

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **PROPAFENONE – 150**

Pr **PROPAFENONE – 300**

Comprimés pelliculés de chlorhydrate de propafénone

150 mg et 300 mg

Antiarythmique

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval (Québec)
H7L 3W9

DATE DE RÉVISION :
4 septembre 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 166802

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE	18
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES.....	23
DETAILED PHARMACOLOGY	27
TOXICOLOGY	29
RÉFÉRENCES.....	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	36

Pr **PROPAFENONE – 150**
Pr **PROPAFENONE – 300**

Comprimés pelliculés de chlorhydrate de propafénone
150 mg et 300 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	Comprimés de 150 mg et de 300 mg	<i>Voir Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) est indiqué pour :

- Le traitement et la prévention des arythmies ventriculaires avérées et menaçant le pronostic vital comme la tachycardie ventriculaire maintenue.

PROPAFENONE peut également être utilisé pour le traitement des patients présentant des arythmies ventriculaires symptomatiques avérées lorsque les symptômes sont d'une gravité suffisante pour nécessiter un traitement. Compte tenu des effets proarythmiques de PROPAFENONE, cet agent doit être réservé aux patients chez qui, selon l'avis du médecin, l'avantage du traitement dépasse clairement ses risques.

Chez les patients présentant une tachycardie ventriculaire maintenue, le traitement par PROPAFENONE doit être instauré à l'hôpital. L'instauration du traitement à l'hôpital peut également être requise pour d'autres patients, selon leur état cardiaque et la cardiopathie sous-jacente.

Les effets de PROPAFENONE chez les patients qui ont récemment eu un infarctus du myocarde n'ont pas été adéquatement étudiés, de sorte qu'il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament dans cette situation.

Aucun essai clinique contrôlé n'a prouvé que l'emploi de PROPAFENONE avait un effet favorable sur la survie ou l'incidence des décès subits.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les données provenant d'essais cliniques et de l'expérience ont démontré que l'emploi de PROPAFENONE chez les patients âgés était associé à des différences quant à l'innocuité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

PROPAFENONE n'a pas été étudié chez les enfants dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients contenus dans la préparation ou à une composante du contenant. Pour en obtenir la liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Insuffisance cardiaque congestive grave ou non maîtrisée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Choc cardiogénique.
- Troubles sino-auriculaires, auriculo-ventriculaires et intraventriculaires de la conduction de l'influx, et dysfonction du nœud sinusal (p. ex. syndrome de dysfonctionnement sinusal) en l'absence de stimulateur cardiaque artificiel.
- Bradycardie grave (moins de 50 battements/min).
- Hypotension marquée.
- Troubles bronchospastiques.
- Déséquilibres électrolytiques graves.
- Insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Chez les patients présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques, la diminution de l'incidence des décès subits n'a été démontrée avec aucun agent antiarythmique. La plupart des antiarythmiques risquent de causer des arythmies dangereuses; certains ont été associés à une incidence accrue de décès subits. À la lumière de ces renseignements, les médecins doivent attentivement étudier les risques et les avantages d'un traitement antiarythmique chez tous les patients présentant des arythmies ventriculaires.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir **TOXICOLOGIE, Mutagénicité et cardiogénicité**.

Cardiovasculaire

Mortalité

Les résultats des études CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trials*) menées auprès de patients qui avaient fait un infarctus du myocarde et présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques, ont démontré une augmentation significative du taux de mortalité et des arrêts cardiaques non mortels chez les patients traités par le flécaïnide ou l'encainide comparativement au groupe témoin apparié traité par un placebo. Pour la poursuite du projet CAST, on a eu recours à un protocole révisé comprenant seulement des groupes traités par la moricizine et un placebo. L'essai a été interrompu prématurément, car le taux de mortalité tendait à augmenter dans le groupe traité par la moricizine.

L'applicabilité de ces résultats à d'autres populations ou à d'autres antiarythmiques est incertaine mais, pour le moment, il serait prudent de tenir compte de ces résultats lorsqu'on doit prescrire un antiarythmique à des patients présentant une cardiopathie structurale.

Effets proarythmiques

PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) peut causer de nouvelles arythmies ou aggraver des arythmies existantes. Ces effets proarythmiques vont d'une augmentation de la fréquence des contractions ventriculaires prématurées (CVP) à l'apparition d'une tachycardie ventriculaire plus grave, d'une fibrillation ventriculaire ou des torsades de pointes. Il est donc essentiel que chaque patient devant recevoir du chlorhydrate de propafénone passe des examens cliniques et une électrocardiographie avant et pendant le traitement afin de déterminer si la réponse à la propafénone justifie la poursuite du traitement.

Dans l'ensemble, lors des essais cliniques sur le chlorhydrate de propafénone, 4,7 % de tous les patients ont présenté une arythmie ventriculaire nouvelle ou plus grave, possiblement caractéristique d'un épisode proarythmique [dans 0,7 % des cas, il s'agissait d'une augmentation des CVP, et dans 4,0 % d'une aggravation ou d'une nouvelle apparition d'une tachycardie ventriculaire (TV) ou d'une fibrillation ventriculaire (FV)]. Parmi les patients qui ont présenté une aggravation de la TV (4 %), 92 % avaient des antécédents de TV et (ou) de TV/FV, 71 % étaient atteints d'une coronaropathie et 68 % avaient déjà fait un infarctus du myocarde. L'incidence des proarythmies chez les patients présentant des arythmies moins graves ou bénignes, incluant les patients chez qui la fréquence des CVP a augmenté, était de 1,6 %. Bien que la plupart des épisodes proarythmiques soient survenus pendant la première semaine de traitement, on a également observé des événements plus tardifs et, d'après l'étude CAST, le risque de tels épisodes persiste pendant tout le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Mortalité**).

Insuffisance cardiaque congestive

Pendant le traitement par le chlorhydrate de propafénone oral chez les patients qui présentaient initialement une diminution de la fonction cardiaque (tE moyenne = 33,5 %), on n'a observé aucune diminution significative de la fraction d'éjection (tE). Lors des essais cliniques,

l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) *de novo* ou aggravée a été rapportée dans 3,7 % des cas; parmi eux, 0,9 % ont été considérés comme probablement ou certainement liés au chlorhydrate de propafénone. Parmi les patients atteints d'ICC probablement liée au chlorhydrate de propafénone, 80 % présentaient une insuffisance cardiaque et 85 % une coronaropathie avant le traitement. L'ICC attribuable au chlorhydrate de propafénone est apparue rarement (< 0,2 %) chez les patients qui n'avaient auparavant aucun antécédent d'ICC.

Le chlorhydrate de propafénone exerce un effet bêtabloqueur et, de manière liée à la dose, un effet inotrope négatif direct sur le myocarde. Par conséquent, il ne faut pas prescrire PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) à des patients dont l'insuffisance cardiaque congestive n'est pas maîtrisée et dont le débit ventriculaire gauche est inférieur à 35 %.

La prudence est de mise lorsqu'on administre PROPAFENONE à des patients dont la réserve cardiaque est minime ou à ceux qui reçoivent d'autres médicaments associés à un potentiel inotrope négatif.

Effets sur la conduction cardiaque

Le chlorhydrate de propafénone ralentit la conduction cardiaque, ce qui peut entraîner une prolongation, liée à la dose, de l'intervalle PR et du complexe QRS, l'apparition d'un bloc AV de premier degré ou plus, d'un bloc de branche et un retard de la conduction intraventriculaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). L'apparition de signes d'accentuation de la dépression de la conductivité cardiaque pendant le traitement par PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) exige donc de réduire la posologie ou d'interrompre le traitement sauf si la fréquence ventriculaire est adéquatement maîtrisée par un stimulateur cardiaque.

Effets sur le seuil du stimulateur cardiaque

Chez les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque permanent, il faut réévaluer les seuils existants après l'instauration ou une modification du traitement par PROPAFENONE à cause du risque d'augmentation du seuil de stimulation endocardiaque.

Hématologie

Troubles hématologiques

L'agranulocytose a rarement été signalée chez les patients prenant le chlorhydrate de propafénone. Elle apparaît généralement en quatre à six heures, et se traduit par de la fièvre, une fatigue et un malaise. L'agranulocytose touche moins de 0,1 % des patients traités par le chlorhydrate de propafénone. Il faut demander aux patients de signaler immédiatement toute fièvre, toute fatigue, tout malaise ou tout signe d'infection, surtout pendant les trois premiers mois de traitement. Il est recommandé de cesser rapidement le traitement par PROPAFENONE en cas de diminution du nombre de globules blancs ou lorsque d'autres signes et symptômes laissent entrevoir une agranulocytose/granulocytopenie. L'arrêt du traitement par le chlorhydrate de propafénone est généralement suivi de la normalisation des numérations sanguines en deux semaines.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Utilisation chez les patients présentant une dysfonction hépatique

Étant donné que le chlorhydrate de propafénone est très métabolisé par le foie, il doit être administré avec prudence aux patients atteints d'une dysfonction hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration du chlorhydrate de propafénone à ces patients entraîne une augmentation de la biodisponibilité à environ 70 % (comparativement à des valeurs comprises entre 3 et 40 % chez les patients dont la fonction hépatique est normale), une prolongation de la demi-vie, une diminution de la clairance systémique et une réduction de la liaison du médicament aux protéines sériques. Il faut donc diminuer la dose de PROPAFENONE chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Il est important de surveiller les intervalles électrocardiographiques pour vérifier si des signes d'effets pharmacologiques excessifs (voir **SURDOSAGE**) et (ou) des effets indésirables sont présents, et ce, jusqu'à ce qu'un schéma posologique personnalisé soit déterminé.

Plusieurs cas d'anomalies hépatiques associées au chlorhydrate de propafénone ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance d'autres pays. Certains cas semblaient être des lésions hépatocellulaires ou d'origine cholestatique, alors que d'autres étaient mixtes. Certains de ces rapports ont simplement été découverts après des bilans biochimiques cliniques, et d'autres à la suite de symptômes cliniques. Un sujet a quand même repris le médicament, et a obtenu des résultats cliniques positifs.

L'augmentation des taux d'enzymes hépatiques (phosphatase alcaline, transaminases sériques) (0,2 %), l'hépatite (0,03 %) et la cholestase (0,1 %) ont également été observées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés moins souvent lors des essais cliniques [< 1 %]**).

Système immunitaire

Augmentation des titres d'ANA

Lors d'études à long terme, des titres positifs d'anticorps antinucléaires (ANA) ont été rapportés chez 21 % des patients traités par le chlorhydrate de propafénone. Cependant, il est impossible de déterminer le pourcentage exact de patients dont les titres d'ANA sont devenus positifs à cause du chlorhydrate de propafénone. Les résultats des analyses de laboratoire n'ont pas été associés à des symptômes cliniques. Un cas de syndrome de type lupique a été rapporté; il s'est résolu à l'arrêt du traitement. Initialement et à des intervalles réguliers, il faut effectuer des analyses de laboratoire pour mesurer les titres d'anticorps antinucléaires. Il est recommandé aux patients ayant obtenu des résultats anormaux au test d'ANA de passer des analyses régulièrement. Si l'augmentation des titres d'ANA s'aggrave ou en présence de symptômes cliniques, il faut interrompre le traitement par PROPAFENONE.

Fonction neurologique

L'exacerbation de la myasthénie grave a été rapportée pendant le traitement par le chlorhydrate de propafénone.

Fonction rénale

Nous disposons de peu d'expérience sur la prise de chlorhydrate de propafénone par voie orale chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints de dysfonction rénale, le médicament risque de s'accumuler après l'administration de doses thérapeutiques standard. Étant donné qu'un pourcentage important de métabolites de la propafénone est excrété dans l'urine (18,5 à 38 % de la dose en 48 heures), PROPAFENONE doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale, et seulement après l'analyse du rapport risque-avantage. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit à la recherche de signes de toxicité (voir **SURDOSAGE**). Chez ces patients, la dose du traitement n'a pas été déterminée.

Fonction respiratoire

Bronchospasme non allergique (p. ex. bronchite chronique, emphysème)

En général, les patients atteints d'une maladie bronchospastique ne doivent pas recevoir PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) ni d'autres agents possédant une activité bêtabloquante (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction sexuelle/reproduction

Atteinte de la spermatogénèse

L'évaluation clinique de la spermatogénèse a été effectuée auprès de 11 sujets normaux qui ont reçu 300 mg de chlorhydrate de propafénone par voie orale deux fois par jour pendant quatre jours, posologie qui a été augmentée à 300 mg trois fois par jour pendant quatre jours additionnels. Les patients ont été suivis pendant les 128 jours consécutifs au traitement et ont fait état d'une réduction de 28 % du volume de l'échantillon de sperme après la dernière dose (jour 8), et d'une réduction de 27 % de la numération des spermatozoïdes le jour 72. Les taux d'hormone folliculostimulante (FSH) et de testostérone ont également légèrement baissé. Ni la diminution de la numération des spermatozoïdes ni la diminution du volume de l'échantillon n'a persisté après la visite durant laquelle elles ont été constatées; les deux valeurs se sont maintenues dans l'intervalle de référence normal des laboratoires. La diminution de la spermatogénèse a également été observée lors d'expériences chez l'animal. La signification de ces résultats est inconnue.

Populations particulières

Femmes enceintes

Il a été démontré que le chlorhydrate de propafénone était embryotoxique chez le rat lorsqu'il était administré à raison de 600 mg/kg (environ six fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m²) et chez le lapin à raison de 150 mg/kg (environ trois fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m²). Lors d'une étude périnatale et postnatale chez le rat, le chlorhydrate de propafénone a produit des augmentations dose-dépendantes de la mortalité maternelle et néonatale, une diminution du gain pondéral chez la mère et les petits, et une réduction du développement physiologique néonatal.

On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées menées auprès de femmes enceintes. PROPAFENONE ne doit être administré pendant la grossesse que lorsque le bienfait possible de ce traitement dépasse ses risques pour le fœtus. Nous savons que le chlorhydrate de propafénone traverse la barrière placentaire chez l'humain. La concentration de chlorhydrate de propafénone dans le cordon ombilical a été estimée à environ 30 % de celle du sang maternel.

Travail et accouchement — Nous ne savons pas si l'administration de chlorhydrate de propafénone pendant le travail ou l'accouchement a des effets indésirables immédiats ou tardifs sur le fœtus, ni s'il prolonge la durée du travail ou s'il augmente la fréquence des accouchements avec application de forceps ou d'autres interventions obstétriques.

Allaitement

La propafénone et le 5-hydroxypropafénone sont excrétés dans le lait humain. En raison des réactions indésirables graves possibles chez les nourrissons allaités, une autre méthode d'alimentation du nourrisson doit être envisagée lorsque le traitement par PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) est essentiel pour la mère.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'emploi de PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) chez les enfants n'est pas recommandé car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population.

Gériatrie (> 65 ans)

Une légère augmentation de l'incidence des étourdissements a été observée chez les patients âgés. En raison de l'augmentation possible du risque d'insuffisance hépatique ou rénale dans ce groupe d'âge, PROPAFENONE doit être utilisé avec prudence. La dose efficace peut être inférieure chez ces patients.

Sexe

L'effet de l'appartenance à un sexe sur le chlorhydrate de propafénone, administré sous forme de PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone), n'a pas été étudié.

Race

L'effet de l'appartenance à des races différentes sur le chlorhydrate de propafénone, administré sous forme de PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone), n'a pas été étudié.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Chez 2 127 patients traités par le chlorhydrate de propafénone lors d'essais cliniques contrôlés et ouverts menés en Amérique du Nord, les effets indésirables signalés le plus souvent étaient les étourdissements (12,5 %), les nausées et (ou) vomissements (10,7 %), la dysgueusie (8,8 %) et la constipation (7,2 %). Les effets indésirables jugés les plus graves étaient l'aggravation ou l'induction de l'arythmie (4,7 %), l'insuffisance cardiaque congestive (3,7 %) et la tachycardie ventriculaire (3,4 %). L'incidence de ces trois effets indésirables chez les patients qui avaient déjà des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) était de 6,9 %, 5,3 % et 5,5 %, respectivement, alors que chez les patients qui n'avaient pas de tels antécédents, cette incidence était de 3,0 %, 2,4 % et 1,8 %, respectivement. Environ 20 % des patients ont abandonné le traitement par le chlorhydrate de propafénone à cause d'effets indésirables.

Les effets indésirables étaient liés à la dose et sont survenus plus souvent pendant le premier mois de traitement.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le **tableau 1** énumère les effets indésirables dont la fréquence était supérieure à 1 % des patients.

Tableau 1. Effets indésirables observés chez plus de 1 % des patients traités par le chlorhydrate de propafénone en comprimés

	Incidence en fonction de la dose quotidienne totale (%)			Incidence globale quelle que soit la dose (%) (n = 2 127)	% de patients qui ont abandonné le traitement
	450 mg	600 mg	900 mg		
Appareil cardiovasculaire					
Dyspnée	2,2	2,3	3,6	5,3	1,6
Proarythmie	2,0	2,1	2,9	4,7	4,7
Angine	1,7	2,1	3,2	4,6	0,5
Insuffisance cardiaque congestive	0,8	2,2	2,6	3,7	1,4
Tachycardie ventriculaire	1,4	1,6	2,9	3,4	1,2
Palpitations	0,6	1,6	2,6	3,4	0,5
Bloc AV au premier degré	0,8	1,2	2,1	2,5	0,3
Syncope	0,8	1,3	1,4	2,2	0,7
Augmentation de la durée QRS	0,5	0,9	1,7	1,9	0,5
Bradycardie	0,5	0,8	1,1	1,5	0,5
CVP	0,6	0,6	1,1	1,5	0,1
Œdème	0,6	0,4	1,0	1,4	0,2
Bloc de branche	0,3	0,7	1,0	1,2	0,5
Fibrillation auriculaire	0,7	0,7	0,5	1,2	0,4
Retard de la conduction intraventriculaire	0,2	0,7	0,9	1,1	0,1
Hypotension	0,1	0,5	1,0	1,1	0,4
Système nerveux central					
Étourdissements	3,6	6,6	11,0	12,5	2,4
Céphalées	1,5	2,5	2,8	4,5	1,0
Vision trouble	0,6	2,4	3,1	3,8	0,8
Ataxie	0,3	0,6	1,5	1,6	0,2
Insomnie	0,3	1,3	0,7	1,5	0,3
Tremblement(s)	0,3	0,8	1,1	1,44	0,3
Somnolence	0,6	0,5	0,7	1,2	0,2
Système gastro-intestinal					
Nausées et (ou) vomissements	2,4	6,1	8,9	10,7	3,4
Dysgueusie	2,5	4,9	6,3	8,8	0,7
Constipation	2,0	4,1	5,3	7,2	0,5
Dyspepsie	1,3	1,7	2,5	3,4	0,9
Diarrhée	0,5	1,6	1,7	2,5	0,6
Sécheresse buccale	0,9	1,0	1,4	2,4	0,2
Anorexie	0,5	0,7	1,6	1,7	0,4
Douleur/crampes abdominales	0,8	0,9	1,1	1,7	0,4
Flatulence	0,3	0,7	0,9	1,2	0,1
Autres					
Fatigue	1,8	2,8	4,1	6,0	1,0
Éruption cutanée	0,6	1,4	1,9	2,6	0,8
Faiblesse	0,6	1,6	1,7	2,4	0,7
Douleur thoracique atypique	0,5	0,7	1,4	1,8	0,2
Anxiété	0,7	0,5	0,9	1,5	0,6
Diaphorèse	0,6	0,4	1,1	1,4	0,3
Douleurs articulaires	0,2	0,4	0,9	1,0	0,1

Effets indésirables observés moins souvent lors des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés moins souvent (< 1 %) lors des essais cliniques. Leur lien de causalité avec le chlorhydrate de propafénone ne peut être avéré.

Cardiovasculaire : Flutter auriculaire, dissociation AV, arrêt cardiaque, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, syndrome de dysfonctionnement sinusal, pause ou arrêt sinusal, tachycardie supraventriculaire, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire.

Gastro-intestinal : Gastro-entérite.

Hépatique : Plusieurs cas d'anomalies hépatiques associées au chlorhydrate de propafénone ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance d'autres pays. Certains cas semblaient être des lésions hépatocellulaires ou d'origine cholestatique, alors que d'autres étaient mixtes. Certains de ces rapports ont simplement été découverts après des bilans biochimiques cliniques, et d'autres à la suite de symptômes cliniques. Un sujet a quand même repris le médicament, et a obtenu des résultats cliniques positifs. Cholestase (0,1 %), augmentation des enzymes hépatiques (phosphatase alcaline, transaminases sériques) (0,2 %), hépatite (0,03 %).

Système immunitaire : Réactions allergiques.

Système nerveux : Rêves anormaux, trouble de la parole, anomalie de la vision, confusion, dépression, perte de mémoire, engourdissements, paresthésie, psychose/manie, crises convulsives (0,3 %), acouphènes, sensation inhabituelle de l'odorat, vertiges.

Autres : Alopécie, irritation oculaire, impuissance, augmentation de la glycémie, titres positifs d'ANA (0,7 %), crampes musculaires, faiblesse musculaire, syndrome néphritique, douleur, prurit, rougeur cutanée.

Anomalie des résultats hématologiques et biochimiques cliniques

Hématologique : Agranulocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), anémie, ecchymose, granulocytopénie, leucopénie, purpura, thrombopénie.

Effets indésirables signalés pendant la pharmacovigilance

Cardiovasculaire :	Fibrillation ventriculaire.
Gastro-intestinal :	Ictère.
Hématologique :	Augmentation du temps de saignement.
Système nerveux :	Apnée, coma.
Autres :	Hyponatrémie/sécrétion inadéquate d'ADH, lupus érythémateux aigu disséminé, douleur thoracique, urticaire, insuffisance rénale.

Certains rapports de pharmacovigilance font état d'une conversion d'une fibrillation auriculaire paroxystique en flutter auriculaire concomitant à un bloc de conduction 2:1 ou 1:1 chez certains patients. Cependant, la signification clinique de ces cas n'a pas été établie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les agents qui inhibent le CYP2D6 (ex. : quinidine), le CYP1A2 (ex. : cimétidine) et le CYP3A4 (ex. : kétoconazole, cimétidine, érythromycine et jus de pamplemousse) peuvent augmenter les taux plasmatiques de propafénone. Lorsque PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) est administré avec des inhibiteurs de ces enzymes, les patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit et leur dose doit être ajustée en conséquence.

L'administration concomitante de PROPAFENONE avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (ex. : venlafaxine) peut entraîner des taux accrus de ces médicaments et (ou) de propafénone.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Observation clinique
Digitalis	EC, T	Il a été démontré que le chlorhydrate de propafénone entraînait des augmentations liées à la dose des taux de digoxine sérique allant d'environ 35 % à 450 mg/jour jusqu'à 85 % à 900 mg/jour de chlorhydrate de propafénone, et ce, sans affecter la clairance rénale de la digoxine. Les augmentations des taux de digoxine se sont maintenues jusqu'à 16 mois pendant l'administration concomitante.	Chez les patients suivant un traitement concomitant, il faut mesurer les taux plasmatiques de digoxine, et d'ordinaire il faut diminuer la posologie de digoxine au début du traitement par le chlorhydrate de propafénone, surtout si on administre une dose relativement importante de digoxine ou si ses concentrations plasmatiques sont relativement élevées.
Bêta-agonistes	EC, T	Lors d'une étude menée chez des sujets en bonne santé, l'administration concomitante de chlorhydrate de propafénone et de propranolol a entraîné des augmentations considérables des concentrations plasmatiques de propranolol et de la $T_{1/2}$ d'élimination, sans affecter les taux plasmatiques de propafénone par rapport aux valeurs témoins. Des observations semblables ont été rapportées avec le métoprolol. La propafénone semble inhiber la voie d'hydroxylation de deux bêta-antagonistes (tout comme la quinidine inhibe le métabolisme de la propafénone). Les concentrations plasmatiques accrues de métoprolol pourraient maîtriser sa cardiosélectivité relative. Lors des essais cliniques sur le chlorhydrate de propafénone, l'incidence des effets secondaires n'a pas augmenté chez les patients qui ont reçu des bêtabloquants en concomitance.	Bien que l'intervalle thérapeutique des bêtabloquants soit étroit, une réduction de la posologie peut être nécessaire pendant leur administration concomitante avec le chlorhydrate de propafénone.
Anticoagulants	EC	Lors d'une étude menée auprès de huit sujets en bonne santé recevant le chlorhydrate de propafénone avec de la warfarine, les concentrations plasmatiques moyennes de warfarine à l'état d'équilibre ont augmenté de 39 %, en plus d'une prolongation correspondante du temps de Quick d'environ 25 %.	Il est donc recommandé de surveiller attentivement le temps de Quick et d'ajuster la dose d'anticoagulants au besoin chez les patients traités par le chlorhydrate de propafénone et des anticoagulants (ex. : warfarine, acénocoumarol) en concomitance.

Cimétidine	EC	L'administration concomitante de comprimés de chlorhydrate de propafénone et de cimétidine a entraîné une augmentation de 20 % des concentrations plasmatiques de propafénone à l'état d'équilibre en l'absence de changements détectables des paramètres électrocardiographiques au-delà de ceux mesurés avec le chlorhydrate de propafénone en monothérapie.	Par conséquent, les patients doivent être soumis à un suivi étroit et il faut ajuster la dose de chlorhydrate de propafénone au besoin.
Lidocaïne	T	L'administration concomitante de ces agents à des volontaires en bonne santé n'a pas entraîné d'effets cliniques significatifs sur la pharmacocinétique de la propafénone ou de la lidocaïne. Cependant, l'utilisation concomitante du chlorhydrate de propafénone et de la lidocaïne intraveineuse a déjà augmenté la fréquence et la gravité des effets secondaires de la lidocaïne liés au système nerveux central.	Par conséquent, l'association du chlorhydrate de propafénone et de la lidocaïne doit être administrée avec prudence.
Désipramine	C, T	L'administration concomitante du chlorhydrate de propafénone et de désipramine peut augmenter les taux de désipramine sérique.	La désipramine, un antidépresseur tricyclique, et la propafénone sont éliminées par des voies oxydatives de méthylation et d'hydroxylation par l'entremise du cytochrome P-450 hépatique.
Cyclosporine	C, T	Le traitement par le chlorhydrate de propafénone augmente les taux de cyclosporine.	
Théophylline	C, T	Le chlorhydrate de propafénone peut augmenter les concentrations de théophylline pendant le traitement concomitant, et entraîner une toxicité liée à la théophylline.	
Rifampine	T	La rifampine peut accélérer le métabolisme et diminuer les taux plasmatiques et l'efficacité antiarythmique de la propafénone.	

Ritonavir, lopinavir/ritonavir	T		En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante de 800-1 200 mg/jour de ritonavir et de chlorhydrate de propafénone est contre-indiquée. De plus, d'après les résultats d'une étude sur les interactions de la désipramine, le lopinavir/ritonavir n'inhibe pas le métabolisme médié par le CYP2D6 à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Cependant, la prudence est de mise lorsque la propafénone est administrée avec l'un des inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir.
Amiodarone	T	Le traitement associant l'amiodarone et le chlorhydrate de propafénone peut affecter la conduction et la repolarisation, et entraîner des anomalies risquant d'être proarythmiques.	Des ajustements posologiques des deux composés, selon la réponse thérapeutique, pourraient être requis.
Phénobarbital	T	Le phénobarbital est un inducteur connu du CYP3A4.	La réponse au traitement par le chlorhydrate de propafénone doit être suivie pendant l'administration concomitante de phénobarbital à long terme.
Fluoxétine, paroxétine et fluvoxamine	C, T	L'administration concomitante de chlorhydrate de propafénone et de fluoxétine chez les métaboliseurs rapides a augmenté la C _{max} de la propafénone S et l'ASC de 39 et 50 %, ainsi que la C _{max} et l'ASC de la propafénone R de 71 et 50 %. Les taux plasmatiques de propafénone peuvent augmenter lorsque le chlorhydrate de propafénone est administré avec la paroxétine.	Des doses inférieures de propafénone peuvent suffire à obtenir la réponse thérapeutique souhaitée. Chez les métaboliseurs lents, l'administration concomitante de chlorhydrate de propafénone et de fluvoxamine peut requérir une réduction de la dose de propafénone.

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante de PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) et de jus de pamplemousse peut augmenter les taux plasmatiques de propafénone. La biodisponibilité augmente si le médicament est administré avec des aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

La prudence s'impose lorsqu'on administre PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) avec des produits à base d'herbes modulant le cytochrome P450 comme le millepertuis.

Interactions médicament-mode de vie

Conduite automobile et utilisation de machines

La vision trouble, les étourdissements, la fatigue et l'hypotension orthostatique peuvent affecter le délai de réaction des patients traités et nuire à leur capacité à faire fonctionner des machines ou à conduire une voiture.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

1. La posologie de PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) doit être individualisée en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. L'utilité de surveiller les taux plasmatiques afin d'optimiser le traitement n'a pas été établie. Le schéma d'ajustement posologique recommandé peut être utilisé chez les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Dose et ajustement posologique recommandés

La posologie initiale de PROPAFENONE est de 150 mg toutes les 8 heures (450 mg/jour). On peut augmenter la posologie tous les trois à quatre jours à 300 mg toutes les 12 heures (600 mg/jour). Il peut être nécessaire d'augmenter encore la posologie jusqu'à un maximum de 300 mg toutes les huit heures (900 mg/jour).

Chez les patients présentant un élargissement du complexe QRS ($> 0,12$ seconde) ou une prolongation de l'intervalle PR ($> 0,24$ seconde), il faut diminuer la posologie de PROPAFENONE.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, il faut instaurer le traitement par PROPAFENONE à raison de 150 mg une fois par jour (150 mg/jour) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). On peut augmenter la posologie au moins à des intervalles de quatre jours jusqu'à 150 mg deux fois par jour (300 mg/jour), puis à 150 mg toutes les huit heures (450 mg/jour) et, si nécessaire, à 300 mg toutes les 12 heures (600 mg/jour).

On ne dispose pas de renseignements posologiques sur PROPAFENONE pour les patients atteints d'insuffisance rénale. PROPAFENONE doit être utilisé avec prudence chez ces patients, et uniquement après l'analyse du rapport risque-avantage. Il faut effectuer un suivi étroit de ces patients et surveiller tout signe de toxicité. Des doses inférieures peuvent être requises (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Chez les patients âgés, la dose efficace de PROPAFENONE peut être inférieure (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On ne dispose pas de renseignements sur le schéma adéquat lorsqu'on doit passer de la lidocaïne à PROPAFENONE.

Dose omise

Si le patient oublie de prendre un comprimé, il doit en prendre un autre dès qu'il s'en souvient, sauf si c'est presque le moment de prendre la dose suivante. Dans ce cas, il ne doit pas du tout prendre le comprimé oublié. Il ne doit jamais prendre le double de sa dose s'il en oublie une.

Administration

Il est recommandé de prendre PROPAFENONE avec des aliments.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné du médicament, communiquer avec le centre antipoison régional.

Les symptômes du surdosage peuvent inclure l'hypotension, la somnolence, les convulsions, la bradycardie, les troubles de la conduction, la tachycardie ventriculaire et (ou) la fibrillation ventriculaire. Le décès peut survenir.

Si la prise du médicament est récente, procédez à un lavage gastrique ou provoquez des vomissements. Des mesures d'appoint comme un respirateur automatique et un massage cardiaque peuvent être nécessaires.

La défibrillation et le recours à des stimulateurs cardiaques temporaires, de même que la perfusion d'isoprotérénol et de dopamine se sont révélés efficaces dans la maîtrise du rythme cardiaque et de la tension artérielle. Des convulsions ont été soulagées par l'administration de diazépam par voie intraveineuse.

Les mesures de détoxification comme la diurèse forcée, l'hémoperfusion et l'hémodialyse se sont révélées utiles.

Traitement

En raison de la liaison importante du médicament aux protéines (> 95 %) et de son volume de distribution important, l'hémodialyse est inefficace en cas de surdosage, et les tentatives d'élimination du médicament par hémoperfusion sont peu efficaces.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) est un antiarythmique possédant des propriétés de classe IC selon la classification électrophysiologique modifiée de Vaughan-Williams. Le chlorhydrate de propafénone exerce une action stabilisante directe sur les membranes cellulaires du myocarde. L'effet électrophysiologique du chlorhydrate de propafénone se traduit par une réduction de la vitesse de la phase ascendante (phase 0) du potentiel d'action monophasique, alors que l'automatisme spontanée de la phase 4 est déprimée. Le seuil d'excitabilité diastolique augmente et la période réfractaire efficace est plus longue. Dans les fibres de Purkinje et, dans une moindre mesure, dans les fibres du myocarde, le chlorhydrate de propafénone réduit le courant sodique entrant rapide.

En plus de son effet anesthésique local, qui est approximativement équivalent à celui de la procaine, le chlorhydrate de propafénone possède une faible activité bêtabloquante. D'après les essais cliniques utilisant une provocation par l'isoprotérénol et des épreuves d'effort, l'affinité du chlorhydrate de propafénone pour les récepteurs bêta-adrénergiques, calculée à partir des rapports des doses et des concentrations de médicament, est d'environ 1/40 de celle du propranolol. À des concentrations élevées, le chlorhydrate de propafénone inhibe par ailleurs le courant calcique lent, mais cet effet est négligeable (environ 1/100 de celle du vérapamil) et ne contribue pas à l'effet antiarythmique de ce médicament.

Pharmacodynamique

Électrophysiologie

Les études d'électrophysiologie ont démontré que le chlorhydrate de propafénone prolongeait la conduction auriculo-ventriculaire et, dans certains cas, allongeait significativement les délais de rétablissement du nœud sinusal en exerçant un effet non significatif sur la longueur du cycle sinusal. La durée de conduction nodale auriculo-ventriculaire (AV) (intervalle AH) et la durée de conduction His-Purkinje (intervalle HV) sont toutes deux plus longues. Le chlorhydrate de propafénone augmente les périodes réfractaires efficaces auriculaires, nodales AV et ventriculaires.

Le chlorhydrate de propafénone entraîne une augmentation dose-dépendante de l'intervalle PR et de la durée du complexe QRS. On a observé des augmentations non significatives de l'intervalle QT_c et un ralentissement occasionnel de la fréquence cardiaque.

Hémodynamique

Le chlorhydrate de propafénone peut exercer un effet inotrope négatif sur le myocarde. Les augmentations de la pression capillaire pulmonaire bloquée ainsi que de la résistance vasculaire générale et pulmonaire, avec légère dépression concomitante du débit cardiaque et de l'index

cardiaque, sont apparues après l'administration de PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone). Des diminutions de la fonction ventriculaire gauche ont été notées chez des patients présentant une dysfonction ventriculaire initiale.

Pharmacocinétique

Absorption

En raison de la présence ou du déficit, d'origine génétique, d'une voie métabolique (CYP2D6), les patients peuvent être classés en métaboliseurs rapides (plus de 90 % de tous les patients) ou en métaboliseurs lents du chlorhydrate de propafénone, entraînant respectivement des concentrations plasmatiques faibles ou élevées. Après l'administration orale de chlorhydrate de propafénone à des métaboliseurs rapides, le médicament est presque complètement absorbé et subit un important métabolisme hépatique de premier passage, entraînant une biodisponibilité absolue dose-dépendante comprise entre 3 et 40 %. Le pic des concentrations plasmatiques survient en trois heures. Pour les métaboliseurs rapides du chlorhydrate de propafénone, la $T_{1/2}$ d'élimination est de $5,5 \pm 2,1$ heures; chez les métaboliseurs lents, elle est de $17,2 \pm 8,0$ heures. Chez les métaboliseurs rapides, l'augmentation des concentrations plasmatiques du médicament et sa biodisponibilité sont non linéaires lorsque la posologie augmente, vraisemblablement à cause de la saturation du métabolisme de premier passage dans le foie. Cette absence de linéarité par rapport à la dose apparaît lorsque des doses uniques supérieures à 150 mg sont administrées. Une dose de 300 mg entraîne des taux plasmatiques six fois plus élevés que ceux d'une dose de 150 mg. De même, si la dose quotidienne est multipliée par 3, de 300 à 900 mg/jour, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est multipliée par 10. Chez les métaboliseurs lents, contrairement aux métaboliseurs rapides, on a observé une relation linéaire entre la dose de chlorhydrate de propafénone et la concentration plasmatique du médicament.

Chez les métaboliseurs lents, qui ne produisaient pas le métabolite actif 5-hydroxypropafénone (5-OHP), les concentrations plasmatiques de propafénone étaient plus élevées, ce qui était nécessaire pour supprimer l'arythmie. Ces concentrations plasmatiques plus élevées de propafénone peuvent entraîner un bêta-blocage manifeste sur le plan clinique.

Malgré ces différences pharmacocinétiques, les états d'équilibre sont atteints après trois ou quatre jours chez tous les patients. Les taux plasmatiques thérapeutiques de propafénone semblent être compris entre 0,5 et 2,0 $\mu\text{g/mL}$.

Métabolisme

Chez les métaboliseurs rapides, la propafénone subit un important métabolisme hépatique, et moins de 1 % du médicament est excrété sous forme inchangée. Les métabolites actifs majeurs sont le 5-hydroxypropafénone (5-OHP) qui est formé par le CYP2D6, et le N-dépropylpropafénone (NDPP) qui est formé par le CYP3A4 et le CYP1A2; les deux métabolites sont présents à des concentrations inférieures à 20 % du composé mère. Les préparations *in vitro* et les études chez l'animal ont démontré que le métabolite 5-OHP possédait une activité antiarythmique et bêtabloquante comparable à celle de la propafénone.

La propafénone se lie à 97 % aux protéines plasmatiques.

Influence des aliments

La biodisponibilité du médicament augmente lorsqu'il est administré avec des aliments.

Populations et affections particulières

Pédiatrie

La pharmacocinétique du chlorhydrate de propafénone n'a pas été évaluée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie

La pharmacocinétique du chlorhydrate de propafénone n'a pas été évaluée chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cependant, une légère augmentation de l'incidence des étourdissements a été observée chez les patients âgés. À cause du risque éventuellement accru d'insuffisance hépatique ou rénale dans ce groupe d'âge, le chlorhydrate de propafénone doit être utilisé avec prudence. La dose efficace peut être inférieure chez ces patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) à une température ambiante comprise entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption figurant sur l'étiquette.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

PROPAFENONE - 150 à 150 mg : Chaque comprimé rond, blanc, pelliculé et biconvexe, portant l'inscription « P150 » d'un côté, contient 150 mg de chlorhydrate de propafénone. Offert en flacon de 100 et 500 comprimés, et en emballage de 100 doses unitaires.

PROPAFENONE - 300 à 300 mg : Chaque comprimé rond, blanc, pelliculé, biconvexe et sécable, portant l'inscription « P300 » d'un côté, contient 300 mg de chlorhydrate de propafénone. Offert en flacon de 100 et 500 comprimés, et en emballage de 100 doses unitaires.

En plus de l'ingrédient actif, le chlorhydrate de propafénone, chaque comprimé pelliculé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, méthylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

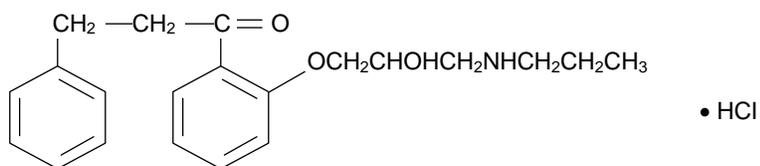
Substance

Dénomination commune : Chlorhydrate de propafénone

Nom chimique : chlorhydrate de 2'-(2-hydroxy-3-propylamino-propoxy)-3-phénylpropionophénone

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ 377,92

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de propafénone se présente sous forme de cristaux incolores ou d'une poudre cristalline blanche au goût très amer. Il est légèrement soluble dans l'eau (20 °C), dans le chloroforme et l'éthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Deux études de biodisponibilité comparatives ont été effectuées auprès de volontaires en bonne santé : l'une chez des sujets à jeun et l'autre chez des sujets qui n'étaient pas à jeun. Le taux et le degré d'absorption de la propafénone après l'administration d'une seule dose de 300 mg (un comprimé de 300 mg) de PROPAFENONE et de RYTHMOL ont été mesurés et comparés. Les résultats sont résumés ci-dessous :

Tableau 3 : Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives				
Propafénone				
(Une seule dose de 300 mg : 1 × 300 mg)				
À partir de paramètres mesurés/sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Substance testée*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance à 95 % (%)#
ASC _t (ng•h/mL)	1 325 2 679 (155)	1 255 2 641 (165)	103,5	91,2 – 117,3
ASC _{inf} (ng•h/mL)	1 372 2 871 (165)	1301 2 838 (176)	103,5	91,7 – 116,8
C _{max} (ng/mL)	269 371 (86)	252 352 (88)	104,9	91,2 – 120,6
T _{max} [§] (h)	3,31 (30)	3,20 (27)		
T _{1/2} [§] (h)	3,09 (89)	3,09 (89)		
* PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) en comprimés de 300 mg (Pro Doc Ltée)				
† Rythmol ^{MD} (chlorhydrate de propafénone) en comprimés de 300 mg (Knoll Pharma Inc.) a été acheté au Canada.				
# D'après les estimations des moindres carrés.				
§ Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques seulement (% CV).				

Tableau 4. Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparatives				
Propafénone				
(Une seule dose de 300 mg : 1 × 300 mg)				
D'après les paramètres mesurés/sujets non à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Substance testée*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 95 % (%) [#]
ASC _t (ng•h/mL)	1 494 2 204 (106)	1 394 2 112 (109)	108,1	94,7 – 123,4
ASC _{inf} (ng•h/mL)	1 539 2 274 (111)	1437 2 193 (118)	108,0	95,4 – 122,2
C _{max} (ng/mL)	340 419 (57)	321 408 (65)	106,6	91,6 – 124,1
T _{max} [§] (h)	3,12 (36)	3,23 (34)		
T _{1/2} [§] (h)	2,72 (54)	2,70 (60)		
* PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) en comprimés de 300 mg (Pro Doc Ltée)				
[†] Rythmol ^{MD} (chlorhydrate de propafénone) en comprimés de 300 mg (Knoll Pharma Inc.) a été acheté au Canada.				
[#] D'après les estimations des moindres carrés.				
[§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques seulement (% CV).				

Caractéristiques démographiques et plan des études

Tableau 5. Sommaire des caractéristiques démographiques des patients atteints d'arythmie ventriculaire grave, participant aux essais cliniques

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)
I	Évaluation à double insu, croisée, contrôlée par placebo, chez des patients atteints d'arythmie ventriculaire grave	150 mg 2 f.p.j. 150 mg 3 f.p.j. 300 mg 2 f.p.j. 300 mg 3 f.p.j. Dose par voie orale 4 semaines	64 traités
II	Évaluation à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, croisée, chez des patients atteints d'arythmie ventriculaire grave et hospitalisés	150 mg 2 f.p.j. 150 mg 3 f.p.j. 300 mg 2 f.p.j. 300 mg 3 f.p.j. Dose par voie orale 6 jours	37 traités

Légende : 2 f.p.j. = deux fois par jour; 3 f.p.j. = trois fois par jour

Résultats de l'étude

L'étude I a été conçue pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) administré à long terme à des patients atteints d'arythmie ventriculaire grave. L'étude comprenait une phase de prétraitement par placebo d'une semaine afin d'établir l'admissibilité des patients, suivie d'une phase de détermination de la dose de quatre semaines (300, 450, 600 et 900 mg/jour) afin d'établir la dose thérapeutique optimale de chlorhydrate de propafénone chez chaque patient. A suivi une phase à double insu, à répartition aléatoire et croisée comprenant deux périodes de deux semaines pendant lesquelles on a comparé le chlorhydrate de propafénone avec un placebo. Chaque période de deux semaines a été suivie d'une période sans traitement, avec placebo, d'une semaine. On a effectué des enregistrements de Holter à des intervalles hebdomadaires pendant toute l'étude; on les a ensuite analysés pour déterminer l'efficacité. Les résultats de cette étude sont résumés au **tableau 4**.

Tableau 6. Résultats sur l'efficacité de l'étude I chez des patients atteints d'arythmie ventriculaire grave

Paramètres de l'efficacité	Traitement	Période combinée à double insu							
		N	Prétraitement						
			Moyenne ± É.-T.	p^a	Moyenne ± É.-T.	Variation moyenne (médiane)	p^b	p^a	p^c
N ^{bre} moyen de BVP par heure	Propafénone	43	469,3 ± 510,8	N.S.	74,5 ± 177,2	-394,7 (-217,3)	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	Placebo	42	428,6 ± 402,0		503,5 ± 460,0	74,9 (52,8)	N.S.		
N ^{bre} moyen de BVP uniques par heure	Propafénone	43	425,5 ± 451,0	N.S.	71,6 ± 173,4	-354,0 (-210,6)	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	Placebo	42	498,8 ± 377,7		451,8 ± 395,3	53,0 (44,6)	N.S.		
N ^{bre} moyen de BVP en paires par heure	Propafénone	43	40,6 ± 85,2	N.S.	1,6 ± 4,7	-39,0 (-3,8)	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	Placebo	42	26,8 ± 54,7		45,9 ± 106,6	19,1 (0,0)	N.S.		
N ^{bre} moyen de battements TV en 24 heures	Propafénone	43	75,3 ± 221,7	N.S.	33,7 ± 216,3	-41,7 (-9,7)	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	Placebo	42	71,6 ± 204,7		139,5 ± 371,2	67,9 (0,0)	N.S.		
N ^{bre} moyen d'épisodes TV en 24 heures	Propafénone	43	22,3 ± 64,7	N.S.	1,1 ± 5,6	-21,2 (-2,9)	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	Placebo	42	22,5 ± 64,3		40,7 ± 115,4	18,2 (0,0)	N.S.		

BVP = battements ventriculaires prématurés
BVP en paires = nombre de BVP survenant en paire ou en doublets (pas le nombre de paires).
Battements TV ou battements de tachycardie ventriculaire = battements ventriculaires prématurés survenant en épisodes de trois ou plus.
Épisodes TV = 3 BVP ou plus.
N.S. = Non statistiquement significatif à un niveau de signification de 0,05.

^aValeur de p entre les traitements pour les valeurs de la période courante.
^bValeur de p pendant le traitement, pour la variation par rapport au début.
^cValeur de p entre les traitements pour la variation par rapport au début.

Le chlorhydrate de propafénone était cliniquement et statistiquement ($p < 0,01$) supérieur au placebo quant à la réduction du nombre de battements ventriculaires prématurés (total des battements ventriculaires prématurés [BVP]; BVP uniques; BVP en paires), des battements de tachycardie ventriculaire et des épisodes de tachycardie ventriculaire. En plus de l'analyse de la période combinée ci-dessus, la première période a été analysée seule (résultats non illustrés); le chlorhydrate de propafénone était significativement supérieur au placebo pour ce qui était de tous les paramètres de l'efficacité.

L'étude II a également été conçue pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration de chlorhydrate de propafénone à long terme chez des patients atteints d'arythmie ventriculaire grave. L'étude a commencé par une phase de prétraitement par placebo de deux jours durant laquelle les patients devaient présenter 60 BVP/heure ou une TV maintenue ou un phénomène R/T, etc. Les patients répondant aux critères d'admissibilité commençaient une phase de détermination de la dose de huit jours. A suivi une phase à double insu, à répartition aléatoire et croisée comprenant deux périodes de trois jours comparant le chlorhydrate de propafénone avec un placebo. Chaque période de trois jours était précédée d'une période sans traitement avec placebo de deux à trois jours. Pendant toute l'étude, on a effectué neuf enregistrements de Holter de 24 heures, pour chaque patient.

Le chlorhydrate de propafénone s'est révélé cliniquement et statistiquement ($p < 0,01$) supérieur au placebo quant à la réduction de tous les paramètres d'ectopie ventriculaire, comme cela est illustré au **tableau 5**.

Tableau 7

Résultats sur l'efficacité de l'étude II chez des patients atteints d'arythmie ventriculaire grave

Paramètres de l'efficacité	Traitement	Période combinée à double insu							
		N	Prétraitement						
			Moyenne ± É.-T.	p^a	Moyenne ± É.-T.	Variation moyenne (médiane)	p^b	p^a	p^c
N ^{bre} moyen de BVP par heure	Propafénone	19	633,2 ± 635,6	0,02 ^{d,e}	66,9 ± 81,9	-566,3 (-452,1)	< 0,01 ^d	< 0,01 ^d	< 0,01 ^d
	Placebo	19	542,7 ± 581,1		682,0 ± 789,7		139,3 (-2,4)		
N ^{bre} moyen de BVP uniques par heure	Propafénone	19	499,5 ± 433,8	< 0,01 ^{d,e}	62,5 ± 77,2	-437,0 (-438,9)	< 0,01 ^d	< 0,01 ^d	< 0,01 ^d
	Placebo	19	399,2 ± 428,4		483,9 ± 475,5		84,7 (-10,4)		
N ^{bre} moyen de BVP en paires par heure	Propafénone	19	77,9 ± 152,0	N.S. ^d	4,1 ± 13,5	-73,8 (-8,0)	< 0,01 ^d	< 0,01 ^d	< 0,01 ^d
	Placebo	19	93,3 ± 184,8		121,4 ± 250,9		28,1 (0,0)		
N ^{bre} moyen de battements TV en 24 heures	Propafénone	19	1 340,3 ± 3 851,4	N.S. ^d	7,0 ± 21,2	-1333,3 (-32,5)	< 0,01 ^d	< 0,01 ^d	< 0,01 ^d
	Placebo	19	1 204,7 ± 2 550,2		1 839,3 ± 5 257,5		634,7 (0,0)		
N ^{bre} moyen d'épisodes TV en 24 heures	Propafénone	19	317,0 ± 780,9	N.S. ^d	2,3 ± 7,0	-314,7 (-10,5)	< 0,01 ^d	< 0,01 ^d	< 0,01 ^d
	Placebo	19	343,7 ± 708,0		476,3 ± 1 301,1		132,6 (0,0)		

BVP = battements ventriculaires prématurés

BVP en paires = nombre de BVP survenant en paire ou en doublets (pas le nombre de paires).

Battements TV ou battements de tachycardie ventriculaire = battements ventriculaires prématurés survenant en épisodes de trois ou plus.

Épisodes TV = 3 BVP ou plus.

N.S. = Non statistiquement significatif à un niveau de signification de 0,05.

^aValeur de p entre les traitements pour les valeurs de la période courante.

^bValeur de p pendant le traitement, pour la variation par rapport au début.

^cValeur de p entre les traitements pour la variation par rapport au début.

^dCe test a été effectué sur des données transformées.

^eIndique une différence au sein des deux séquences de traitement, possiblement à cause de résultats incohérents pendant les périodes sous placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Électrophysiologie

L'effet antiarythmique de PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) a été démontré dans plusieurs modèles animaux différents. La fibrillation ventriculaire induite électriquement a été maîtrisée par le chlorhydrate de propafénone (2 mg/kg par voie intraveineuse) chez le cobaye et le lapin. Les arythmies provoquées par le chloroforme et l'adrénaline ont été réduites ou abolies par le chlorhydrate de propafénone chez le chat (1 mg/kg par voie intraveineuse; 2 à 10 mg/kg par voie intraveineuse) et le chien (1 mg/kg par voie intraveineuse; 10 mg/kg par voie orale), de même que les arythmies provoquées par le chlorure de calcium, le glycoside et la ligature coronarienne chez le chien (1 à 4 mg/kg par voie intraveineuse). Les arythmies provoquées par l'aconitine ont également été maîtrisées par le chlorhydrate de propafénone chez le lapin (3 mg/kg par voie intraveineuse).

La propafénone peut être classée comme agent antiarythmique avec effet stabilisateur membranaire.

Hémodynamique

Chez le chien, la force de contraction ventriculaire et la tension artérielle n'ont pas été affectées par des doses de 3 mg/kg par voie intraveineuse. Cependant, après l'administration de doses accrues, de 12 mg/kg par voie intraveineuse, ou dans des cœurs atteints de lésions sous-jacentes par ligature coronarienne, ou lorsque des bêtabloquants ont été administrés en concomitance, on a observé une chute de la tension artérielle, une réduction de la fréquence et de la contractilité cardiaques, ainsi qu'une augmentation des intervalles sur l'ECG (PR et QRS).

Autres

Des similarités structurales entre la propafénone et le propranolol ont motivé plusieurs expériences chez l'animal visant à déterminer les effets bêtabloquants possibles de la propafénone. Une action bêta₁-sympatholytique sur des préparations de cœur isolées (cobayes) et une action bêta₂-sympatholytique sur les artères coronaires et les muscles trachéaux (bovins) ont été démontrées *in vitro*. Des études *in vivo* chez le rat ont démontré que l'effet antiarythmique apparaissait avec des doses intraveineuses sept fois plus faibles que celles nécessaires pour l'effet bêtabloquant (DE₅₀ à 0,437 mg/kg et 3,25 mg/kg respectivement). Cependant, l'effet bêtabloquant *in vitro* de la propafénone est apparu au même intervalle posologique que celui de l'effet antiarythmique.

Lors des études *in vitro* sur des artères coronaires bovines, la propafénone (56,0 mg/L) a causé un effet relaxant plus faible que celui de l'étafénone, de la papavérine, de l'héxobendine, de la fendiline et de l'oxyfédrine, mais plus puissant que celui de la théophylline, de l'aminophylline et du carbocromène. Dans le muscle trachéal bovin, et dans le côlon de cobaye, la puissance de la propafénone était la même que celle de la papavérine. *In vivo*, le tonus du duodénum canin a légèrement diminué après l'administration intraveineuse de propafénone, à raison de 0,5 à 4,0 mg/kg, et avec une diminution marquée de l'amplitude du péristaltisme suivant l'administration de 1,0 à 4,0 mg/kg de propafénone.

L'activité anesthésique locale de la propafénone a été démontrée avec l'administration d'une solution de propafénone à 0,5 % dans la cornée de cobayes conscients.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 8. Valeurs de la DL₅₀ observées lors des études de toxicité aiguë

Espèce	Voie	Sexe	DL ₅₀	(Intervalle de confiance à 95 %)
Souris	orale	mâle	650	(445-888) mg/kg
		femelle	605	(434-840) mg/kg
	i.v.	mâle	29,3	(26,6-32,7) mg/kg
		femelle	31,1	(28,3-35,7) mg/kg
Rat (adulte)	orale	mâle	1 316	(978-1 729) mg/kg
		femelle	1 250	(263-5 934) mg/kg*
	i.v.	mâle	18,6	(16,8-22,0) mg/kg
		femelle	16,8	(14,4-19,4) mg/kg
Rat (juvénile)	orale	mâle	3 556	(2 731-4 885) mg/kg
		femelle	2 902	(2 090-4 484) mg/kg
	i.v.	mâle	23,0	(16,0-32,0) mg/kg
		femelle	23,1	(16,1-31,8) mg/kg

*Intervalle de confiance à 90 %

Lors d'une étude de tolérance d'une dose orale à action immédiate menée chez le chien, avec deux animaux par niveau de dose, aucun chien n'est décédé avec la dose de 350 mg/kg; un chien est mort à 500 mg/kg et deux chiens sont morts à 650 mg/kg. Dans une étude similaire chez le chat, aucun animal n'est mort à 60 mg/kg et deux chats sont morts à 100 mg/kg.

Les principaux symptômes de toxicité étaient l'ataxie, l'atténuation des réflexes et les convulsions tonico-cloniques.

Toxicité subaiguë et chronique

Les études sont résumées au **tableau 9**. Dans toutes les études, les animaux de chaque groupe ont également été divisés selon le sexe.

Tableau 9. Sommaire des études de toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Voie d'administration	Durée d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Nombre d'animaux par groupe de dose	Nombre de décès par groupe de dose	Effets toxiques
Lapin	i.v.	3 semaines	0	4	0	Dans le groupe de la dose élevée, on a observé une réduction liée à la dose du poids corporel, ainsi que des augmentations des taux de SGPT. On y a également observé une augmentation significative du poids du cœur avec dégénérescence des cellules musculaires focales. Une réduction de la spermatogenèse a été constatée à l'examen histologique de tous les groupes.
			0,3	4	0	
			0,5	4	0	
			1,0	4	0	
Rat (Wistar)	i.v.	4 semaines	0	30	0	Des modifications ont été observées dans le groupe ayant reçu la dose de 3,5 mg/kg : sédation, tremblement et diminution de la vigilance, ainsi que réduction du gain pondéral et de la consommation d'aliments et d'eau. Les analyses de laboratoire cliniques ont révélé des diminutions de la numération érythrocytaire et de l'urée sérique, ainsi que des taux de sodium et de phosphore. On a également noté des augmentations des taux de chlorure sérique.
			0,35	30	0	
			1,75	30	0	
			3,5	30	0	
Rat (Wistar)	orale (gavage)	4 semaines	0	20	0	On a observé une diminution des taux de sodium sérique chez les rats ayant reçu 300 mg/kg.
			30	20	0	
			150	20	0	
			300	20	0	

Tableau 9. Sommaire des études de toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Voie d'administration	Durée d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Nombre d'animaux par groupe de dose	Nombre de décès par groupe de dose	Effets toxiques
Rat (Wistar)	orale (sonde gastrique)	6 mois	0	30	0	En raison de la mortalité élevée, les doses intermédiaires et élevées ont été réduites après huit semaines. Le décès était précédé d'une perte de poids ou d'une réduction du gain pondéral. Les doses intermédiaires ont produit une sédation et une diminution des réflexes. La sédation, l'apathie, l'ataxie, l'altération de la coordination, la peau hérissée, les selles molles et des convulsions tonico-cloniques intermittentes sont survenues dans le groupe de la dose élevée. L'examen histopathologique a révélé une augmentation liée à la dose des cellules grasses du foie et des cylindres protéiques dans les tubules rénaux. La néphrite a été observée dans le groupe de dose élevée. On a observé une dégénérescence focale à complète des cellules épithéliales tubulaires dans les testicules, et ce, à un degré équivalent dans tous les groupes de dose.
			90	30	0	
			270 (180)	30	3	
			600 (360)	30	11	
Rat (Sprague-Dawley)	orale (gavage)	26 semaines	0	52	0	À la suite d'un taux de mortalité élevé, la dose élevée a été diminuée après six semaines. Surtout dans le groupe de dose élevée, on a observé un pelage hirsute, une sédation, de l'ataxie et une apathie. L'inhibition du gain pondérale a été constatée dans tous les groupes. Les lésions rénales inflammatoires (néphrite et néphrohydrose) causées par les précipités de propafénone dans les tubules supérieurs ont été notées chez plusieurs animaux du groupe de la dose élevée et chez un animal de la dose intermédiaire.
			90	52	0	
			180	52	14	
			500 (360)	52	27	

Tableau 9. Sommaire des études de toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Voie d'administration	Durée d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Nombre d'animaux par groupe de dose	Nombre de décès par groupe de dose	Effets toxiques
Chien (Beagle)	i.v.	4 semaines	0	6	0	Les animaux ayant reçu 5 mg/kg ont affiché une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire, une augmentation de l'agitation, de l'appréhension, de l'anxiété, ainsi qu'un pelage rude. Le tremblement, les réponses moindres et la défécation spontanée ont été observés juste après l'injection. Les tracés ECG enregistrés à la fin de l'étude ont révélé une réduction significative de la fréquence cardiaque. Les analyses de laboratoire ont révélé des baisses significatives de la LDH, de l'azote uréique sanguin, du taux de Na, de Cl et de phosphore inorganique. L'arrêt complet de la spermatogenèse a été observé à l'histopathologie.
			0,3	6	0	
			1,0	6	0	
			5,0	6	0	
Chien (Beagle)	i.v.	4 semaines	0	6	0	Le groupe ayant reçu 5 mg/kg a démontré une diminution du taux de potassium sérique.
			1,0	6	0	
			2,2	6	0	
			5,0	6	0	
Chien (Mongrel)	orale	4 semaines	0	2	0	La réduction du poids corporel et l'augmentation du poids du cœur et du foie ont été observées dans le groupe de la dose élevée.
			20	2	0	
			50	2	0	
			100	2	0	

Tableau 9. Sommaire des études de toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Voie d'administration	Durée d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Nombre d'animaux par groupe de dose	Nombre de décès par groupe de dose	Effets toxiques
Chien (Beagle)	orale	6 mois	0	6	0	Les effets suivants ont été observés dans le groupe de 120 mg/kg : sédation, tremblement intermittent, réduction du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire. Le temps de Quick a diminué. À cause d'un décès et d'une détérioration marquée de l'état des animaux restants dans le groupe sous 240 mg/kg, on a réduit la dose à 180 mg/kg à neuf semaines, et on l'a graduellement augmentée à 240 mg/kg la 13 ^e semaine. À cette dose, les animaux ont affiché une apathie, une sédation, une ataxie, des convulsions, des vomissements, une salivation, une diarrhée, une réduction du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire, une réduction du temps de Quick, une diminution des taux de LDH et une augmentation du taux d'acide urique.
			30	6	0	
			120	6	0	
			240 (180) (210) (240)	6	1	
Chien (Beagle)	orale	52 semaines	0	10	0	Les vomissements ont été observés chez les chiens ayant reçu 60 mg/kg. Les chiens ayant reçu 120 mg/kg ont présenté des vomissements, une ataxie et des tremblements avec des spasmes tonico-cloniques. L'analyse biochimique a démontré une diminution des protéines totales et des globulines. Un animal ayant reçu 60 mg/kg et trois animaux ayant reçu 120 mg/kg sont morts. La cause probable du décès était le collapsus cardiovasculaire.
			30	10	0	
			60	10	1	
			120	10	3	

Tableau 9. Sommaire des études de toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Voie d'administration	Durée d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Nombre d'animaux par groupe de dose	Nombre de décès par groupe de dose	Effets toxiques
Singe (Rhesus)	i.v.	4 semaines	0	4	0	Une diminution liée à la dose du gain de poids corporel a été signalée. Tous les animaux traités ont démontré une baisse du volume éjaculatoire et du nombre de spermatozoïdes. La mort de tous les spermatozoïdes a été observée dans le groupe de la dose élevée. Les effets suivants ont été observés à l'histopathologie : inhibition de la spermatogenèse dans le groupe sous 2,0 mg/kg et troubles plus graves de la spermatogenèse (y compris l'absence de maturation des spermatozoïdes, degré grave de noyaux atypiques avec hyperchromasie et un nombre accru de pycnoses nucléaires) dans le groupe de la dose de 5,0 mg/kg. Le nombre de spermatozoïdes s'est normalisé dans les huit semaines suivant l'étude.
			2.0	4	0	
			5.0	4	0	

Mutagénicité et carcinogénicité

Étude de mutagénicité

Le potentiel mutagène de la propafénone a été étudié dans des bactéries *in vitro* (*Salmonella*/épreuve du micrososome), ainsi que chez des hamsters chinois, des rats et des souris *in vivo*. Aucune indication d'une activité mutagène n'a été détectée lors de ces études.

Études de carcinogénicité

Le chlorhydrate de propafénone a été administré à raison de 60, 180 et 540 (360) mg/kg à des souris NMR pendant 104 semaines. Après 21 semaines, la dose maximale a été réduite à 360 mg/kg pour le reste de l'étude. Des rats Sprague-Dawley ont reçu des doses de 30, 90 et 270 mg/kg avec l'alimentation pendant 30 mois. Lors de ces études, le chlorhydrate de propafénone ne s'est pas révélé carcinogène.

Reproduction et tératologie

Fertilité et rendement reproductif général

Des rats albinos SPF (24/sexe/dose) ont reçu 0, 30, 90 et 270 mg/kg/jour de chlorhydrate de propafénone (gavage). Les mâles ont été traités pendant 70 jours avant l'accouplement, et les femelles pendant 14 jours avant l'accouplement. Les deux ont poursuivi le traitement pendant un maximum de 14 jours pendant la période d'accouplement. Le chlorhydrate de propafénone n'a pas produit d'effets indésirables sur la fertilité, mais il a augmenté le délai requis pour l'accouplement.

Des rats Wistar mâles (20/groupe) et des lapins albinos mâles (10/groupe) ont reçu du chlorhydrate de propafénone par voie orale à raison de 0 ou 150 mg/kg (rats), et de 0 ou 120 mg/kg (lapins) pendant 10 semaines (6 jours/semaine). Le dernier jour de traitement chez le rat, et après l'arrêt du traitement chez le lapin, chaque mâle a été apparié à deux femelles non traitées. On n'a pas observé d'effet sur la fertilité, le comportement d'accouplement ou la taille de la portée chez ces espèces.

Études de tératologie

Des rats femelles Wistar (20/groupe) ont reçu du chlorhydrate de propafénone (gavage) à raison de 0, 90, 270 ou 600 mg/kg du 5^e au 15^e jour de grossesse. On n'a pas observé de signes de tératogénicité quelle que soit la dose. Un effet embryotoxique (c.-à-d. augmentation des taux de résorption et diminution du poids des fœtus) a été détecté avec la dose maximale. Cette dose était déjà toxique pour les mères, comme l'a démontré la diminution du gain pondéral.

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande, gravides, ont reçu du chlorhydrate de propafénone par voie orale (gavage) à raison de 0, 15, 30 ou 150 mg/kg/jour du 6^e au 18^e jour de grossesse. Les fœtus des groupes de doses intermédiaire et élevée ont démontré des variations (retard d'ossification du crâne, des vertèbres du coccyx et de l'extrémité phalangienne). Le nombre de

résorptions et de fœtus morts a augmenté dans le groupe de dose élevée. Cette dose a été toxique pour la mère, comme l'a démontré la diminution du gain pondéral et l'augmentation du taux de mortalité.

Spermatogenèse

L'administration intraveineuse de chlorhydrate de propafénone à raison de 0,3, de 0,5 et de 1,0 mg/kg pendant trois semaines à des lapins NZ (deux par dose) a entraîné des diminutions de la spermatogenèse. La dose de 1,0 mg/kg a produit une dégénérescence de l'épithélium spermatogénique dans les testicules de ces animaux.

D'autres études sur la spermatogenèse ont été effectuées chez le singe, le chien et le lapin. Après l'administration intraveineuse de 2 et 5 mg/kg de chlorhydrate de propafénone par jour à des singes pendant quatre semaines, on a observé une diminution de la spermatogenèse, laquelle était toutefois réversible huit semaines après l'arrêt d'administration du chlorhydrate de propafénone. Des modifications mineures de la spermatogenèse (oligospermie) ont été observées chez les chiens qui ont reçu 5 mg/kg de médicament par voie intraveineuse pendant quatre semaines, et chez les lapins qui en ont reçu 3,5 et 5 mg/kg par voie intraveineuse pendant six jours. Le phénomène était réversible quatre semaines après l'arrêt d'administration du chlorhydrate de propafénone. Aucune lésion du parenchyme des testicules n'est apparue, et les examens par microscopie électronique n'ont démontré aucun changement de l'épithélium spermatogénique des lapins.

RÉFÉRENCES

1. Baker BJ, Dinh H, Kroskey D, de Soyza N, Murphy ML, Franciosa JA. Effect of Propafenone on Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 1984; 54(9): 20D-22D.
2. Brodsky MA, Allen BJ, Abata D, Henry WL. Propafenone Therapy for Ventricular Tachycardia in the Setting of Congestive Heart Failure. *Am Heart J* 1985; 110(4) :794-799.
3. Chilson DA, Heger JJ, Zipes DP, Browne KF, Prystowsky EN. Electrophysiologic Effects and Clinical Efficacy of Oral Propafenone Therapy in Patients with Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5(6): 1407-1413.
4. Connolly SJ, Kates RE, Lebsack CS, Harrison DC, Winkle RA. Clinical Pharmacology of Propafenone. *Circulation* 1983; 68(3): 589-596.
5. Connolly SJ, Lebsack CS, Winkle RA, Harrison DC, Kates RE. Propafenone Disposition Kinetics in Cardiac Arrhythmia. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 163-168.
6. De Soyza N, Terry L, Murphy ML, Thompson CH, Doherty JE, Sakhaii M, Dinh H. Effect of Propafenone in Patients with Stable Ventricular Arrhythmias. *Am Heart J* 1984; 108(2): 285-289.
7. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
8. Hill MR, Gotz VP, Harman E, McLeod I, Hendeles L. Evaluation of the Asthmogenicity of Propafenone, a New Antiarrhythmic Drug. *Chest* 1986;90(5):698-702.
9. Hodges M. Role of propafenone in the treatment of ventricular premature beats. *J Electrophysiol* 1987; 1: 536-542.
10. Lee JT, Koremer HK, Silberstein DJ, et al. The role of genetically determined polymorphic drug metabolism in the beta-blockade produced by propafenone. *N Eng J Med* 1990; 322: 1764-1768.
11. Naccarella F, Bracchetti D, Palmieri M, Cantelli I, Bertaccini P, Ambrosioni E. Comparison of Propafenone and Disopyramide for Treatment of Chronic Ventricular Arrhythmias: Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Crossover Study. *Am Heart J* 1985; 109(4): 833-840.
12. Podrid PJ, Lown B. Propafenone: A New Agent for Ventricular Arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(1): 117-125.

13. Podrid PJ, Lampert S, Graboys B, Blatt CM, Lown B. Aggravation of Arrhythmia by Antiarrhythmic Drugs - Incidence and Predictors. *Am J Cardiol* 1987; 59: 38E-44E.
14. Rabkin SW, Rotem CE, Boroomand-Rashti K, Bar-Shlomo B. Propafenone for the Treatment of Severe Ventricular Arrhythmias. *Can Med Assoc J* 1984; 131: 601-603.
15. Salerno DM, Granrud G, Sharkey P, Asinger R, Hodges M. A Controlled Trial of Propafenone for Treatment of Frequent and Repetitive Ventricular Premature Complexes. *Am J Cardiol* 1984; 53(1): 77-83.
16. Shen EN. Propafenone: a promising new antiarrhythmic agent. *Chest* 1990; 98: 434-441.
17. Shen EN, Sung RJ, Morady F, Schwartz AB, Scheinman MM, DiCarlo L, Shapiro W. Electrophysiologic and Hemodynamic Effects of Intravenous Propafenone in Patients with Recurrent Ventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3(5): 1291-1297.
18. United States Food and Drug Administration. Review and evaluation of pharmacology and toxicology data of NDA 19-151 (original summary). Rythmonorm (chlorhydrate de propafénone). Le 26 octobre 1983; 1-23.
19. Monographie de produit, RYTHMOL[®] (chlorhydrate de propafénone) en comprimés pelliculés de 150 et 300 mg, Laboratoires Abbott Limitée (version anglaise). Date de révision : 6 août 2009.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS
AUX CONSOMMATEURS**

Pr PROPAFENONE

Comprimés de chlorhydrate de propafénone

La présente notice constitue la troisième partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de PROPAFENONE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PROPAFENONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

PROPAFENONE est utilisé pour maîtriser certains types de battements cardiaques irréguliers (arythmie).

Effets de ce médicament :

PROPAFENONE est un agent régulateur de la fréquence cardiaque. Il agit sur le métabolisme des muscles du cœur en bloquant certains battements cardiaques irréguliers. Il agit également comme anesthésique local, il bloque le courant sodique et ralentit le potentiel des muscles du cœur à réagir rapidement.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

PROPAFENONE ne doit pas être utilisé si :

1. vous êtes allergique à l'une de ses composantes, y compris les ingrédients actifs et les ingrédients non actifs;
2. vous êtes atteint de certaines maladies graves du cœur;
3. vous faites de l'insuffisance cardiaque grave;
4. vous avez certaines affections respiratoires.

Quel est l'ingrédient médicinaux ?

Le chlorhydrate de propafénone.

Ingrédients non médicinaux importants :

Chaque comprimé pelliculé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl-méthylcellulose, méthylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Formes posologiques :

PROPAFENONE est offert en comprimés pelliculés aux dosages suivants : 150 mg et 300 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- PROPAFENONE n'est destiné qu'aux patients présentant des fréquences cardiaques irrégulières mettant leur vie en danger (arythmies). La plupart des médicaments antiarythmiques risquent de causer des arythmies dangereuses; certains ont été associés à l'augmentation de la fréquence des décès subits. Votre médecin vous parlera des risques et des avantages du traitement antiarythmique.

AVANT de prendre PROPAFENONE, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou planifiez de le devenir, ou vous allaitez;
- vous êtes atteint d'une maladie du cœur;
- vous avez des numérations sanguines anormales;
- vous présentez une anomalie de la fonction hépatique;
- vous êtes atteint d'une maladie neuromusculaire (ex. : myasthénie grave);
- vous êtes atteint d'une maladie rénale;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients;
- vous effectuez des tâches qui nécessitent une attention particulière (par exemple la conduite automobile ou le fonctionnement de machines dangereuses), car la vision trouble, les étourdissements, la fatigue et l'hypotension sont des effets secondaires souvent associés à l'administration de PROPAFENONE.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les agents qui peuvent interagir avec PROPAFENONE incluent :

- les bêtabloquants (ex. : propranolol, métoprolol);
- la digoxine, la venlafaxine, la rifampine, la cimétidine, la quinidine, le kétoconazole, l'érythromycine, l'amiodarone, le phéno-barbital;
- les anticoagulants (ex. : warfarine);
- certains anesthésiques locaux (ex. : lidocaïne);
- certains antidépresseurs tricycliques (ex. : désipramine) et d'autres antidépresseurs (ex. : fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine);
- certains médicaments qui agissent sur le système immunitaire (ex. : cyclosporine);
- certains antiviraux contre le VIH (ex. : ritonavir, lopinavir/ritonavir);
- le jus de pamplemousse.

UTILISATION ADÉQUATE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

La posologie doit être personnalisée. La posologie habituelle de PROPAFENONE chez l'adulte est de 150 mg toutes les huit heures, mais votre médecin doit déterminer une posologie personnalisée différente.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en souvenez, sauf s'il est presque temps de prendre votre dose suivante. Dans ce cas, ne prenez pas du tout le comprimé oublié.

Ne prenez jamais deux doses en même temps si vous en oubliez une.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de ses effets souhaitables, un médicament peut causer des effets indésirables. C'est ce qu'on appelle les « effets secondaires ». Bien que tous ces effets secondaires ne se produisent pas forcément, s'ils apparaissent, vous devrez peut-être consulter un médecin.

Les effets secondaires les plus courants de PROPAFENONE sont les étourdissements, les

malaises (nausée), les vomissements, un goût inhabituel et la constipation. Les autres effets secondaires moins courants peuvent inclure les maux de tête, la vision trouble, une maîtrise musculaire anormale (ataxie), une difficulté à dormir, des tremblements, une somnolence, une dyspepsie, une sécheresse buccale, une perte d'appétit, une douleur/des crampes abdominales, des flatulences, la fatigue, une éruption cutanée, une faiblesse, des douleurs à la poitrine, l'anxiété, des sueurs importantes et une douleur aux articulations.

Veillez parler à votre médecin ou à votre pharmacien si vous présentez des effets imprévus ou si les effets secondaires ci-dessus vous inquiètent.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURE À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleur à la poitrine, battements cardiaques irréguliers		√	√
	Étourdissements, sensation de tête légère, évanouissement		√	√
	Problèmes de foie (ex. : jaunissement de la peau ou des yeux, vomissements et nausée prolongés ou douleur abdominale)		√	√
	Problème de saignement (ecchymoses excessives, susceptibilité accrue aux saignements)		√	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effets inattendus ressentis lors de la prise de PROPAFENONE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez communiquer **immédiatement** avec votre pharmacien ou votre médecin si vous présentez l'un des symptômes des effets secondaires graves ci-dessus.

CONSERVATION

Conservez PROPAFENONE et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Les comprimés de PROPAFENONE doivent être conservés à une température ambiante comprise entre 15 et 30 °C (59 à 86 °F).

Ne prenez pas vos comprimés après la date de péremption figurant sur l'emballage.

Il est important de conserver les comprimés de PROPAFENONE dans leur emballage original.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez rapporter tout effet indésirable possiblement associé aux produits de santé en le signalant au Programme Canada Vigilance, de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne, à l'adresse : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
 - Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789 ou
 - Par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements, contactez d'abord votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9.

Dernière révision : 4 septembre 2013