

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rytmonorm 3,5 mg/ml solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 20 ml contiene 70 mg de hidrocloreuro de propafenona.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y prevención de la taquicardia paroxística supraventricular que incluye fibrilación auricular y flutter paroxístico y taquicardia paroxística por fenómenos de reentrada que afectan al nodo auriculoventricular o vías accesorias (Síndrome de Wolf-Parkinson-White). Tratamiento y prevención de arritmias ventriculares que incluyen extrasistoles ventriculares sintomáticas y/o taquicardia ventricular no sostenida y sostenida.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

El tratamiento debe adaptarse individualmente y determinarse con monitorización electrocardiográfica y de la tensión arterial. Cuando se administren las perfusiones, se requiere una monitorización estrecha del electrocardiograma (intervalo QRS, intervalo PR e intervalo QTc) y de los parámetros circulatorios.

La dosis única es de 1 mg/kg de peso corporal. Con frecuencia puede obtenerse el efecto terapéutico deseado con una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal. En caso necesario puede aumentarse la dosis única a 2 mg/kg de peso corporal. El tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja posible mientras se mantiene al paciente bajo una observación cuidadosa y con monitorización estrecha del ECG y de la tensión arterial.

##### *Población pediátrica*

No existe experiencia en niños.

##### *Pacientes de edad avanzada*

Debe ser administrado cuidadosamente, poniendo especial atención en la evidencia clínica y electrocardiográfica de toxicidad.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de la dosis con la dosificación intravenosa en los pacientes con insuficiencia renal aunque la propafenona debe administrarse con cuidado en este tipo de pacientes (ver sección 5.2).

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Estos pacientes deben comenzar con la dosis más baja recomendada y ser monitorizados cuidadosamente. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben comenzar con la mitad de la dosis o menos que la recomendada para los pacientes con la función hepática normal. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y el ajuste de la dosis debe basarse en los síntomas clínicos (ver sección 5.2).

#### Forma de administración

Las inyecciones intravenosas deben administrarse lentamente durante un periodo de tiempo de 3 – 5 minutos y el intervalo entre inyecciones no debe ser menor de 90 a 120 minutos. En caso de observarse una prolongación del intervalo QRS o del intervalo QT corregido para la frecuencia de más del 20%, se debe suspender la administración de la inyección inmediatamente.

#### *Infusión de corta duración*

Cuando se administra hidrocloreto de propafenona en infusión de corta duración de una a tres horas, la velocidad de dosificación es de 0,5 a 1 mg/minuto.

#### *Infusión intravenosa lenta:*

Cuando se administra hidrocloreto de propafenona en infusión intravenosa lenta, por lo general es suficiente con una dosis diaria máxima de 560 mg. Debe utilizarse glucosa o fructosa (5%) para obtener la solución. No debe usarse solución fisiológica de cloruro sódico debido a la posibilidad de precipitación.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Síndrome de Brugada conocido (ver sección 4.4).
- Incidente de infarto de miocardio dentro de los últimos 3 meses.
- Enfermedad cardíaca estructural significativa como:
  - insuficiencia cardíaca congestiva no controlada donde la fracción de eyección del ventrículo izquierdo sea inferior al 35%.
  - shock cardiogénico a menos que esté causado por arritmia.
  - bradicardia sintomática grave.
  - presencia de disfunción del nódulo sinusal, defectos de la conducción auricular, bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor o bloqueo de rama o bloqueo distal en ausencia de un marcapasos artificial.
  - hipotensión severa.
    - Trastornos manifiestos del equilibrio electrolítico (por ejemplo alteraciones del metabolismo del potasio).
- Enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- Miastenia gravis
- Tratamiento concomitante con ritonavir.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Es esencial que cada paciente que reciba propafenona sea evaluado clínicamente y con un ECG antes y durante la terapia con Rytmonorm para determinar si la respuesta a la propafenona justifica el tratamiento continuado.

Tras la exposición a la propafenona puede ser desenmascarado un síndrome de Brugada o cambios en el ECG semejantes al síndrome de Brugada en los pacientes con síndrome previamente asintomáticos.

Después de iniciar el tratamiento con propafenona, debe realizarse un electrocardiograma para descartar cambios que sugieran un síndrome de Brugada.

El tratamiento con hidrocloreuro de propafenona puede afectar los umbrales de estimulación y sensado de los marcapasos artificiales. Por este motivo, los marcapasos deben monitorizarse y programarse durante el tratamiento.

Potencialmente puede existir la conversión de la fibrilación auricular paroxística a flutter auricular acompañado de bloqueo de la conducción 2:1 o con conducción AV 1:1 (ver sección 4.8).

Como sucede con otros antiarrítmicos de clase 1C, los pacientes con enfermedad cardíaca estructural significativa pueden estar predispuestos a acontecimientos adversos graves, por este motivo la propafenona está contraindicada en estos pacientes (ver sección 4.3).

Debido al efecto beta-bloqueante, debe tenerse precaución en el tratamiento de los pacientes con obstrucción de las vías aéreas, por ejemplo pacientes con asma.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Cuando se administra hidrocloreuro de propafenona con anestésicos locales (p. ej. para la implantación de un marcapasos, intervenciones quirúrgicas u odontológicas), así como con otros fármacos que tienen un efecto inhibitorio sobre la frecuencia cardíaca y/o la contractilidad del miocardio (p. ej. betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos) puede haber un potencial incremento de las reacciones adversas de propafenona.

La administración concomitante de hidrocloreuro de propafenona con fármacos metabolizados por CYP2D6 (como venlafaxina) podría conducir al aumento de los niveles de estos fármacos.

Durante el tratamiento con propafenona se han notificado aumentos en los niveles plasmáticos y/o sanguíneos de propranolol, metoprolol, desipramina, ciclosporina, teofilina y digoxina. Si se observan signos de sobredosis, deben reducirse las dosis de estos medicamentos adecuadamente.

Los fármacos que inhiben las isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4, p. ej., ketoconazol, cimetidina, quinidina y eritromicina y también el zumo de pomelo pueden producir incrementos en los niveles de propafenona. Cuando la propafenona se administra con inhibidores de estas enzimas, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y ajustar la dosis según sea preciso.

El tratamiento combinado de amiodarona e hidrocloreuro de propafenona puede afectar la conducción y la repolarización y conduce a anomalías potencialmente arritmogénicas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de ambos fármacos según su respuesta terapéutica.

Tras el uso concomitante de propafenona y lidocaína no se han observado efectos significativos sobre la farmacocinética de estos fármacos. Sin embargo, se ha notificado un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas de lidocaína en el sistema nervioso central.

El uso concomitante de propafenona con inductores de CYP3A4 como fenobarbital, rifampicina, fenitoína o carbamazepina, puede reducir la eficacia antiarrítmica de propafenona como consecuencia de una reducción en sus niveles plasmáticos. Por lo tanto, debe monitorizarse la respuesta al tratamiento con propafenona durante el tratamiento concomitante crónico con estos medicamentos.

En pacientes que reciben anticoagulantes orales de forma concomitante (p. ej. acenocumarol, warfarina) se recomienda una estrecha monitorización del estado de la coagulación, ya que el hidrocloreuro de propafenona puede aumentar los niveles plasmáticos de estos fármacos, provocando un incremento del tiempo de protrombina. Las dosis de estos medicamentos deben reducirse adecuadamente si se observan signos de sobredosis.

Cuando propafenona se utiliza de forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina y paroxetina pueden aparecer niveles plasmáticos elevados de propafenona. La administración concomitante de hidrocloreuro de propafenona y fluoxetina en metabolizadores extensos aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de S-propafenona en un 39 y 50% y la C<sub>max</sub> y el AUC de R-propafenona en un 71 y 50%. Por lo tanto, pueden ser suficientes dosis más bajas de propafenona para alcanzar la respuesta terapéutica deseada.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. Se desconoce si el alcance de las interacciones en el grupo pediátrico es similar al de los adultos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Rytmonorm sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

Se sabe que la propafenona atraviesa la barrera placentaria en los humanos. Se ha notificado que la concentración de propafenona en el cordón umbilical es alrededor del 30% de la concentración en la sangre materna.

#### Lactancia

No se ha estudiado la excreción de propafenona en la leche materna. Los datos limitados sugieren que puede excretarse en la leche materna. La propafenona debe utilizarse con precaución en madres en periodo de lactancia.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Durante el tratamiento pueden aparecer visión borrosa, mareo, fatiga e hipotensión postural que habrán de tenerse en cuenta en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes y muy frecuentes relacionadas con el tratamiento con propafenona son mareo, trastornos de la conducción cardiaca y palpitaciones.

La tabla siguiente muestra las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización con propafenona.

Las reacciones adversas clínicas que ocurrieron en al menos uno de los 885 pacientes que recibieron hidrocloreuro de propafenona de liberación sostenida en 5 estudios de Fase II y en 2 estudios de Fase III se muestran en la Tabla 1. Se espera que las reacciones adversas y las frecuencias para las formulaciones de liberación inmediata sean similares. Esta tabla incluye también las reacciones adversas de la experiencia postcomercialización con propafenona.

Las reacciones consideradas al menos posiblemente relacionadas con la propafenona se muestran según la Clasificación por Órganos y Sistemas y clasificadas por frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) y frecuencia no conocida (reacciones adversas de la experiencia postcomercialización, no puede estimarse a partir de los

datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad cuando pudo evaluarse la gravedad.

<b>Tabla 1</b>				
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuente</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>	<b>No conocida</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia	Agranulocitosis Leucopenia Granulocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad <sup>1</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Trastornos del sueño	Pesadillas	Estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Mareo <sup>2</sup>	Cefalea Disgeusia	Síncope Ataxia Parestesia	Convulsiones Síntomas extrapiramidales Inquietud
Trastornos oculares		Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardíacos	Trastornos de la conducción cardíaca <sup>3</sup> Palpitaciones	Bradicardia sinusal Bradicardia Taquicardia Flutter auricular	Taquicardia ventricular Arritmia <sup>4</sup>	Fibrilación ventricular Insuficiencia cardíaca <sup>5</sup> Frecuencia cardíaca reducida
Trastornos vasculares			Hipotensión	Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Vómitos Náuseas Diarrea Estreñimiento Sequedad de boca	Distensión abdominal Flatulencia	Arcadas Molestia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal <sup>6</sup>		Daño hepatocelular Colestasis Hepatitis Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria Prurito Rash Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Síndrome tipo lupus
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil	Recuento de espermatozoides disminuido <sup>7</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor torácico Astenia Fatiga Pirexia		

<sup>1</sup> Puede manifestarse por colestasis, discrasias sanguíneas y rash

<sup>2</sup> Excluyendo vértigo

<sup>3</sup> Incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular y bloqueo intraventricular

<sup>4</sup> La propafenona puede estar asociada con efectos proarrítmicos que se manifiestan como un aumento en la frecuencia cardíaca (taquicardia) o fibrilación ventricular. Algunas de estas arritmias pueden poner en peligro la vida y pueden requerir reanimación para prevenir un desenlace potencialmente mortal.

<sup>5</sup> Puede aparecer un agravamiento de una insuficiencia cardíaca preexistente

<sup>6</sup> Este término abarca las pruebas de la función hepática anormal, como aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamil transferasa y aumento de fosfatasa alcalina sanguínea.

<sup>7</sup> El descenso en el recuento del esperma es reversible al interrumpir la administración de propafenona.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

#### ***Síntomas de sobredosis:***

***Síntomas miocárdicos:*** Los efectos de la sobredosis de propafenona en el miocardio se manifiestan como alteraciones en la génesis y en la conducción de los estímulos cardíacos, como prolongación del intervalo PQ, ensanchamiento del complejo QRS, supresión del automatismo del nódulo sinusal, bloqueo AV, taquicardia ventricular, flutter ventricular y fibrilación ventricular. La reducción de la contractilidad (efecto inotrópico negativo) puede provocar hipotensión que, en casos graves, puede causar shock cardiovascular.

***Síntomas no cardíacos:*** puede aparecer frecuentemente cefalea, mareo, visión borrosa, parestesia, temblor, náuseas, estreñimiento y sequedad de boca. En casos extremadamente raros, se han notificado convulsiones con la sobredosis. También se ha notificado muerte.

En las intoxicaciones graves pueden aparecer crisis tónico-clónicas, parestesias, somnolencia, coma y parada respiratoria.

#### ***Tratamiento:***

Las tentativas de eliminación mediante hemoperfusión son de eficacia limitada.

La hemodiálisis no es eficaz debido a la alta unión a las proteínas (> 95%) y al gran volumen de distribución.

Además de las medidas generales de emergencia es necesaria la monitorización y corrección de los parámetros vitales del paciente (según sea necesario) en una unidad de cuidados intensivos.

- La desfibrilación así como la infusión de dopamina e isoprenalina han sido eficaces en el control del ritmo y de la tensión arterial.
- Las convulsiones han sido aliviadas con diazepam intravenoso.
- Pueden ser necesarias medidas generales de soporte como la asistencia respiratoria mecánica y el masaje cardíaco externo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiarrítmicos de clase IC, código ATC: C01BC03.

### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El hidrocloreto de propafenona es un antiarrítmico con propiedades estabilizadoras de la membrana que bloquea los canales de sodio (clase 1C de Vaughan Williams). También posee una eficacia bloqueante beta débil (clase II de Vaughan Williams). Reduce la velocidad de incremento del potencial de acción y por eso disminuye la conducción de los impulsos (efecto dromotrópico negativo). Prolonga los periodos refractarios en la aurícula, en el nódulo auriculoventricular y en los ventrículos y prolonga también los periodos refractarios de las vías accesorias en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La propafenona es una mezcla racémica de S- y R-propafenona.

### Absorción

Las concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan entre las 2 y 3 horas después de la administración del hidrocloreto de propafenona de liberación inmediata y entre las 3 y 8 horas tras la administración del hidrocloreto de propafenona de liberación sostenida. Se sabe que el hidrocloreto de propafenona sufre una biotransformación presistémica extensa y saturable (efecto hepático de primer paso a través de CYP2D6) con lo que resulta una biodisponibilidad absoluta dependiente de la dosis.

Aunque la comida incrementó la concentración máxima plasmática y la biodisponibilidad en un estudio de dosis únicas, durante la administración de dosis múltiples de propafenona a sujetos sanos, la biodisponibilidad no varió de manera significativa.

### Distribución

La propafenona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 1'9 a 3'0 L/kg. El grado de unión a proteínas plasmáticas de la propafenona es concentración-dependiente y disminuyó de 97'3% con 0'25 ng/mL a 91'3% con 100 ng/mL.

### Biotransformación y eliminación

Existen dos patrones del metabolismo de hidrocloreto de propafenona determinados genéticamente. En más del 90% de los pacientes, el fármaco es metabolizado de forma rápida y extensa con una semivida de eliminación de 2 a 10 horas (es decir, metabolizadores rápidos). Estos pacientes metabolizan el hidrocloreto de propafenona en dos metabolitos activos: 5-hidroxi-propafenona que es formado por la isozima CYP2D6 y N-depropilpropafenona (norpropafenona) que es formado por las isozimas CYP3A4 y CYP1A2. En menos del 10% de los pacientes, el metabolismo del hidrocloreto de propafenona es más lento porque no se forma el metabolito 5 hidroxilo o se produce en mínima cantidad (es decir, metabolizadores lentos). El metabolito principal, 5-hidroxi-propafenona posee un efecto antiarrítmico comparable al de la sustancia intacta. La semivida de eliminación estimada de la propafenona varía de 2 a 10 horas para los metabolizadores rápidos y de 10 a 32 horas para los metabolizadores lentos. El aclaramiento de la propafenona es de 0'67 a 0'81 L/h/kg.

Como resultado del aumento del efecto de primer paso debido a la liberación gradual de propafenona de las preparaciones de liberación prolongada, se requieren mayores dosis diarias de hidrocloreto de propafenona para la formulación de liberación sostenida en comparación con la formulación de liberación inmediata para obtener una exposición similar al hidrocloreto de propafenona.

Debido a que el estado de equilibrio se alcanza a los 3-4 días de la administración de hidrocloreto de propafenona de liberación inmediata y a los 4-5 días de la administración de hidrocloreto de propafenona de liberación sostenida, el régimen de dosificación recomendado de propafenona es el mismo

independientemente del estado metabólico (es decir, metabolizadores rápidos o lentos) de todos los pacientes.

#### Linealidad/ no-linealidad

En los metabolizadores rápidos, la vía de hidroxilación saturable (CYP2D6) produce una farmacocinética no lineal. En los metabolizadores lentos, la farmacocinética del hidrocloreto de propafenona es lineal.

#### Variabilidad inter/intra individual

Con el hidrocloreto de propafenona existe un grado considerable de variabilidad individual en la farmacocinética que se debe principalmente al efecto hepático de primer paso y a la farmacocinética no lineal en los metabolizadores rápidos. La alta variabilidad en los niveles sanguíneos significa que la dosis debe ser evaluada cuidadosamente en los pacientes, poniendo especial atención en la evidencia de toxicidad por los síntomas clínicos y el ECG.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La exposición a la propafenona en pacientes de edad avanzada con una función renal normal fue muy variable, y no significativamente diferente de los sujetos jóvenes sanos. La exposición a la 5-hidroxi-propafenona fue similar, pero la exposición al glucurónido de propafenona se duplicó.

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal, la exposición a la propafenona y a la 5-hidroxi-propafenona fue similar a la de los controles sanos, mientras que se observó una acumulación de metabolitos glucurónidos. El hidrocloreto de propafenona debe ser administrado con cuidado en pacientes con enfermedad renal.

#### *Insuficiencia hepática*

La propafenona muestra un aumento en la biodisponibilidad oral y en la vida media en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse en pacientes con enfermedad hepática.

#### *Población pediátrica*

El aclaramiento (aparente) de la propafenona en lactantes y niños de 3 días a 7'5 años de edad varió de 0'13 a 2'98 L/h/kg después de la administración intravenosa y oral, sin una clara relación con la edad. Las concentraciones en el estado estacionario con dosis orales normalizadas de propafenona en 47 niños entre 1 y 10'3 años de edad (media de 2'2 meses) fueron un 45% superiores en niños mayores de 1 año en comparación con aquellos menores de 1 año. Aunque hubo una enorme variación interindividual, la monitorización ECG parece más adecuada para el ajuste de dosis que las concentraciones plasmáticas de propafenona.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Glucosa monohidrato  
Agua para preparaciones inyectables.



## **6.2. Incompatibilidades**

No debe mezclarse con soluciones salinas fisiológicas puesto que puede precipitar en función de la temperatura y de la concentración.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30 °C

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase con 5 ampollas de 20 ml.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

58275

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Junio de 2008

Fecha de la última revalidación: Diciembre 2003

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)