

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CLORHIDRATO DE PROPAFENONA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	150 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante, país:</b>	LABDHI PHARMACEUTICALS, Gujarat, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-19-053-C01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	22 de julio de 2019
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Clorhidrato de propafenona	150,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Propafenona se indica para la prevención y tratamiento de arritmias ventriculares.

Propafenona también se indica para la prevención y tratamiento de taquiarritmias supraventriculares paroxísticas que incluye fibrilación/flutter auricular paroxístico y taquicardia paroxística de re-entrada que involucra el nodo AV o tractos accesorios bypass, cuando la terapia estándar no ha funcionado o está contraindicada.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Propafenona o a cualquiera de los excipientes presentes en la formulación.

Pacientes con enfermedad cardíaca estructural significativa, tales como pacientes con un incidente de infarto del miocardio dentro de los últimos 3 meses, fallo cardíaco congestivo no controlado donde el gasto ventricular izquierdo es menor de 35%, shock cardiogénico (excepto cuando es causado por arritmia), bradicardia sintomática severa, desbalance manifiesto de electrolitos (por ej. hipercalcemia u otros trastornos metabólicos del potasio), enfermedad pulmonar obstructiva severa o hipotensión severa.

Propafenona puede agravar la miastenia gravis.

Pacientes con Síndrome de Brugada conocido.

A no ser que los pacientes estén adecuadamente regulados por marcapasos, Propafenona no debe usarse en presencia de disfunción del nódulo sinusal, defectos de conducción atrial, bloqueo AV de segundo grado o mayor, bloqueo de rama o bloqueo distal en ausencia de un marcapasos artificial.

Prolongación menor del intervalo PR y defectos en la conducción intra-ventricular (duración de QRS menor del 20%) son de esperar durante el tratamiento con Propafenona y no garantiza la reducción de la dosis o la supresión del fármaco.

Debido al potencial de incremento en las concentraciones plasmáticas la administración de ritonavir y de clorhidrato de propafenona está contraindicada.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Los trastornos electrolíticos deben ser corregidos antes de iniciar el tratamiento con Propafenona.

El efecto inotrópico negativo débil de Propafenona puede asumir importancia en pacientes predispuestos a fallo cardiaco. En común con otros fármacos antiarrítmicos, Propafenona ha demostrado que altera la sensibilidad y el umbral de estimulación con marcapaso.

En pacientes con marcapasos, pueden requerirse ajustes apropiados. Hay potencial para la conversión de fibrilación atrial paroxística a flutter atrial con bloqueo de conducción 2:1 o conducción 1:1 acompañante.

Debido al efecto beta-bloqueador, debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con enfermedad obstructiva de las vías aéreas o asma.

Como con algunos agentes antiarrítmicos clase IC, los pacientes con enfermedad cardiaca estructural pueden estar predispuestos a efectos adversos graves. Por lo tanto, Propafenona está contraindicada en estos pacientes.

Existe un riesgo de efectos pro-arritmicos, como con otros antarrítmicos. Es posible el empeoramiento de arritmias ventriculares.

Puede estar enmascarado el síndrome de Brugada o pueden provocarse cambios en el electrocardiograma (ECG) semejantes a Brugada después de la exposición a propafenona en portadores del síndrome previamente asintomáticos. Después de iniciar la terapia, debe realizarse un ECG para descartar cambios que sugieran síndrome de Brugada.

Para el tratamiento de arritmias ventriculares, el paciente debe estar bajo vigilancia cardiológica incluyendo monitoreo ECG, control de la presión sanguínea y estar disponibles facilidades para un desfibrilador.

La interrupción del tratamiento debe considerarse con uno de los siguientes cambios ECG:

Prolongación del intervalo QRS o QT en más de 25%,

Prolongación del intervalo QR en más de 50%,

Prolongación del intervalo QT en más de 500 msec,

O un incremento del número o empeoramiento de las arritmias.

Es esencial que cada paciente al cual se administre clorhidrato de propafenona se evalúe electrocardiográficamente y clínicamente antes y durante la terapia, para determinar si la respuesta al clorhidrato de propafenona sustenta el tratamiento continuado.

**Efectos indeseables:**

Los efectos adversos comúnmente reportados para Propafenona incluyen: estreñimiento, disnea y disgeusia.

Otros efectos adversos incluyen: trastornos del ritmo cardiaco, muerte, flutter atrial, arritmia ventricular, fibrilación ventricular taquicardia ventricular, visión borrosa, soplo cardiaco, miastenia, diarrea bloqueo aurículoventricular de primer grado, vómito, debilidad equimosis y gusto desagradable. Ver a continuación un listado integral de efectos adversos.

Menos comunes:

Dolor en el pecho

Latidos cardiacos rápidos, irregulares o lentos

Mareos, vértigo o desmayos

Dificultad para respirar

Inflamación de los pies o de las piernas

Aumento de peso

Raros

Escalofríos

Fiebre

Dolor en las articulaciones

Temblores o agitación

Debilidad

Efectos Adversos Menores

Algunos efectos adversos por Propafenona pueden no necesitar atención médica. Según su cuerpo se acostumbre al medicamento, estos efectos adversos pueden desaparecer. Su médico puede ayudarle a prevenir o reducir estos efectos adversos, pero debe chequear con su médico si cualquiera de esos efectos adversos continúa o si está preocupado por ellos.

**Posología y modo de administración:**

Se recomienda que la terapia con Propafenone se deba iniciar en condiciones hospitalarias, por un médico experimentado en el tratamiento de arritmias. La dosis de mantenimiento debe determinarse bajo vigilancia cardiológica incluyendo monitoreo ECG y control de la presión sanguínea. Si el intervalo QRS se prolonga más de 160 msec o el intervalo PQ se prolonga más del 20%, la dosis debe reducirse o discontinuarse hasta que el ECG retorne a los límites normales.

Adultos

Inicialmente, 150 mg tres veces al día incrementando a un mínimo de intervalos de tres días hasta 300 mg dos veces al día y, si fuera necesario, hasta un máximo de 300 mg tres veces al día.

Las tabletas deben tragarse enteras y tomadas con una bebida después de la comida. Se recomienda una reducción de la dosis total diaria para pacientes por debajo de 70 kg de peso corporal.

Ancianos

No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia en esta población de pacientes, pero no puede descartarse una sensibilidad mayor en algunos individuos ancianos, por lo tanto, estos pacientes deben monitorearse cuidadosamente. El tratamiento debe iniciarse

gradualmente y con particular precaución en pequeñas dosis de incremento. Cualquier incremento en las dosis que se pudiera requerir no debe hacerse hasta después de cinco a ocho días de terapia.

#### Niños

No se encuentra disponible una forma de dosis adecuada de clorhidrato de Propafenona tabletas para niños.

#### Insuficiencia Hepática/Renal

Los pacientes que tengan insuficiencia de la función hepática o renal, pueden tener una acumulación del fármaco después de la administración de dosis terapéuticas estándares. No obstante, los pacientes con estas condiciones aún pueden titularse para clorhidrato de Propafenona bajo ECG y monitoreo del nivel en el plasma.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Puede ocurrir un incremento potencial de reacciones adversas cuando Propafenona se administra conjuntamente con anestésicos locales (ej., implantación de marcapaso o trabajos de cirugía dental) y con otros productos medicinales que tienen un efecto inhibitor en el ritmo cardíaco y/o contractilidad miocárdica (ej., beta bloqueadores, antidepresivos tricíclicos).

No se han observados efectos significativos en la farmacocinética de propafenona o de lidocaína después de su uso concomitante en pacientes. Sin embargo, el uso concomitante de clorhidrato de propafenona y lidocaína intravenosa se ha reportado que incrementa el riesgo de efectos secundarios del sistema nervioso central por la lidocaína.

Se han reportado incrementos en los niveles en plasma y/o en sangre de propranolol, metoprolol, desipramina, ciclosporina, teofilina y digoxina durante la terapia con propafenona. Las dosis de estos productos medicinales deben reducirse, según sea apropiado, si se observan signos de sobredosis.

Pueden ocurrir niveles elevados en el plasma de propafenona cuando se usa concomitantemente con ISRSs, tales como fluoxetina y paroxetina. La administración concomitante de propafenona y fluoxetina en metabolizadores extensivos incrementa la S-propafenona,  $C_{max}$  y ABC, en 39 y 50% y la R-propafenona,  $C_{max}$  y ABC, en 71 y 50%. Por lo tanto, son suficientes dosis más bajas de propafenona para alcanzar la respuesta terapéutica deseada.

Se recomienda un monitoreo estrecho del estado de coagulación en pacientes que reciben anticoagulantes orales conjuntamente (ej., acenocumarol y warfarina) ya que propafenona puede aumentar los niveles plasmáticos de estos productos medicinales resultando en un incremento del tiempo de protrombina. Las dosis de estos productos medicinales deben ajustarse si fuera necesario.

La coadministración de clorhidrato de propafenona con fármacos metabolizados por CYP2D6 (tal como venlafaxina) puede dar lugar a un incremento en los niveles de estos fármacos.

Los productos medicinales que inhiben CYP2D6, CYP1A2 y CYP 3A4 ej., ketoconazol, cimetidina, quinidina, eritromicina y jugo de toronja tienden a incrementar los niveles de Propafenona. Cuando Propafenona se administra con inhibidores de estas enzimas, los pacientes deben monitorearse estrechamente y en consecuencia ajustar la dosis.

La terapia combinada de amiodarona y clorhidrato de Propafenona puede afectar la conducción y repolarización y conducir a anomalías que tienen el potencial de ser proarrítmicas. Debe requerirse el ajuste de las dosis de ambos compuestos en base a la respuesta terapéutica.

El uso concomitante de propafenona y fenobarbital y/o rifampicina (inductores CYP3A4) puede reducir la eficacia antiarrítmica de la propafenona como resultado de una reducción en los niveles de propafenona en el plasma. Por consiguiente, la respuesta a la terapia del clorhidrato de propafenona debe monitorearse durante el tratamiento concomitante crónico con fenobarbital y/o rifampicina.

Debido al potencial de incremento de las concentraciones en el plasma, la coadministración de ritonavir y clorhidrato de propafenona está contraindicada.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

**Embarazo:**

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Propafenona debe usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se conoce que la propafenona pasa la barrera placentaria en humanos. La concentración de propafenona en el cordón umbilical se ha reportado que es aproximadamente el 30% del de la sangre materna.

**Lactancia:**

No se ha estudiado la excreción de la propafenona en la leche materna humana. Datos limitados sugieren que la propafenona puede excretarse en la leche materna humana. Propafenona debe usarse con precaución durante la lactancia materna.

**Poblaciones Especiales**

**Población pediátrica**

Los estudios de interacción solamente se han realizado en adultos. Se desconoce si el grado de interacciones es similar en el grupo en edad pediátrica con el de adultos.

### **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 una sobredosis de Propafenona en el miocardio se manifiesta como generación de impulso y trastornos de conducción como prolongación PQ, ampliación de QRS, supresión de la automaticidad del nódulo sinusal, bloqueo auriculoventricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. La reducción de contractilidad (efecto inotrópico negativo) puede causar que la hipotensión que, en los casos agudos, puede conducir a un shock cardiovascular.

**Síntomas no cardíacos:** Dolor de cabeza, mareo, visión borrosa, parestesia, temblor, náusea, estreñimiento y sequedad en la boca pueden ocurrir a menudo. En casos sumamente raros, se han reportado convulsiones con sobredosis. También ha sido reportada muerte.

En los casos agudos de envenenamiento, pueden ocurrir convulsiones tónico-clónicas, parestesia, somnolencia, coma y paro respiratorio.

**Tratamiento:**

Además de medidas de emergencia generales, los parámetros vitales del paciente deben ser monitoreados en una unidad de cuidados intensivos y rectificarse según el caso.

La cardioversión así como también la infusión de dopamina e isoproterenol han sido efectivas controlando el ritmo y la presión sanguínea. Las convulsiones se han aliviado con

diazepam intravenoso. Las medidas de soporte generales, como la asistencia respiratoria mecánica y el masaje cardíaco externo, pueden ser necesarios.

Los intentos de lograr la eliminación por medio de hemoperfusión son de eficacia limitada.

Debido a su elevada unión a la proteína (> 95%) y al gran volumen de distribución, la hemodiálisis es ineficaz.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: C01BC03 Antiarrítmicos de clase Ic

Propafenona es un agente antiarrítmico clase IC.

Efectos antiarrítmicos: Reducción de la velocidad de ascenso del potencial de acción, disminución de la excitabilidad, homogeneización de los índices de conducción, supresión de la automaticidad ectópica, disposición miocárdica aminonorada para la fibrilación.

Propafenona tiene una actividad beta-simpaticolítica moderada sin relevancia clínica.

Sin embargo, existe la posibilidad que dosis altas diarias (900 - 1200 mg) puedan desencadenar un efecto simpaticolítico (anti-adrenérgico).

En el ECG, Propafenona provoca una ligera prolongación de los intervalos P, PR y QRS mientras que el intervalo QTC, como regla, permanece sin afectación.

Propafenona no ejerce efecto desfavorable en la función ventricular izquierda, lo cual pudiera ser de relevancia clínica. Una reducción clínicamente relevante de la función ventricular izquierda se debe esperar solamente en pacientes con función ventricular deficiente pre-existente.

La insuficiencia cardíaca no tratada posiblemente se puede deteriorar dando como resultado una descompensación.

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

Propafenona es una mezcla racémica de S- y R-Propafenona.

#### **Absorción**

Después de la administración oral, propafenona se absorbe casi completamente del tracto gastrointestinal de una forma dosis-dependiente. Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan entre dos a tres horas después de la administración del clorhidrato de propafenona.

#### **Distribución**

Propafenona se distribuye rápidamente en el cuerpo. El volumen de distribución en estado estacionario es de 1.9 a 3.0 L/kg.

Los niveles terapéuticos se encuentran en el rango de 150 ng/mL to 1500 ng/mL. El grado de unión a la proteína plasmática de la propafenona es dependiente de la concentración y disminuye desde 97.3% a 0.25 µg/mL hasta 81.3% a 100 µg/mL. En el rango de concentración terapéutica, más del 95% de la propafenona se une a las proteínas plasmáticas.

#### **Biotransformación y eliminación**

Comparando la excreción urinaria acumulativa por 24 horas, fue posible calcular que 1.3% de Propafenona intravenosa (70 mg) y 0.65% oral (600 mg) se excreta sin cambio en la orina, o sea, Propafenona se metaboliza casi exclusivamente en el hígado. La vida media de eliminación estimada para propafenona está entre 2 a 10 horas para metabolizadores extensivos y entre 10 a 32 horas para metabolizadores lentos.

#### **Ancianos**

La exposición a la propafenona en pacientes ancianos con función renal normal fue muy variable y no significativamente diferente en sujetos jóvenes saludables. La exposición a 5-hidroxi-propafenona fue similar, pero la exposición a glucurónidos de Propafenona fue el doble.

#### Insuficiencia Renal

Incluso en presencia de deficiencia renal, la eliminación reducida de Propafenona no es probable, lo cual está confirmado por informes de casos y estudios cinéticos únicos en pacientes en hemodiálisis crónica. Sin embargo, se observó la acumulación de metabolitos glucurónido. Los valores de química clínica no difirieron de los de pacientes con riñones no comprometidos. Clorhidrato de propafenona debe administrarse cautelosamente en pacientes con enfermedad renal.

#### Insuficiencia hepática

Propafenona muestra una biodisponibilidad oral y una vida media aumentada en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis debe ajustarse en pacientes con enfermedad hepática.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 22 de julio de 2019.