

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PROPAFENONA Winthrop® 150 mg
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres PVC/AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A., BOGOTÁ D.C., COLOMBIA.
Fabricante, país:	SANOFI – AVENTIS DE COLOMBIA S.A., CALI, COLOMBIA.
Número de Registro Sanitario:	M-10-006-C01
Fecha de Inscripción:	14 de enero del 2010
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Clorhidrato de propafenona	150,00 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Profilaxis y tratamiento de todas las formas de extrasístoles ventriculares y supraventriculares.

Taquicardias y taquiarritmias ventriculares, supraventriculares.

Síndrome de WPW.

Propafenona se utiliza en el 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 Wolff-Parkinson-White), en el tratamiento y prevención de arritmias ventriculares que incluyen extrasístoles ventriculares sintomáticas y/o taquicardia ventricular no sostenida y sostenida.

Contraindicaciones:

Insuficiencia cardiaca manifiesta

Shock cardiogénico (excepto cuando su causa sea la arritmia)

Bradicardia severa.

Trastornos preexistentes de la conducción sinoauricular, auriculoventricular e intraventricular.

Síndrome del nódulo sinusal.

Enfermedades pulmonares obstructivas graves.

Trastornos manifiestos del metabolismo electrolítico

Hipotensión marcada

Hipersensibilidad a la propafenona.

Embarazo y lactancia

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Adminístrese con precaución en caso de disfunción hepática y/o renal.

Es esencial que cada paciente que reciba propafenona sea evaluado clínicamente y con un ECG antes y durante la terapia con Propafenona 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 propafenona clorhidrato puede afectar los umbrales de estimulación y detección de los marcapasos artificiales. En consecuencia, 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 1:1.

Como sucede con otros antiarrítmicos de clase 1C, los pacientes con enfermedad cardíaca estructural significativa pueden estar predispuestos a acontecimientos adversos graves, por lo tanto la propafenona está contraindicada en estos pacientes.

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.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más frecuentes y muy frecuentes relacionadas con la terapia de propafenona son mareo, trastornos de la conducción cardíaca y palpitaciones.

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Sistema orgánico	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia	Agranulocitosis Leucopenia Granulocitopenia
Trastornos del sistema				Hipersensibilidad ¹

inmunológico				
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 ²	Cefalea Disgeusia	Síncope Ataxia Parestesia	Convulsiones Síntomas extrapiramidales Inquietud
Trastornos oculares		Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardiacos	Trastornos de la conducción cardiaca ³ Palpitaciones	Bradicardia sinusal Bradicardia Taquicardia Flutter auricular	Taquicardia ventricular Arritmia ⁴	Fibrilación ventricular Insuficiencia cardiaca ⁵ Frecuencia cardiaca 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 ⁶		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 esperma disminuido ⁷
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor torácico Astenia Fatiga Pirexia		

¹ Puede manifestarse por colestasis, discrasias sanguíneas y rash

² Excluyendo vértigo

³ Incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular y bloqueo intraventricular

⁴ 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 ser amenazantes para la vida y pueden requerir reanimación para prevenir un desenlace potencialmente mortal.

⁵ Puede aparecer un agravamiento de una insuficiencia cardíaca preexistente

⁶ 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.

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

Posología y método de administración:

Las reacciones adversas más frecuentes y muy frecuentes relacionadas con la terapia de propafenona son mareo, trastornos de la conducción cardíaca y palpitaciones.

Se ordenan los efectos adversos de acuerdo a las frecuencias utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Sistema orgánico	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema			Trombocitopenia	Agranulocitosis

linfático				Leucopenia Granulocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad ¹
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 ²	Cefalea Disgeusia	Síncope Ataxia Parestesia	Convulsiones Síntomas extrapiramidales Inquietud
Trastornos oculares		Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardiacos	Trastornos de la conducción cardiaca ³ Palpitaciones	Bradicardia sinusal Bradicardia Taquicardia Flutter auricular	Taquicardia ventricular Arritmia ⁴	Fibrilación ventricular Insuficiencia cardiaca ⁵ Frecuencia cardiaca 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		Función hepática		Daño hepatocelular

hepatobiliares		anormal ⁶		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 esperma disminuido ⁷
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor torácico Astenia Fatiga Pirexia		

¹ Puede manifestarse por colestasis, discrasias sanguíneas y rash

² Excluyendo vértigo

³ Incluyendo bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular y bloqueo intraventricular

⁴ 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 ser amenazantes para la vida y pueden requerir reanimación para prevenir un desenlace potencialmente mortal.

⁵ Puede aparecer un agravamiento de una insuficiencia cardíaca preexistente

⁶ 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.

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los fármacos que inhiben los 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.

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 tratamiento combinado de amiodarona y propafenona clorhidrato 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.

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 propafenona clorhidrato y fluoxetina en metabolizadores extensos aumenta la C_{max} y el AUC de S-propafenona en un 39 y 50% y la C_{max} 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.

Cuando se administra propafenona clorhidrato 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 propafenona clorhidrato 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.

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 clorhidrato de propafenona puede aumentar los niveles plasmáticos de estos fármacos, provocando un incremento del tiempo de protrombina. Si fuera necesario, deben ajustarse las dosis de los anticoagulantes.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Propafenona no debe utilizarse durante el embarazo.

Se sabe que la propafenona atraviesa la barrera placentaria en los humanos. Se ha referido 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 clorhidrato en la leche materna. Los datos limitados sugieren que la propafenona puede excretarse en la leche materna. La propafenona no debe utilizarse en madres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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.

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 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

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.

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.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antiarrítmicos de clase IC

Código ATC: C01BC

La propafenona clorhidrato 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).

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Las concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan entre las 2 y 3 horas después de la administración de propafenona clorhidrato de liberación inmediata. Se sabe que el clorhidrato 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 y de la forma de dosificación, siendo de aproximadamente 50% cuando se administra una sola dosis. Cuando se administran dosis múltiples, la concentración plasmática y la biodisponibilidad aumentan por la saturación del metabolismo hepático de primer paso. En el estado de equilibrio la biodisponibilidad se incrementa hasta casi un 100%.

Existen dos patrones del metabolismo de clorhidrato 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. Estos pacientes metabolizan el clorhidrato 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 clorhidrato de propafenona es más lento porque no se forma el metabolito 5 hidroxí o se produce en mínima cantidad. El metabolito principal, 5-hidroxi-propafenona posee un efecto antiarrítmico comparable al de la sustancia intacta.

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

El estado de equilibrio se alcanza a los 3-4 días de la administración. Con el clorhidrato 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.

La unión a las proteínas del plasma es de 85-95% y el volumen de distribución de 1'1 a 3'6 l/kg. La semivida de eliminación estimada para el clorhidrato de propafenona de liberación inmediata oscila entre 2'8 y 11 horas para los metabolizadores rápidos y es alrededor de 17 horas para los metabolizadores lentos.

Las concentraciones plasmáticas terapéuticas oscilan entre 100 y 1500 mg/ml.

El clorhidrato de propafenona debe ser administrado con cuidado en pacientes con enfermedad renal. La dosis debe ajustarse en pacientes con enfermedad hepática.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2016.