna fibrilácia.

Vážna symptomatická ventrikulárna tachyarytmia, ak je podľa posúdenia lekára život ohrozujúca.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Nastavenie na liečbu propafenónom vyžaduje u pacientov s poruchami komorového rytmu starostlivý kardiologický dohľad a má byť vykonané, len ak je dostupné kardiologické zariadenie prvej pomoci a zabezpečené monitorovanie. Počas liečby sa majú vykonať pravidelné kontrolné vyšetrenia (napr. štandardné EKG v mesačných intervaloch, resp. Holterovo monitorovanie v 3-mesačných intervaloch, záťažové EKG, ak je vhodné). Pri zhoršení jednotlivých parametrov, napr. predĺženie komplexu QRS, resp. QT intervalu o viac ako 25 % alebo PR intervalu o viac ako 50 %, resp. predĺženia QT intervalu na viac ako 500 ms alebo pri zvýšení incidencie alebo stupňa porúch rytmu sa má liečba prehodnotiť.

##### *Dospelí*

Odporúčaná denná dávka v titračnej a udržiavacej fáze u pacientov s telesnou hmotnosťou asi 70 kg je 450 až 600 mg propafenónium-chloridu, rozdelených na 2-3 denné dávky (t. j. 1 tableta Rytmonormu 150 mg 3-krát denne až 2 tablety Rytmonormu 150 mg 2-krát denne alebo polovica tablety Rytmonormu 300 mg 3-krát denne až 1 tableta Rytmonormu 300 mg 2-krát denne).

Niekedy je potrebné zvýšiť dennú dávku na 900 mg propafenónium-chloridu (t. j. 2 tablety Rytmonormu 150 mg 3-krát denne alebo 1 tableta Rytmonormu 300 mg 3-krát denne). Pri nižšej telesnej hmotnosti je potrebné dennú dávku adekvátne znížiť. Dávku je možné zvýšiť až po 3-4 dňoch liečby.

U pacientov s nálezom signifikantného rozšírenia QRS komplexu alebo 2. až 3. stupňa AV-blokády je potrebné zvážiť zníženie dávky.

Stanovenie individuálnej udržiavacej dávky má prebiehať pod kardiologickým dohľadom, zahŕňajúcim kontrolu EKG a opakovanú kontrolu tlaku krvi (titračná fáza).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov alebo pacientov s významným poškodením funkcie ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory menej ako 35 %) alebo štrukturálnym ochorením myokardu sa má liečba začať postupne a so zvýšenou opatrnosťou a dávka sa má zvyšovať len veľmi pomaly. To isté platí aj pre udržiavaciu liečbu. Akékoľvek nevyhnutné zvýšenie dávky je možné až po 5-8 dňoch liečby.

#### *Porucha funkcie pečene a obličiek*

Pri zníženej funkcii pečene a/alebo obličiek môžu terapeutické dávky viesť ku kumulácii. Aj týchto pacientov je však možné nastaviť na propafenón pri monitorovaní EKG, plazmatických hladín a klinického sledovania.

#### Spôsob podávania

Tablety Rytmonormu 150 mg a 300 mg sa majú vzhľadom na horkú chuť a mierny povrchovo anestetický účinok užiť nerozhryzené, nerozžuté, s trochou tekutiny. Dávkovanie sa stanovuje pre každého pacienta individuálne.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na propafenónium-chlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1.
- Brugadaov syndróm (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).
- Signifikantné štrukturálne ochorenie srdca ako:
  - infarkt myokardu v priebehu posledných 3 mesiacov;
  - nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca s ejekčnou frakciou ľavej komory nižšou 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. porucha metabolizmu draslíka).
- Ťažká obštrukčná choroba pľúc.
- Myasténia gravis.
- Súbežná liečba ritonavírom (pozri časť 4.5).

### **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 propafenónom a v jej priebehu vyšetrený elektrokardiograficky a klinicky, aby sa zhodnotila odpoveď na Rytmonorm a na jej základe rozhodlo o ďalšom pokračovaní liečby.

U predtým asymptomatických nosičov génov Brugadaovho syndrómu sa môže po expozícii propafenónu odhaliť Brugadaov syndróm alebo sa môžu vyprovokovať na EKG zmeny podobné

zmenám pri Brugadaovom syndróme. Po začatí liečby propafenónom sa má urobiť EKG, aby sa vylúčili zmeny, ktoré naznačujú Brugadaov syndróm.

Propafenónium-chlorid môže zmeniť dráždivosť aj citlivosť kardiostimulátora. Kardiostimulátor sa musí v priebehu liečby kontrolovať a podľa potreby preprogramovať.

Pri liečbe paroxyzmálnej atriálnej fibrilácie môže dôjsť ku konverzii atriálnej fibrilácie na atriálny flutter so sprievodnou blokádou prevodu 2:1 alebo prevodom 1:1 (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).

Podobne ako u iných antiarytmík triedy I C, aj u propafenónu môžu byť pacienti so významným štrukturálnym poškodením srdca môžu byť predisponovaní na závažné nežiaduce účinky. Preto je u týchto pacientov propafenón kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Pre svoj  $\beta$ -blokujúci účinok sa má propafenón používať s opatrnosťou u pacientov s astmou.

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

Súbežné užívanie lidokaínu a propafenónu nepreukázalo žiadne významné účinky na farmakokinetiku týchto liečiv. Avšak súbežné podávanie propafenónu a lidokaínu viedlo k zvýšenému riziku vedľajších účinkov lidokaínu na centrálny nervový systém.

Kombinovaná liečba amiodarónom a propafenónium-chloridom môže ovplyvniť vedenie a repolarizáciu a viesť k odchýlkam, ktoré majú proarytmogénny potenciál. Na základe odpovede na liečbu môže byť potrebná úprava dávkovania oboch liečiv.

Pri súbežnom používaní so SSRI, takými ako fluoxetín a paroxetín, sa môžu vyskytnúť zvýšené plazmatické hladiny propafenónu. Súbežné podávanie propafenónu a fluoxetínu zvyšuje u extenzívnych metabolizátorov  $C_{max}$  a AUC S-propafenónu o 39 % a 50 % a  $C_{max}$  a AUC R-propafenónu o 71 % a 50 %. Na dosiahnutie požadovanej odpovede na liečbu môžu postačovať nižšie dávky propafenónu.

Ak sa súbežne s propafenónom podávajú lokálne anestetiká (napr. pri implantácii kardiostimulátora, chirurgickom alebo stomatologickom zákroku) alebo iné lieky, ktoré majú inhibičný účinok na frekvenciu srdca a/alebo kontraktilitu myokardu (napr. betablokátory, tricyklické antidepresíva), môžu sa vedľajšie účinky zvýrazniť.

Súbežné podávanie propafenónium-chloridu s liečivami, ktoré sú metabolizované CYP2D6 (napr. venlafaxín), môže viesť k zvýšeným koncentráciám týchto liečiv. Zaznamenalo sa zvýšenie koncentrácií propranololu, metoprololu, desipramínu, cyklosporínu, teofylínu a digoxínu v krvi a/alebo v plazme pri súčasnom podávaní s propafenónom. Pri príznakoch predávkovania uvedenými liekmi sa má stanoviť ich plazmatická koncentrácia a primerane znížiť dávka.

Súbežné užívanie propafenónu a fenobarbitalu a/alebo rifampicínu (známe induktory CYP3A4) môže znižovať antiarytmický účinok propafenónu v dôsledku zníženia plazmatických koncentrácií propafenónu. Preto sa má pri dlhotrvajúcom súčasnom užívaní fenobarbitalu a/alebo rifampicínu monitorovať odpoveď na liečbu propafenónom.

U pacientov, ktorí užívajú propafenón súbežne s perorálnymi antikoagulantami (napr. fenprokumón, warfarín) je potrebná starostlivá kontrola parametrov zrážania krvi, pretože propafenón môže

zvyšovať plazmatické koncentrácie týchto liekov a tým predĺžiť protrombínový čas. Dávky týchto liekov sa majú podľa potreby upraviť.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa vykonali iba u dospelých. Nie je známe, či je rozsah interakcií v detskom veku podobný ako u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Neexistujú žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie u gravidných žien. Propafenón sa má používať v gravidite iba v prípade, ak je potenciálny prínos vyšší ako možné riziko pre plod.

Je známe, že propafenón prechádza u ľudí placentárnou bariérou.

Koncentrácia propafenónu v pupočnej šnúre bola podľa hlásení asi 30% v porovnaní s koncentráciou v krvi matky.

### Dojčenie

Vylučovanie propafenónu do ľudského materského mlieka sa nesledovalo v štúdiách. Obmedzené údaje naznačujú, že propafenón môže byť vylučovaný do materského mlieka. Propafenón má byť u dojčiacich matiek používaný s opatrnosťou.

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

Propafenón môže spôsobiť rozmazané videnie, závrat, únavu a posturálnu hypotenziu a tým spomaliť rýchlosť reakcie pacienta a znížiť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### *Zhrnutie bezpečnostného profilu*

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

### *Prehľadný súhrn nežiaducich účinkov*

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

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií boli zistené minimálne u jedného z 885 pacientov zaradených do 5 klinických štúdií fázy II a 2 štúdií fázy III s propafenónium-chloridom s predĺženým uvoľňovaním. Predpokladá sa výskyt nežiaducich účinkov a ich počet bude podobný tiež u propafenónium-chloridu s okamžitým uvoľňovaním.

Reakcie považované za prinajmenšom pravdepodobne súvisiace s propafenónom 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 (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (&gt; 1/100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Menej časté (&gt; 1/1000 až &lt; 1/100)</b>	<b>Neznáme (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	Záchvat Extrapiramidové symptómy Nepokoj
Poruchy oka		Rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Poruchy srdcového vedenia <sup>3</sup> Palpitácie	Sínusová bradykardia Bradykardia Tachykardia Atriálny flutter	Ventrikulárna tachykardia Arytmia <sup>4</sup>	Ventrikulárna fibrilácia Zlyhanie srdca <sup>5</sup> 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	Grganie Gastrointestinálna porucha
Poruchy pečene a žlčových ciest		Abnormálna funkcia pečene <sup>6</sup>		Hepatoceľulárne poškodenie Cholestáza Hepatitída
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			Erektálna	Znížený počet

reprodukčného systému a prsníkov			dysfunkcia	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 súvisieť s proarytmogénnymi účinkami, ktoré sa prejavujú zvýšením srdcovej frekvencie (tachykardiou) alebo fibriláciou predsiení. Niektoré z týchto arytmií môžu byť život ohrozujúce a môžu si vyžadovať resuscitáciu, aby sa zabránilo fatálnemu koncu.

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

<sup>6</sup> Tento termín zahŕňa abnormálne hodnoty pečeňových testov, ako je zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alanínaminotransferázy, zvýšená gamaglutamyltransferáza a zvýšená alkalická fosfatáza.

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

#### *Opis vybraných nežiaducich účinkov*

##### Poruchy vedenia

Najčastejšie sa prezentujú 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**

### ***Symptómy intoxikácie***

#### *Myokardiálne symptómy*

Toxické účinky propafenónu na myokard sa manifestujú ako poruchy tvorby a vedenia vzruchov, ako je predĺženie PQ intervalu a QRS komplexu, potlačenie automaticity sínusového uzla, AV blokáda, ventrikulárna tachykardia, ventrikulárny flutter a fibrilácia, zástava srdca. Zníženie kontraktility (negatívny inotropný účinok) môže spôsobiť hypotenziu, ktorá môže v ťažkých prípadoch viesť ku kardiovaskulárnemu šoku.

#### *Nemyokardiálne prejavy a symptómy*

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

Pri ťažkých intoxikáciách sa môžu vyskytnúť tonicko-klonické kŕče, parestézia, somnolencia, kóma, respiračné zlyhanie a smrť.

### ***Liečba intoxikácie***

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

Defibrilácia ako aj infúzia dopamínu a izoprenalínu boli účinné pri kontrole srdcového rytmu a krvného tlaku. Kľče je možné zvládnuť intravenóznym podaním diazepamu. Môžu byť potrebné všeobecné podporné postupy ako mechanická respiračná podpora a vonkajšia masáž srdca.

Pokusy o elimináciu pomocou hemoperfúzie majú nedostatočný účinok.

Vzhľadom na veľkú väzbu na proteíny (> 95 %) a veľký distribučný objem je hemodialýza neúčinná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiarytmiká, skupina I a III, antiarytmiká, skupina I C, ATC kód: C01BC03

Propafenónium-chlorid je antiarytmikum, ktoré stabilizuje membránu myocytov blokádou sodíkových kanálov (trieda IC podľa VaughanWilliamsa). 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): refraktérna perióda v predsieňach, AV uzle a komorách je predĺžená. Propafenón predlžuje refraktérnu periódu v alternatívnej ceste u pacientov s Wolffovým-Parkinsonovým-Whiteovým syndrómom (WPW syndróm).

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Propafenónium-chlorid je po perorálnom podaní dobre absorbovaný. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 2-3 hodinách ( $t_{max}$ ). Nízka systémová dostupnosť (cca. 50 %) je spôsobená vysokým *first-pass* efektom (intenzívna metabolizácia pri prvom prechode pečeňou). Pri opakovanom podaní stúpajú plazmatické koncentrácie a biologická dostupnosť v dôsledku saturácie metabolizmu pri prvom prechode pečeňou. Propafenónium-chlorid je primárne metabolizovaný izoenzýmom CYP2D6 cytochrómu P450.

Rovnovážny stav sa dosiahne po 3 až 4 dňoch podávania a biologická dostupnosť sa zvýši na asi 100 %.

#### Distribúcia

Rýchlosť metabolizmu sa pohybuje od extenzívnych (90 % populácie) k pomalým metabolizátorom (definované podľa schopnosti metabolizovať debrizochín). Hlavný metabolit 5-OH-propafenón má antiarytmickú účinnosť porovnateľnú s materským liečivom.

Rozsah väzby na plazmatické bielkoviny je 85-95 %, distribučný objem je 1,1-3,6 l/kg. Polčas eliminácie je od 2 do 10 hodín u extenzívnych a od 10 do 32 hodín u slabých metabolizátorov. Len asi 1 % nezmeneného propafenónu sa vylučuje obličkami. Terapeutické plazmatické koncentrácie sú v rozsahu 100-1500 ng/ml.

#### Eliminácia

Je známe, že propafenón prechádza u ľudí placentárnou bariérou a je vylučovaný aj do materského mlieka.

Vplyv na plod: v jednom prípade bola koncentrácia propafenónu v pupočníku 30 % v porovnaní s koncentráciou v krvi matky. Vylučovanie do materského mlieka: v jednom prípade sa zaznamenala koncentrácia propafenónu v materskom mlieku 4-9 % v porovnaní s koncentráciou v krvi matky.

#### Biologická dostupnosť

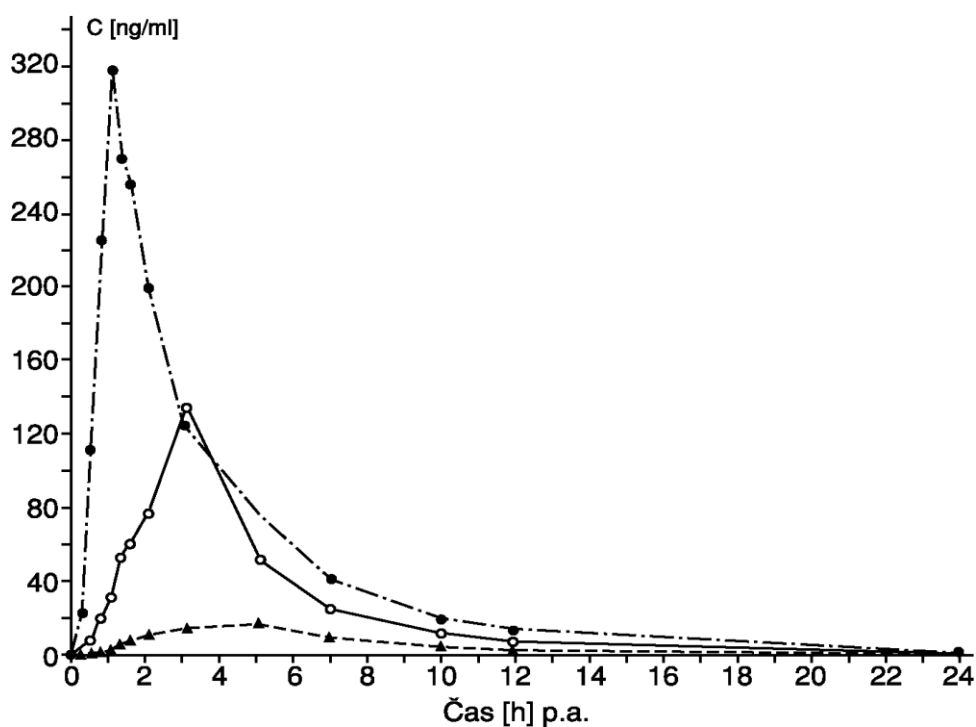
Výsledky štúdie biologickej dostupnosti Rytmonormu 150 mg filmom obalených tabliet a Rytmonormu 300 mg filmom obalených tabliet v porovnaní s roztokom 300 mg propafenónium-chloridu, ktorá sa vykonala v roku 1981 u 8 zdravých jedincov, sú uvedené v tabuľke 1. Rozdiely v relatívnej biologickej dostupnosti vyplývajú zo špecifických chemicko-fyzikálnych vlastností

a saturačnej kinetiky liečiva. Obr. 2 ukazuje priemerné plazmatické koncentrácie u pacientov, ktorí boli dlhodobo liečení dávkami v rozsahu od 2-krát 150 mg do 3-krát 300 mg.

Tabuľka 1.

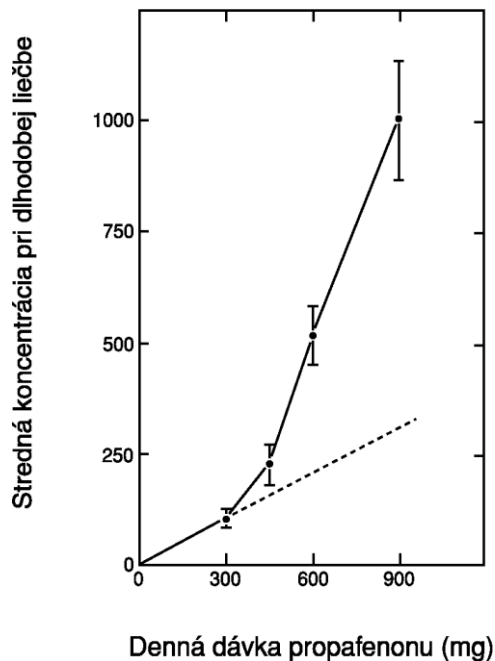
	Skúšaný liek 150 mg filmom obalená tableta	Skúšaný liek 300 mg filmom obalená tableta	Referenčný liek 300 mg roztok
Maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ )*	18,08 (ng/ml) (7,7-52,1)	87,1 (ng/ml) (14,4-425,7)	300,6 (ng/ml) (128,1-586,4)
Čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej ( $t_{max}$ )**	3,0 (h) (1,5-3,0)	3,0 (h) (1,3-3,0)	1,0 (h) (0,8-1,5)
Plocha pod krivkou koncentrácia – čas (AUC)*	87,83 (ng/ml) (29,4-221,8)	391,4 (ng/ml) (95,9-1434,9)	1001,4 (ng/ml) (447,1-1660,2)

Hodnoty sú uvedené ako geometrický priemer\* resp. medián\*\* a rozpätie ( ).



Obr. 1: Priebeh priemerných plazmatických koncentrácií (ako propafenónium-chlorid) po podaní jednej filmom obalenej tablety Rytmonormu 150 mg propafenónium-chloridu (...▲...), jednej filmom obalenej tablety Rytmonormu 300 mg (—○—) a roztoku 300 mg propafenónium-chloridu (--●--), n = 8.





Obr. 2: Vzťah medzi dennou dávkou a priemernou plazmatickou koncentráciou pri dlhodobej liečbe. Pri lineárnej kinetike by zodpovedajúce hodnoty ležali na prerušovanej krivke. Body a ich rozpätie dávajú aritmetický priemer a jeho štandardné odchýlky.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### *Subchronická a chronická toxicita*

V štúdiách subchronickej/chronickej toxicity sa po intravenóznom podaní zistilo sporadické reverzibilné poškodenie spermatogenézy u opíc (dávka od 2 mg/kg/deň), králikov (dávka od 0,5 mg/kg/deň) a psov (dávka 5 mg/kg/deň), avšak nie u potkanov. V niekoľkých prípadoch sa pozoroval reverzibilný pokles počtu spermií u mužov.

#### *Mutagenita a kancerogenita*

Mutagénne účinky propafenónu sa skúšali v mnohých *in vivo* a *in vitro* testoch na mutagénne účinky. Nezistili sa žiadne relevantné dôkazy mutagenity.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach neodhalili žiadne dôkazy tumorogénneho potenciálu propafenónu.

#### *Reprodukčná toxicita*

Štúdie embryotoxicity na potkanoch neposkytli žiadny dôkaz poškodenia spermatogenézy, avšak tento stav sa pozoroval u rôznych iných zvieracích druhov. V ojedinelých prípadoch sa pozoroval pokles počtu spermií aj u mužov. Embryofetálna toxicita sa spozorovala u králikov a potkanov, u vnímavejších druhov bola dávka, ktorá nevyvolala nežiaduce účinky 15 mg/kg/deň. Zvýšený výskyt úmrtí novonarodených mláďat sa vyskytoval v dávkach, ktoré boli toxické pre samice. Neštudovali sa potenciálne dlhodobé účinky pre- alebo postnatálnej expozície u ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### *Rytmonorm 150 mg*

mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
hypromelóza  
škrob, predželatinovaný

stearát horečnatý  
čistená voda  
makrogol 400  
makrogol 6000  
oxid titaničitý E171

*Rytmonorm 300 mg*  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
hypromelóza  
škrob, predželatinovaný  
stearát horečnatý  
čistená voda  
makrogol 400  
makrogol 6000  
oxid titaničitý E171

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Rytmonorm 150 mg: 50 filmom obalených tabliet v PVC/Al blistroch a papierovej škatuľke, písomná informácia pre používateľa.

Rytmonorm 300 mg: 50 filmom obalených tabliet v PVC/Al blistroch a papierovej škatuľke, písomná informácia pre používateľa.

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

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Rytmonorm 150 mg: 13/0133/85-CS

Rytmonorm 300 mg: 13/0347/17-S

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

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1985

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. apríla 2009

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2022