

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYL-PROPAFENONE

Chlorhydrate de propafénone

Comprimés pelliculés dosés à 150 mg et 300 mg

Norme reconnue

Antiarythmique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 11 août, 2016

N° de contrôle: 196359

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS SECONDAIRES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	19
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

PrMYL-PROPAFENONE

Chlorhydrate de propafénone

Comprimés pelliculés de 150 mg et de 300 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé pelliculé, 150 et 300 mg	Croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, povidone, hydroxypropyl méthylcellulose, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, et matériau d'enrobage opadry contenant : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol 400 (pour le comprimé dosé à 150 mg) et matériau d'enrobage opadry contenant : dioxyde de titane, polydextrose, hypromellose, triacétine et macrogol/polyéthylène glycol 8000 (pour le comprimé dosé à 300 mg).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYL-PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) est indiqué pour :

- le traitement des arythmies ventriculaires confirmées mettant la vie du patient en danger, comme la tachycardie ventriculaire soutenue.

MYL-PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) peut également être utilisé pour le traitement de patients souffrant d'arythmies ventriculaires symptomatiques confirmées lorsque les symptômes sont suffisamment graves pour nécessiter un traitement. En raison des effets proarythmiques de MYL-PROPAFENONE, son utilisation doit être réservée aux patients chez qui, selon le médecin, les avantages du traitement l'emportent nettement sur les risques.

Pour les patients souffrant de tachycardie ventriculaire soutenue, le traitement par MYL-PROPAFENONE doit être amorcé à l'hôpital. Il faudra peut-être également instaurer le traitement à l'hôpital pour certains autres patients chez lesquels l'état cardiaque ou la maladie cardiaque sous-jacente le commande.

Les effets de la propafénone chez les patients qui ont récemment souffert d'un infarctus du myocarde n'ayant pas été adéquatement étudiés, il n'est pas recommandé de l'utiliser chez ces patients.

Les données tirées des études cliniques comparatives ne permettent pas de conclure que l'utilisation de la propafénone a un effet favorable sur la survie ou l'incidence de mort subite.

Gériatrie (personnes > 65 ans) :

Les données provenant des études cliniques et l'expérience ont montré que l'innocuité de la propafénone est différente lorsqu'on l'utilise chez des patients âgés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :

L'emploi de la propafénone en pédiatrie n'est pas recommandé, étant donné que MYL-PROPAFENONE n'a pas fait l'objet d'études cliniques comparatives chez l'enfant.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses ingrédients ou à des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Syndrome de Brugada connu
- Insuffisance cardiaque congestive grave ou non maîtrisée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Choc cardiogénique
- Troubles de la conduction sino-auriculaire, auriculoventriculaire et intraventriculaire et dysfonctionnement du noeud sinusal (p. ex., maladie du sinus), en l'absence d'un stimulateur cardiaque
- Bradycardie grave (moins de 50 battements/min)
- Hypotension marquée
- Troubles bronchospastiques
- Troubles marqués de l'équilibre électrolytique
- Insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Prise de ritonavir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)
- Myasthénie grave
- Prise concomitante de ritonavir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Aucun agent antiarythmique n'a réduit l'incidence de mort subite chez les patients souffrant d'arythmies ventriculaires asymptomatiques. La plupart des agents antiarythmiques peuvent causer des arythmies graves; on a établi que certains d'entre eux étaient associés à une augmentation de l'incidence de mort subite. À la lumière de ces faits, les médecins doivent sopeser soigneusement les risques et les avantages d'un traitement antiarythmique pour tout patient souffrant d'arythmies ventriculaires.

Mutagénicité et carcinogénicité

Voir TOXICOLOGIE, Mutagénicité et carcinogénicité.

Appareil cardiovasculaire

Mortalité

Les résultats de l'étude Cardiac Arrhythmia Suppression Trials (CAST) menée chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde et présentant des arythmies ventriculaires asymptomatiques ont révélé une augmentation significative du taux de mortalité et d'arrêts cardiaques non mortels chez les patients traités par la flécaïnide ou l'éncaïnide comparativement à ceux d'un groupe apparié traité par un placebo. On a poursuivi l'étude CAST selon un protocole révisé faisant appel uniquement à la moricizine et à un placebo. On a mis fin prématurément à l'étude après avoir observé une tendance à l'augmentation du taux de mortalité dans le groupe traité par la moricizine.

On ne sait pas si ces résultats s'appliquent à d'autres groupes de patients ou à d'autres agents antiarythmiques, mais il est prudent d'en tenir compte pour le moment lorsqu'on utilise tout agent antiarythmique chez des patients présentant une cardiopathie structurelle.

Syndrome de Brugada

Un syndrome de Brugada peut être découvert ou des modifications de l'électrocardiogramme faisant penser au syndrome de Brugada peuvent être provoquées après l'exposition à la propafénone chez des patients qui avaient le syndrome, mais étaient asymptomatiques auparavant. Après le début du traitement par la propafénone, un électrocardiogramme doit être réalisé afin de confirmer l'absence du syndrome de Brugada.

Effets proarythmiques

Chlorhydrate de propafénone peut causer de nouvelles arythmies ou aggraver des arythmies existantes. Ces effets proarythmiques peuvent aller d'une augmentation de la fréquence des contractions ventriculaires prématurées jusqu'à l'apparition de formes d'arythmies plus graves comme la tachycardie ventriculaire (TV), la fibrillation ventriculaire (FV) ou la torsade de pointes. Certaines de ces arythmies peuvent mettre la vie du patient en danger et nécessiter des

manoeuvres de réanimation pour éviter le décès du patient. Il est donc essentiel de procéder à une évaluation clinique et électrocardiographique de chaque patient avant le début et au cours du traitement par le chlorhydrate de propafénone pour déterminer si la réponse au médicament justifie le maintien du traitement.

Dans l'ensemble, au cours des études cliniques réalisées avec chlorhydrate de propafénone, 4,7 % de tous les patients ont présenté une nouvelle arythmie ventriculaire ou une aggravation d'une arythmie ventriculaire existante, ce qui pourrait correspondre à un épisode proarythmique [0,7 % des cas correspondaient à une augmentation de la fréquence des contractions ventriculaires prématurées et 4,0 % à l'aggravation ou à l'apparition d'une tachycardie ventriculaire (TV) ou d'une fibrillation ventriculaire (FV)]. Parmi les patients ayant présenté une aggravation d'une TV (4 %), 92 % avaient des antécédents de TV et (ou) de TV et de FV, 71 % souffraient de maladie coronarienne et 68 % avaient déjà subi un infarctus du myocarde. Chez les patients souffrant d'arythmies moins graves ou bénignes, y compris les patients présentant une augmentation de la fréquence des contractions ventriculaires prématurées, l'incidence de la proarythmie était de 1,6 %. Bien que la plupart des épisodes de proarythmie soient survenus pendant la première semaine du traitement, on a également fait état d'épisodes tardifs, et l'étude CAST semble indiquer que le risque existe pendant tout le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Mortalité**).

Insuffisance cardiaque congestive

Dans le cadre du traitement par la propafénone par voie orale chez des patients présentant une diminution initiale de la fonction ventriculaire (fraction d'éjection moyenne = 33,5 %), on n'a observé aucune diminution significative de la fraction d'éjection. Au cours des études cliniques, on a signalé l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive existante chez 3,7 % des patients, dont 0,9 % était probablement ou sûrement lié à la propafénone. Parmi les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive probablement liée à la propafénone, 80 % souffraient déjà d'une insuffisance cardiaque et 85 % souffraient d'une maladie coronarienne. Les cas d'insuffisance cardiaque congestive pouvant être attribuée à la propafénone chez les patients qui ne présentaient aucun antécédent d'insuffisance cardiaque congestive étaient rares (< 0,2 %).

Le chlorhydrate de propafénone exerce à la fois un effet bêta-bloquant et un effet inotrope négatif direct, proportionnel à la dose, sur le myocarde. On ne doit donc pas prescrire MYL-PROPAFENONE aux patients présentant une insuffisance cardiaque congestive non maîtrisée, si leur fraction d'éjection du ventricule gauche est inférieure à 35 %.

On doit utiliser MYL-PROPAFENONE avec prudence chez les patients présentant une réserve cardiaque minimale ou chez ceux qui reçoivent d'autres médicaments au potentiel inotrope négatif.

Effets sur la conduction cardiaque

Le chlorhydrate de propafénone ralentit la conduction cardiaque, ce qui peut entraîner un allongement proportionnel à la dose de l'intervalle PR et de la durée du complexe QRS, l'apparition d'un bloc AV du premier degré ou d'un degré plus élevé, ou d'un bloc de branche ainsi qu'un retard de la conduction intraventriculaire (voir **EFFETS SECONDAIRES**). Par conséquent, l'apparition de signes de diminution de la conduction cardiaque pendant le traitement par MYL-PROPAFENONE justifie une réduction de la dose du médicament ou l'arrêt du traitement, à moins que la fréquence ventriculaire ne soit maîtrisée de façon appropriée par un stimulateur cardiaque.

Effets sur le seuil des stimulateurs cardiaques

On doit réévaluer le seuil de stimulation endocardique des patients porteurs de stimulateurs cardiaques permanents, après l'instauration ou la modification du traitement par MYL-PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone), étant donné le risque d'élévation de ce seuil.

Système hématopoïétique

Troubles hématologiques

On a signalé de rares cas d'agranulocytose chez des patients traités par la propafénone. Cette agranulocytose est apparue généralement dans les quatre à six semaines suivant le début du traitement; les symptômes incluaient la fièvre, la fatigue et une sensation de malaise. L'agranulocytose apparaît chez moins de 0,1 % des patients traités par la propafénone. On doit avertir les patients de signaler immédiatement l'apparition de fièvre, de fatigue ou de sensation de malaise ou encore tout signe d'infection, en particulier pendant les trois premiers mois du traitement. On recommande de cesser immédiatement le traitement par la propafénone en présence de leucopénie ou de tout autre signe ou symptôme évoquant la possibilité d'agranulocytose ou de granulocytopénie. L'arrêt du traitement par la propafénone est habituellement suivi d'un rétablissement de la numération globulaire en moins de deux semaines.

Foie/voies biliaires/pancréas

Insuffisance hépatique

Comme le chlorhydrate de propafénone est métabolisé de façon importante par le foie, on doit l'administrer avec précaution aux patients atteints d'insuffisance hépatique (voir **CONTREINDICATIONS**). L'administration de chlorhydrate de propafénone à ces patients entraîne une augmentation de la biodisponibilité du produit, qui s'établit à environ 70 %, au lieu d'une biodisponibilité de 3 à 40 % chez les patients dont la fonction hépatique est normale, ainsi qu'une prolongation de la demi-vie, une réduction de la clairance générale et une diminution de la liaison du médicament aux protéines sériques. On doit donc administrer une dose réduite de MYL-PROPAFENONE aux patients présentant une insuffisance hépatique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Il est important de surveiller les intervalles sur

l'électrocardiogramme (ECG) pour déceler tout signe d'effets pharmacologiques excessifs (voir **SURDOSAGE**) et (ou) tout effet secondaire tant que l'on n'a pas déterminé la posologie appropriée pour le patient.

On a signalé un certain nombre de cas d'anomalies hépatiques associées au traitement par la propafénone dans le cadre des suivis de pharmacovigilance postcommercialisation provenant d'autres pays. Certaines d'entre elles semblaient d'origine hépatocellulaire, d'autres étaient d'origine cholestatique et d'autres encore, d'origine mixte. Certains de ces cas ont simplement été découverts à la suite d'épreuves de laboratoire et d'autres, à la suite de symptômes cliniques. Dans un des cas, la réadministration du produit a fait réapparaître l'anomalie.

On a également observé une augmentation du taux sérique des enzymes hépatiques (phosphatase alcaline, transaminases) (0,2 %), une hépatite (0,03 %) et une cholestase (0,1 %) (voir **EFFETS SECONDAIRES, Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 1 %)**).

Système immunitaire

Titres élevés d'anticorps antinucléaires

Dans des études à long terme, on a signalé la présence d'anticorps antinucléaires chez 21 % des patients recevant la propafénone. Il était toutefois impossible de déterminer le pourcentage exact des patients qui présentaient des anticorps antinucléaires à la suite du traitement par la propafénone. Ces résultats d'épreuves de laboratoire n'étaient pas accompagnés de symptômes cliniques. Un cas de syndrome pseudo-lupique a été signalé et s'est résorbé à l'arrêt du traitement. On doit procéder à la recherche d'anticorps antinucléaires au début du traitement et à intervalles réguliers par la suite. On recommande que les patients qui ont présenté des résultats anormaux soient réévalués à intervalles réguliers. Si on note une aggravation dans l'augmentation des titres d'anticorps antinucléaires ou l'apparition de symptômes cliniques, on doit arrêter le traitement par MYL-PROPAFENONE.

Reins

On ne dispose que de peu d'expérience quant à l'utilisation du chlorhydrate de propafénone par voie orale chez les patients présentant une insuffisance rénale. Il peut y avoir accumulation du médicament après l'administration de doses thérapeutiques standard chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'exposition à la propafénone et à la 5-hydroxypropafénone était similaire à celle observée chez des témoins en bonne santé, tandis qu'une accumulation de métabolites glucuroconjugués a été observée. Comme une proportion importante des métabolites de la propafénone est éliminée dans l'urine (18,5 à 38 % de la dose administrée/48 heures), on doit utiliser MYL-PROPAFENONE avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et ce, uniquement après avoir évalué le rapport avantages/risques. On doit suivre de près ces patients pour déceler tout signe de toxicité (voir **SURDOSAGE**). On n'a pas déterminé la dose appropriée pour ces patients.

Appareil respiratoire

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

De façon générale, les patients souffrant de trouble bronchospastique ne doivent pas recevoir chlorhydrate de propafénone ni d'autres agents ayant un effet bêta-bloquant (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Le chlorhydrate de propafénone doit être utilisé avec prudence chez les patients dont les voies respiratoires sont obstruées (par exemple, les patients asthmatiques).

Fonction sexuelle/reproduction

Réduction de la spermatogenèse

On a procédé à l'évaluation clinique de la spermatogenèse chez 11 sujets en bonne santé qui ont reçu la propafénone par voie orale à raison de 300 mg deux fois par jour pendant quatre jours, puis de 300 mg trois fois par jour pendant quatre autres jours. Chez ces sujets qui ont été suivis pendant 128 jours après le traitement, on a observé une baisse de 28 % du volume de l'échantillon de sperme après la dernière dose (au jour 8 de l'étude) et une baisse de 27 % du nombre de spermatozoïdes (au jour 72). On a également observé une légère réduction des taux d'hormone folliculostimulante (FSH) et de testostérone. Ni la diminution du nombre de spermatozoïdes ni celle du volume de l'échantillon de sperme n'ont été observées après la visite au cours de laquelle elles ont été notées; de plus, les valeurs observées restaient dans la gamme normale de référence des laboratoires. Une diminution de la spermatogenèse a également été observée dans le cadre d'études animales. On n'a pas établi la signification exacte de ces résultats.

Populations particulières

Femmes enceintes

On a établi que le chlorhydrate de propafénone est embryotoxique quand il est administré à des doses de 600 mg/kg à des rates (environ six fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m²) et à des doses de 150 mg/kg à des lapines (environ trois fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m²). Dans le cadre d'une étude périnatale et post-natale chez des rats, le chlorhydrate de propafénone a entraîné une augmentation proportionnelle à la dose de la mortalité maternelle et néonatale, une diminution du gain pondéral chez les mères et les petits, ainsi qu'une diminution du développement physiologique néonatal.

Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée sur la propafénone chez la femme enceinte. Par conséquent, on ne doit utiliser MYL-PROPAFENONE chez la femme enceinte que si les avantages possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus. On sait que le chlorhydrate de propafénone traverse la barrière placentaire chez la femme. On a signalé que la concentration de

chlorhydrate de propafénone dans le cordon ombilical était environ 30 % de celle dans le sang maternel.

Travail et accouchement - On ignore si l'utilisation de chlorhydrate de propafénone pendant le travail et l'accouchement entraîne des effets secondaires immédiats ou retards sur le fœtus, prolonge la durée du travail ou augmente le besoin de recourir aux forceps ou à d'autres interventions obstétricales..

Femmes qui allaitent

La propafénone et la 5-hydroxypropafénone sont excrétées dans le lait maternel. Étant donné le risque d'effets secondaires graves pour les nourrissons, on doit envisager une autre méthode d'alimentation du nourrisson si l'utilisation de MYL-PROPAFENONE est considérée essentielle pour la mère.

Enfants (< 18 ans)

L'emploi de propafénone en pédiatrie n'est pas recommandé, étant donné que son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant.

Personnes âgées (> 65 ans)

Chez les patients âgés, on a observé une légère augmentation de l'incidence d'étourdissements. Étant donné la possibilité de l'augmentation du risque d'insuffisance hépatique ou rénale dans ce groupe d'âges, on doit utiliser MYL-PROPAFENONE avec prudence. La dose efficace peut être plus faible chez ces patients.

Sexe

L'effet du sexe sur le chlorhydrate de propafénone, lorsqu'on l'administre en tant que la propafénone, n'a pas fait l'objet d'études.

Race

L'effet des différentes races sur le chlorhydrate de propafénone, lorsqu'on l'administre en tant que la propafénone, n'a pas fait l'objet d'études..

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets secondaires du médicament

Les effets indésirables les plus fréquents et très courants associés à la prise de propafénone sont les étourdissements, les troubles de la conduction cardiaque et les palpitations.

Chez 2127 patients traités par la propafénone (chlorhydrate de propafénone) dans le cadre d'études cliniques comparatives et ouvertes réalisées en Amérique du Nord, les effets secondaires

les plus fréquents étaient les suivants : étourdissements (12,5 %), nausées et (ou) vomissements (10,7 %), altération du goût (8,8 %) et constipation (7,2 %). Les effets secondaires considérés comme les plus graves étaient les suivants : aggravation ou apparition d'arythmies (4,7 %), insuffisance cardiaque congestive (3,7 %) et tachycardie ventriculaire (3,4 %). L'incidence de ces trois effets secondaires chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde était de 6,9, de 5,3 et de 5,5 %, respectivement, alors que chez les patients ne présentant pas de tels antécédents, l'incidence était de 3,0, de 2,4 et de 1,8 %, respectivement. Environ 20 % des patients ont dû abandonner le traitement par la propafénone en raison d'effets secondaires.

Les effets secondaires étaient proportionnels à la dose et survenaient le plus fréquemment au cours du premier mois du traitement.

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires 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 études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets secondaires apparaissant au **Tableau 1** ont été observés chez plus de 1 % des patients.

Tableau 1 : Effets secondaires observés chez plus de 1 % des patients ayant reçu des comprimés de propafénone (chlorhydrate de propafénone)

	Incidence en fonction de la dose			Incidence globale, toutes les doses	Patients ayant abandonné le traitement (%)
	quotidienne				
	450 mg	600 mg	900 mg	(n = 2 127)	
<u>APPAREIL CARDIOVASCULAIRE</u>					
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 du premier degré	0,8	1,2	2,1	2,5	0,3
Syncope	0,8	1,3	1,4	2,2	0,7
Élargissement du complexe QRS	0,5	0,9	1,7	1,9	0,5
Bradycardie	0,5	0,8	1,1	1,5	0,5
Contractions ventriculaires prématurées	0,6	0,6	1,1	1,5	0,1
Œdème	0,3	0,7	1,0	1,2	0,5
Bloc de branche	0,7	0,7	0,5	1,2	0,4
Fibrillation auriculaire	0,2	0,7	0,9	1,1	0,1
Retard de la conduction intraventriculaire	0,1	0,5	1,0	1,1	0,4
Hypotension					
<u>SYSTÈME NERVEUX CENTRAL</u>					
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
Tremblements	0,3	0,8	1,1	1,4	0,3
Somnolence	0,6	0,5	0,7	1,2	0,2
<u>APPAREIL DIGESTIF</u>					
Nausées et (ou) vomissements	2,4 %	6,1 %	8,9 %	10,7 %	3,4 %
Altération du goût	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 de la bouche	0,9	1,0	1,4	2,4	0,2
Anorexie	0,5	0,7	1,6	1,7	0,4
Douleurs et crampes abdominales	0,8	0,9	1,1	1,7	0,4
Flatulences	0,3	0,7	0,9	1,2	0,1
<u>AUTRE</u>					
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
Douleurs thoraciques atypiques	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 secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 1 %)

De plus, dans le cadre des études cliniques, on a signalé les effets secondaires énoncés ci-dessous chez moins de 1 % des patients. Ces observations ne permettent pas nécessairement d'établir une relation de cause à effet ni un rapport entre les effets secondaires et le traitement par le chlorhydrate de propafénone.

Appareil cardiovasculaire : Flutter auriculaire, dissociation AV, arrêt cardiaque, rougeurs, bouffées de chaleur, maladie du sinus, pause ou arrêt sinusal, tachycardie supraventriculaire, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire.

Appareil digestif : Gastroentérite, distension abdominale.

Foie : On a signalé un certain nombre de cas d'anomalies hépatiques associées au traitement par le chlorhydrate de propafénone dans le cadre des suivis de pharmacovigilance postcommercialisation provenant d'autres pays. Certaines d'entre elles semblaient d'origine hépatocellulaire, d'autres étaient d'origine cholestatique et d'autres encore, d'origine mixte. Certains de ces cas ont simplement été découverts à la suite d'épreuves de laboratoire et d'autres, à la suite de symptômes cliniques. Dans un des cas, la réadministration du produit a fait réapparaître l'anomalie.

Cholestase (0,1 %), augmentation du taux sérique des enzymes hépatiques (phosphatase alcaline, transaminases) (0,2 %), hépatite (0,03 %).

Système immunitaire : Réactions allergiques.

Système nerveux : Rêves inhabituels/cauchemars troubles du langage, troubles de la vision, confusion, dépression, perte de mémoire, engourdissement, paresthésies, psychose/manie, convulsions (0,3 %), acouphènes, perception olfactive inhabituelle, vertiges.

Autres : Alopécie, irritation oculaire, impuissance, hyperglycémie, résultats positifs à la recherche d'anticorps antinucléaires (0,7 %), crampes musculaires, faiblesse musculaire, syndrome néphrotique, douleur, prurit, rougissement de la peau.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

Système hématopoïétique : Agranulocytose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), anémie, contusions, granulocytopénie,

leucopénie, purpura, thrombocytopénie.

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialization

Appareil cardiovasculaire :	Fibrillation ventriculaire, troubles de la conduction cardiaque (par exemple, bloc sino-auriculaire, bloc intraventriculaire), hypotension orthostatique, insuffisance cardiaque (l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante peut survenir), diminution de la fréquence cardiaque.
Appareil digestif :	Jaunisse, goût amer, douleur abdominale, haut-le-cœur.
Système hématopoïétique :	Augmentation du temps de saignement.
Système nerveux :	Apnée, coma, convulsions, symptômes extrapyramidaux, agitation.
Autres :	Hyponatrémie/sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, lupus érythémateux, douleurs thoraciques, urticaire, insuffisance rénale, diminution du nombre de spermatozoïdes, pyrexie.

On a signalé des cas de patients ayant présenté une conversion de la fibrillation auriculaire paroxystique à un flutter auriculaire avec bloc de conduction 2:1 ou conduction 1:1. Cependant, on n'a pas établi la valeur de ces données du point de vue clinique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration d'inhibiteurs des isoenzymes CYP2D6 (p. ex., la quinidine), CYP1A2 (p. ex., la cimétidine) et CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole, la cimétidine, l'érythromycine et le jus de pamplemousse) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de propafénone. Lorsqu'on administre MYL-PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) en concomitance avec des inhibiteurs de ces isoenzymes, on doit surveiller étroitement les patients et ajuster la posologie en conséquence.

L'administration concomitante de MYL-PROPAFENONE et de médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP2D6 (p. ex., la venlafaxine) peut entraîner une augmentation des concentrations de ces médicaments et/ou de propafénone.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament confirmées ou potentielles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
Digitaline	ÉC, T	On a montré que le chlorhydrate de propafénone entraîne une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations sériques de digoxine variant d'environ 35 % avec une dose de 450 mg/jour de chlorhydrate de propafénone à 85 % avec une dose de 900 mg/jour, sans que la clairance rénale de la digoxine ne soit modifiée. Les concentrations de digoxine restent élevées pendant des périodes allant jusqu'à 16 mois au cours de l'administration concomitante de ces deux médicaments.	Les concentrations plasmatiques de digoxine chez les patients recevant ces deux médicaments de façon concomitante doivent être mesurées, et on doit habituellement diminuer la dose de digoxine au début du traitement par le chlorhydrate de propafénone, particulièrement si la dose de digoxine utilisée ou les concentrations plasmatiques de ce médicament sont relativement élevées.
Bêta-antagonistes	ÉC, T	Dans le cadre d'une étude réalisée chez des sujets en bonne santé, l'administration concomitante de chlorhydrate de propafénone et de propranolol a entraîné une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de propranolol et de la demi-vie d'élimination de ce dernier, alors que les concentrations plasmatiques de propafénone sont demeurées inchangées par rapport aux valeurs témoins. On a signalé des observations semblables avec le métoprolol. La propafénone semble inhiber la voie d'hydroxylation des deux bêtaantagonistes (à l'instar de l'inhibition du métabolisme de la propafénone par la quinidine). Les concentrations plasmatiques accrues de métoprolol pourraient nuire à sa cardiosélectivité relative. Dans le cadre d'études cliniques avec le chlorhydrate de propafénone, les patients recevant des bêta-bloquants de façon concomitante n'ont pas présenté d'augmentation des effets secondaires.	Bien que la marge thérapeutique des bêta-bloquants soit étendue, une diminution de la dose sera peut-être nécessaire lorsqu'on les administre en concomitance avec le chlorhydrate de propafénone.
Anticoagulants	ÉC	Dans le cadre d'une étude à laquelle ont participé huit sujets en bonne santé recevant du chlorhydrate de propafénone en concomitance avec de la warfarine, on a noté une augmentation de 39 %	Il est donc recommandé de surveiller attentivement le temps de prothrombine chez les patients recevant du chlorhydrate de propafénone et des anticoagulants (p. ex., la warfarine, l'acénocoumarol)

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
		des concentrations plasmatiques moyennes de warfarine à l'état d'équilibre et une prolongation correspondante du temps de prothrombine d'environ 25 %.	en concomitance et d'ajuster la dose de l'anticoagulant au besoin.
Cimétidine	ÉC	L'administration concomitante de chlorhydrate de propafénone en comprimés et de cimétidine a entraîné une augmentation de 20 % des concentrations plasmatiques de propafénone à l'état d'équilibre, mais on n'a décelé aucun changement quant aux paramètres de l'ECG par rapport aux paramètres mesurés à la suite de l'administration de chlorhydrate de propafénone seul.	On doit donc surveiller attentivement ces patients et ajuster la dose de chlorhydrate de propafénone, le cas échéant.
Lidocaïne	T	Aucun effet significatif sur le plan clinique n'a été observé en ce qui concerne la pharmacocinétique de la propafénone ou celle de la lidocaïne à la suite de leur administration concomitante chez des volontaires en bonne santé. Toutefois, on a signalé des cas où l'emploi concomitant de chlorhydrate de propafénone et de lidocaïne administrée par voie intraveineuse a augmenté la fréquence et la gravité des effets secondaires de la lidocaïne sur le système nerveux central.	Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le chlorhydrate de propafénone en concomitance avec la lidocaïne.
Désipramine	É, T	L'administration concomitante de chlorhydrate de propafénone et de désipramine peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de désipramine.	La désipramine, un antidépresseur tricyclique, et la propafénone sont toutes deux éliminées par les voies oxydatives de déméthylation et d'hydroxylation par l'entremise du cytochrome P450 hépatique.
Cyclosporine	É, T	Le traitement par le chlorhydrate de propafénone peut augmenter les concentrations sériques de cyclosporine.	
Théophylline	É, T	L'administration concomitante de chlorhydrate de propafénone et de théophylline peut augmenter les concentrations sériques de théophylline, ce qui peut entraîner une toxicité à la théophylline.	
Rifampine	T	La rifampine peut accélérer le métabolisme et réduire les concentrations plasmatiques ainsi que l'efficacité antiarythmique de la propafénone.	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
Ritonavir, Lopinavir/ritonavir	T		
Amiodarone	T	Le traitement concomitant d'amiodarone et de chlorhydrate de propafénone peut avoir un impact sur la conduction et la repolarisation et peut entraîner des effets proarhythmiques.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de ces deux composés selon la réponse thérapeutique.
Phénobarbital	T	Le phénobarbital est un inducteur reconnu de l'isoenzyme CYP3A4.	Il faut surveiller la réponse thérapeutique au traitement par le chlorhydrate de propafénone pendant l'utilisation prolongée de phénobarbital en concomitance.
Fluoxétine, paroxétine et fluvoxamine	É, T	Des concentrations plasmatiques élevées de propafénone peuvent se produire lorsque le chlorhydrate de propafénone est administré en concomitance avec des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, comme la fluoxétine et la paroxétine. L'administration concomitante de chlorhydrate de propafénone et de fluoxétine chez les métaboliseurs rapides a augmenté la C _{max} et l'ASC du Spropafénone de 39 % et de 50 %, respectivement, et a augmenté la C _{max} et l'ASC du R-propafénone de 71 % et de 50 %, respectivement.	Des doses plus faibles de propafénone peuvent suffire pour obtenir la réponse thérapeutique voulue. Chez les métaboliseurs lents, une réduction de la dose de propafénone peut être nécessaire si cette dernière est administrée en concomitance avec la fluvoxamine.

Légende : É = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante de propafénone et de jus de pamplemousse peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de propafénone. Le fait de prendre le produit avec des aliments améliore sa biodisponibilité.

Interactions médicament-plante médicinale

Il faut faire preuve de prudence lorsque MYL-PROPAFENONE est administré avec des plantes médicinales dont le métabolisme dépend du cytochrome P450, comme le millepertuis (herbe de St-Jean).

Effets du médicament sur le mode de vie

Conduite et utilisation de machines

Une vision trouble, des étourdissements, de la fatigue et une hypotension posturale peuvent influencer sur la vitesse de réaction du patient et nuire à sa capacité de faire fonctionner de la machinerie ou de conduire des véhicules.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La posologie de MYL -PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) doit être individualisée en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. On n'a pas établi l'utilité de la surveillance des concentrations plasmatiques dans la détermination de la posologie optimale. On peut adopter la méthode recommandée d'ajustement de la dose tant pour les métaboliseurs rapides que pour les métaboliseurs lents (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie initiale de MYL -PROPAFENONE est de 150 mg toutes les 8 heures (450 mg/jour). On peut augmenter la dose (à intervalles de trois ou quatre jours), et administrer 300 mg toutes les 12 heures (600 mg/jour). Si une dose plus élevée est nécessaire, la dose maximale recommandée est de 300 mg toutes les 8 heures (900 mg/jour).

Si on observe un élargissement du complexe QRS ($> 0,12$ s) ou un allongement de l'intervalle PR ($> 0,24$ s), on doit diminuer la dose de MYL -PROPAFENONE.

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée, on amorcera le traitement par MYL -PROPAFENONE à raison de 150 mg une fois par jour (150 mg/jour) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Par la suite, on pourra augmenter la dose (à intervalles d'au moins quatre jours) et administrer 150 mg deux fois par jour (300 mg/jour), puis 150 mg toutes les huit heures (450 mg/jour) et, au besoin, 300 mg toutes les 12 heures (600 mg/jour).

On ne dispose pas de renseignements sur la posologie appropriée de MYL -PROPAFENONE chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez ces patients, on doit utiliser le produit avec prudence et seulement après avoir évalué le rapport avantages/risques. On doit suivre de près ces patients pour déceler tout signe de toxicité. Il peut être nécessaire d'administrer des doses plus faibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Chez les patients âgés, une insuffisance hépatique ou rénale peut faire en sorte que la dose efficace de MYL -PROPAFENONE soit plus faible; par conséquent, il convient de surveiller étroitement ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On ne dispose pas de données sur la posologie appropriée quand on prescrit MYL -PROPAFENONE à un patient qui recevait jusque-là de la lidocaïne.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez, sauf si c'est presque le moment de la dose suivante. Dans ce cas, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Administration

On recommande d'administrer MYL-PROPAFENONE avec des aliments. En raison du goût amer et de l'action anesthésique superficielle de la propafénone, il faut avaler les comprimés enrobés entiers, sans les croquer, avec du liquide.

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les symptômes du surdosage peuvent comprendre : bradycardie, troubles de la conduction (notamment allongement de l'intervalle PR, élargissement du complexe QRS, perte de l'automatisme du noeud sinusal, bloc AV, tachycardie ventriculaire, flutter ventriculaire et [ou] fibrillation ventriculaire). La diminution de la contractilité (effet inotrope négatif) peut causer une hypotension qui, dans des cas graves, peut mener à un choc cardiovasculaire. Des céphalées, des étourdissements, une vision trouble, une paresthésie, des tremblements, des nausées, de la constipation et une sécheresse de la bouche peuvent survenir fréquemment. Dans des cas extrêmement rares, des convulsions ont été signalées à la suite d'une surdose. Des décès ont aussi été signalés.

En cas d'empoisonnement grave, des convulsions tonico-cloniques, une paresthésie, de la somnolence, un coma et un arrêt respiratoire peuvent survenir.

Si l'ingestion est récente, on doit procéder à un lavage gastrique ou provoquer les vomissements.

En plus des mesures d'urgence générales, il faut surveiller les signes vitaux du patient en soins intensifs et apporter des mesures correctives au besoin.

La défibrillation ainsi que la perfusion de dopamine et d'isoprotérénol ont permis de maîtriser le rythme cardiaque et la tension artérielle. L'administration de diazépam par voie intraveineuse a permis de réduire les convulsions.

Il peut être nécessaire d'effectuer des mesures de soutien comme la ventilation assistée et le massage cardiaque.

La défibrillation et l'emploi d'un stimulateur cardiaque temporaire, ainsi que la perfusion d'isoprotérénol et de dopamine, ont permis de maîtriser le rythme cardiaque et la tension artérielle. Le diazépam administré par voie intraveineuse a permis de maîtriser les convulsions.

Des mesures de détoxication comme la diurèse forcée, l'hémoperfusion et l'hémodialyse ne se sont pas révélées utiles.

Traitement

En raison de l'importante liaison aux protéines (> 95 %) et au grand volume de distribution, l'hémodialyse est inefficace et les tentatives pour éliminer le produit par hémoperfusion sont d'une efficacité limitée.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MYL-PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) est un agent antiarythmique qui possède les propriétés des agents de la classe 1C de la classification modifiée de Vaughan-Williams, fondée sur des notions d'électrophysiologie. Le chlorhydrate de propafénone a un effet stabilisant direct sur les membranes des cellules du myocarde. L'effet électrophysiologique du chlorhydrate de propafénone se manifeste sous forme d'une diminution de la vitesse du segment ascendant (phase 0) du potentiel d'action monophasique, accompagnée d'une dépression de l'automatisme spontané de la phase 4. Le chlorhydrate de propafénone élève le seuil d'excitabilité diastolique et prolonge la période réfractaire effective. De plus, elle réduit le courant sodique rapide dans les fibres de Purkinje et, dans une moindre mesure, dans les fibres myocardiques.

En plus d'un effet anesthésique local qui équivaut environ à celui de la procaine, le chlorhydrate de propafénone exerce une faible activité bêta-bloquante. Des études cliniques au cours desquelles on a utilisé l'épreuve à l'isoprotérénol et l'épreuve d'effort laissent croire que l'affinité du chlorhydrate de propafénone pour les récepteurs bêta-adrénergiques, évaluée à l'aide des rapports des doses et des concentrations du médicament, équivaut à environ 1/40^e de celle du propranolol. De plus, des concentrations élevées de chlorhydrate de propafénone inhibent le flux des ions calcium à travers les canaux lents, mais cet effet est faible (environ 1/100^e de celui du vérapamil) et ne contribue pas à l'effet antiarythmique du produit.

Pharmacodynamie

Électrophysiologie

Les études d'électrophysiologie ont démontré que le chlorhydrate de propafénone prolonge la conduction auriculoventriculaire et, dans certains cas, prolonge de façon significative les temps de récupération du noeud sinusal, avec un effet non significatif sur la longueur du cycle sinusal. On note une augmentation du temps de conduction du noeud AV (intervalle AH) et du temps de conduction du système His-Purkinje (intervalle HV). Le chlorhydrate de propafénone allonge les périodes réfractaires effectives de l'oreillette, du ventricule et du noeud AV. Il entraîne un allongement proportionnel à la dose de l'intervalle PR et de la durée du complexe QRS. On a également observé des allongements non significatifs de l'intervalle QT_c et, parfois, un ralentissement de la fréquence cardiaque.

Hémodynamique

Le chlorhydrate de propafénone peut exercer un effet inotrope négatif sur le myocarde. À la suite de l'administration de chlorhydrate de propafénone (chlorhydrate de propafénone), on a noté une augmentation de la pression capillaire pulmonaire bloquée (« wedge ») et de la résistance vasculaire systémique et pulmonaire, accompagnée d'une légère diminution du débit et de l'index cardiaques. On a également observé une diminution de la fonction ventriculaire gauche chez des patients qui présentaient déjà une diminution de la fonction ventriculaire.

Pharmacocinétique

Absorption

On peut diviser les patients en métaboliseurs rapides (plus de 90 % de tous les patients) ou lents du chlorhydrate de propafénone, selon l'existence ou la déficience (génétiquement déterminée) d'une voie métabolique (isoenzyme CYP2D6). Les métaboliseurs rapides ou lents présentent des concentrations plasmatiques faibles ou élevées du médicament, respectivement. Chez les métaboliseurs rapides, le chlorhydrate de propafénone administré par voie orale est presque entièrement absorbé et subit un important métabolisme de premier passage hépatique, ce qui donne lieu à une biodisponibilité absolue proportionnelle à la dose qui se situe entre 3 et 40 %. Les pics plasmatiques surviennent dans les deux à trois heures suivant l'administration. Chez les métaboliseurs rapides, la voie d'hydroxylation saturable (CYP2D6) entraîne une pharmacocinétique non linéaire (corrélation non linéaire entre l'augmentation des concentrations plasmatiques et de la biodisponibilité du produit et l'augmentation de la dose); on croit que ce phénomène serait lié à la saturation du métabolisme de premier passage hépatique. La perte de linéarité survient lorsque l'on administre des doses uniques supérieures à 150 mg. Une dose de 300 mg entraîne des concentrations plasmatiques de propafénone six fois plus élevées que celles obtenues à la suite de l'administration d'une dose de 150 mg. De même, si l'on triple la dose quotidienne de propafénone, c'est-à-dire de 300 à 900 mg/jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont dix fois plus élevées. Chez les métaboliseurs lents, on observe une corrélation linéaire entre la dose de chlorhydrate de propafénone et les concentrations plasmatiques du produit.

Les métaboliseurs lents présentent des concentrations plasmatiques de propafénone plus élevées que celles des métaboliseurs rapides. Ces concentrations plus élevées sont nécessaires à la suppression de l'arythmie, étant donné que les métaboliseurs lents ne produisent pas le métabolite actif, la 5-hydroxypropafénone (5-OHP). Les concentrations plasmatiques de propafénone plus élevées peuvent entraîner un blocage des récepteurs bêta-adrénergiques observable cliniquement.

Malgré les différences pharmacocinétiques entre les métaboliseurs rapides et lents, l'état d'équilibre est atteint après trois ou quatre jours de traitement chez tous les patients.

Les concentrations plasmatiques thérapeutiques semblent se situer entre 0,5 et 2,0 µg/mL.

Distribution

La propafénone se distribue rapidement dans l'organisme. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 1,9 à 3,0 L/kg. Le taux de liaison de la propafénone aux protéines plasmatiques dépend de la concentration du médicament et est passé de 97,3 % à une concentration de 0,25 µg/mL à 91,3 % à une concentration de 100 µg/mL.

Biotransformation et élimination

Chez les métaboliseurs rapides, la propafénone subit un important métabolisme hépatique; en effet, moins de 1 % du médicament est excrété sous forme inchangée. Les principaux métabolites actifs sont les suivants : 5-hydroxypropafénone (5-OHP), synthétisée par l'isoenzyme CYP2D6, et N-dépropylpropafénone, synthétisée par les isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2. Ces deux métabolites sont présents à des concentrations inférieures à 20 % de celle de la molécule mère. Des préparations in vitro et des études animales ont montré que la 5-OHP exerce une activité antiarythmique et bêta-bloquante comparable à celle de la propafénone.

La propafénone se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 97 %.

Chez les métaboliseurs rapides du chlorhydrate de propafénone, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du chlorhydrate de propafénone varie de 2 à 10 heures; chez les métaboliseurs lents, elle varie de 10 à 32 heures. La clairance de la propafénone varie de 0,67 à 0,81 L/h/kg.

Influence de la nourriture

Le fait de prendre le produit avec des aliments améliore sa biodisponibilité.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

Aucune étude de la pharmacocinétique du chlorhydrate de propafénone n'a été effectuée chez l'enfant de moins de 18 ans.

Personnes âgées

Aucune étude de la pharmacocinétique du chlorhydrate de propafénone n'a été effectuée chez les patients âgés de plus de 65 ans. Toutefois, on a observé une légère augmentation de l'incidence d'étourdissements chez les patients âgés. Étant donné la possibilité de l'augmentation du risque d'insuffisance hépatique ou rénale dans ce groupe d'âges, on doit utiliser le chlorhydrate de propafénone avec prudence. La dose efficace peut être plus faible chez ces patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver MYL-PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) à la température ambiante contrôlée (15 et 30 °C), dans un contenant bien fermé, résistant à la lumière. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYL-PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) est présenté en comprimé dosé à 150 mg et 300 mg, en flacon de 100 comprimés.

Comprimé de 150 mg : comprimé blanc, rond, biconvexe et pelliculé portant l'inscription « PF » au-dessus du nombre « 150 » d'un côté et l'inscription « G » de l'autre; il renferme 150 mg de chlorhydrate de propafénone.

Comprimé de 300 mg : comprimé blanc, rond, biconvexe et pelliculé portant les inscriptions « PF » et « 300 » séparées par une rainure d'un côté et une simple rainure de l'autre; il renferme 300 mg de chlorhydrate de propafénone.

Ingrédients non médicamenteux :

MYL-PROPAFENONE en comprimé dosé à 150 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, povidone, hydroxypropylméthylcellulose, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium et pelliculage Opadry contenant de l'hydroxypropylméthyl cellulose, du dioxyde de titane et du macrogol / polyéthylène glycol 400.

MYL-PROPAFENONE en comprimé dosé à 300 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, povidone, hydroxypropylméthylcellulose, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium et pelliculage Opadry contenant du dioxyde de titane, du polydextrose, de l'hydroxypropylméthyl cellulose, de la triacétine et du macrogol / polyéthylène glycol 8000.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

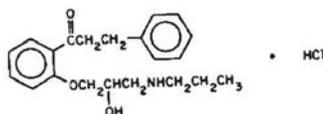
SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Chlorhydrate de propafénone, USP

Nom chimique :

- 1) Chlorhydrate, 1-Propanone, 1-[2-[2-hydroxy-3-(propylamino)-propoxy]phényl]-3-phényl-
- 2) Chlorhydrate, 2'-[2-Hydroxy-3-(propylamino)propoxy]-3-phénylpropiophénone

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₁H₂₇NO₃.HCl

Masse moléculaire : 377,92 g/mol

Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de propafénone se présente sous forme de cristaux incolores ou d'une poudre cristalline blanche au goût très amer. Il a un pKa de 8,8 ± 0,3 et il est légèrement soluble dans l'eau (20 °C), peu soluble dans l'eau chaude, dans le chloroforme et le méthanol chaud et pratiquement insoluble dans l'éthanol et l'acétone. Le chlorhydrate de propafénone a un pH de 5,2 à 6,2 (0,5 % m/v dans l'eau) et un point de fusion de 172,0° à 174,0 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité, à jeun, à l'état d'équilibre, à doses multiples, à répartition aléatoire, de type croisé avec permutation a comparé MYL-PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) en comprimés dosés à 300 mg avec Rythmol[®], le produit de référence canadien, en comprimés dosés à 300 mg ainsi que MYL-PROPAFENONE (chlorhydrate de propafénone) en comprimés dosés à 150 mg avec Rythmol[®], le produit de référence canadien, en comprimés dosés à 150 mg, lorsque administrés à des volontaires sains de sexe masculin. Les données pharmacocinétiques calculées pour MYL-PROPAFENONE et pour Rythmol[®], le produit de référence canadien, sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

Myl-Propafenone
(1 x 300 mg pris deux fois par jour)
À partir de données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV)

Paramètre	MYL- PROPAFENONE	**RYTHMOL [®]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{tau} (ng.h/mL)	5 525,35 6 273,06 (44,77)	5 108,79 5 977,54 (52,39)	108	99 – 119%
C _{max} (ng/mL)	860,08 922,13 (33,25)	771,34 847,35 (41,21)	112	101 – 124%
C _{min} (ng/mL)	166,06 243,50 (82,89)	157,19 232,02 (89,28)	106	96 – 118%
T _{max} (heures)*	2,54 (41,87)	3,24 (32,20)		

* Myl-Propafenone, fabriqué par Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada

† RYTHMOL[®] fabriqué par Knoll Pharma Inc. au Canada

§ Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV)

Myl-Propafenone
(1 x 150 mg pris deux fois par jour)
À partir de données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV)

Paramètre	MYL- PROPAFENONE	**RYTHMOL [®]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 95 %
ASC _{tau} (ng.h/mL)	851,26 1 018,72 (46,55)	809,09 1 006,02 (57,62)	105	94 – 118%
C _{max} (ng/mL)	190,88 220,66 (43,88)	178,96 214,67 (52,49)	107	93 – 122%
C _{min} (ng/mL)	8,74 12,34 (79,74)	8,83 13,08 (96,39)	99	90 – 108%
T _{max} (heures)*	2,5 (0,83)	2,0 (0,82)		

* Myl-Propafenone, fabriqué par Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada

† RYTHMOL[®] fabriqué par Knoll Pharma Inc. au Canada

§ Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV)

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 3 : Résumé des données démographiques sur les patients qui présentaient des arythmies ventriculaires graves et qui ont participé aux essais cliniques

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)
I	Évaluation comparative avec placebo, croisée, à double insu, menée chez des patients présentant des arythmies ventriculaires graves	150 mg b.i.d. 150 mg t.i.d. 300 mg b.i.d. 300 mg t.i.d. Orale 4 semaines	64 patients traités
II	Évaluation comparative avec placebo, croisée, à double insu et à répartition aléatoire, menée à l'hôpital chez des patients présentant des arythmies ventriculaires graves	150 mg b.i.d. 150 mg t.i.d. 300 mg b.i.d. 300 mg t.i.d. Orale 6 jours	37 patients traités

Définitions : b.i.d. = deux fois par jour; t.i.d. = trois fois par jour

Résultats des études

L'étude I visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration de propafénone (chlorhydrate de propafénone) de façon prolongée à des patients atteints d'arythmies ventriculaires graves. L'étude consistait en une phase préliminaire d'administration d'un placebo pendant une semaine pour établir l'admissibilité, suivie d'une phase d'administration de plusieurs doses (300, 450, 600 et 900 mg/jour) sur quatre semaines pour établir la dose thérapeutique optimale de chlorhydrate de propafénone de chaque patient. Une phase croisée, à répartition aléatoire, à double insu, consistant en deux périodes de deux semaines visant à comparer le chlorhydrate de propafénone au placebo a suivi. Chaque période de deux semaines était précédée d'une période de repos thérapeutique avec placebo d'une semaine. Des enregistrements Holter ont été effectués à intervalles hebdomadaires tout au long de l'étude et ont été analysés aux fins d'évaluation de l'efficacité. Le résumé des résultats de cette étude apparaît au **tableau 4**.

Tableau 4 : Résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude I menée chez des patients atteints d'arythmies ventriculaires graves

Paramètres d'efficacité	Traitement	Période à double insu combinée							
		n	Avant le traitement		Après le traitement				
			Moyenne ± ÉT	valeur de p^a	Moyenne ± ÉT	Variation moyenne (médiane)	valeur de p^b	valeur de p^a	valeur de p^c
N ^{bre} moyen d'ESV totales 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 d'ESV 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	398,8 ± 377,7		451,8 ± 395,3	53,0 (44,6)	N.S.		
N ^{bre} moyen d'ESV appariées 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 TV par 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 de TV par 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.		

ESV = Extrasystoles ventriculaires
 ESV appariées = Nombre d'ESV se produisant par groupes de deux (et non le nombre de paires)
 TV ou tachycardie ventriculaire = Extrasystoles ventriculaires se produisant par épisodes de 3 ou plus
 Épisodes de TV = 3 ou plus ESV.
 N. S. = Non statistiquement significatif pour un seuil de signification statistique de 0,05

^aValeur de p entre les traitements pour les valeurs de la période courante
^bValeur de p pendant le traitement pour le changement par rapport à la valeur de départ
^cValeur de p entre les traitements pour le changement par rapport à la valeur de départ

Le chlorhydrate de propafénone était cliniquement et statistiquement supérieur au placebo ($p < 0,01$) pour réduire les extrasystoles ventriculaires (extrasystoles ventriculaires totales [ESV], ESV uniques, ESV appariées), la tachycardie ventriculaire et les épisodes de tachycardie ventriculaire. En plus de l'analyse de la période combinée ci-dessus, la première période a été analysée seule (résultats non montrés), et le chlorhydrate de propafénone a été significativement supérieur au placebo pour tous les paramètres d'efficacité.

L'étude II visait également à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration du chlorhydrate de propafénone de façon prolongée à des patients atteints d'arythmies ventriculaires graves. L'étude a commencé par une phase préliminaire de deux jours avec placebo durant laquelle les patients devaient avoir 60 ESV/heure ou une TV soutenue ou un phénomène R/T, etc. Les patients répondant aux critères d'admissibilité ont été inscrits dans une phase de huit jours visant à évaluer plusieurs doses. Une phase croisée à double insu et à répartition aléatoire consistant en deux périodes de trois jours visant à comparer le chlorhydrate de propafénone au placebo a suivi. Chaque période de trois jours était précédée d'une période de repos thérapeutique de deux à trois jours. Neuf enregistrements Holter de 24 heures ont été obtenus pendant l'étude pour chaque patient qui a terminé l'étude.

Le chlorhydrate de propafénone s'est montré cliniquement et statistiquement ($p < 0,01$) supérieur au placebo pour réduire toutes les extrasystoles ventriculaires comme le montre le **tableau 5** ciaprès.

Tableau 5 : Résultats relatifs à l'efficacité tirés de l'étude II menée chez des patients atteints d'arythmies ventriculaires graves

Paramètres d'efficacité	Traitement	Période à double insu combinée							
		n	Avant traitement		Après traitement				
			Moyenne ± ÉT	Valeur de p^a	Moyenne ± ÉT	Changement moyen (médiane)	Valeur de p^b	Valeur de p^a	Valeur de p^c
N ^{bre} moyen d'ESV totales 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.S. ^d		
N ^{bre} moyen d'ESV 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.S. ^d		
N ^{bre} moyen d'ESV appariées 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.S. ^d		
N ^{bre} moyen de TV par 24 heures	Propafénone	19	1340,3 ± 3 851,4	N.S. ^d	7,0 ± 21,2	-1 333,3 (-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.S. ^d		
N ^{bre} moyen d'épisodes de TV par 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)	N.S. ^d		

ESV = Extrasystoles ventriculaires
 ESV appariées = Nombre d'ESV se produisant par groupes de deux (et non le nombre de paires)
 TV ou tachycardie ventriculaire = Extrasystoles ventriculaires se produisant par épisodes de 3 ou plus
 Épisodes de TV = 3 ou plus ESV.
 N. S. = Non statistiquement significatif pour un seuil de signification statistique de 0,05

^a Valeur de p entre les traitements pour les valeurs de la période courante

^b Valeur de p pendant le traitement pour le changement par rapport à la valeur de départ

^c Valeur de p entre les traitements pour le changement par rapport à la valeur de départ

^d Ce test a été effectué sur des données transformées

^e Indique une différence entre le comportement des deux séquences de traitement, peut-être en raison des résultats inégaux durant les périodes avec placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Électrophysiologie

L'effet antiarythmique de la propafénone (chlorhydrate de propafénone) a été établi dans plusieurs modèles animaux. Chez le cobaye et le lapin, le chlorhydrate de propafénone (administré à raison de 2 mg/kg par voie intraveineuse) a maîtrisé la fibrillation ventriculaire provoquée par un courant électrique. Le chlorhydrate de propafénone a diminué ou éliminé les arythmies causées par le chloroforme et l'adrénaline chez le chat (à des doses de 1 mg/kg par voie intraveineuse ou de 2 à 10 mg/kg par voie intraveineuse) et chez le chien (à des doses de 1 mg/kg par voie intraveineuse ou de 10 mg/kg par voie orale). Il en est de même pour les arythmies causées par le chlorure de calcium, les glucosides et la ligature des coronaires chez le

chien (à des doses de 1 à 4 mg/kg par voie intraveineuse). Le chlorhydrate de propafénone a également maîtrisé les arythmies provoquées par l'aconitine chez le lapin (à une dose de 3 mg/kg par voie intraveineuse).

On peut classer la propafénone comme un agent antiarythmique qui exerce un effet stabilisateur de membrane.

Hémodynamique

Chez le chien, la force de contraction ventriculaire et la tension artérielle n'ont pas été modifiées par suite de l'administration de doses de 3 mg/kg par voie intraveineuse. Cependant, on a noté une chute de la tension artérielle, une diminution de la fréquence et de la contractilité cardiaques, ainsi qu'un allongement de l'intervalle PR et un élargissement du complexe QRS sur l'électrocardiogramme, à la suite de l'administration de doses plus élevées de 12 mg/kg par voie intraveineuse ou chez des animaux dont les artères coronaires avaient été ligaturées au préalable, ou encore avec l'administration concomitante de bêta-bloquants.

Autres

Des similitudes entre la structure de la propafénone et celle du propranolol ont incité les chercheurs à réaliser plusieurs études animales visant à établir les effets bêta-bloquants potentiels de la propafénone. Dans le cadre d'études in vitro, la propafénone a eu un effet bêta₁-bloquant sur des préparations de coeurs de cobayes isolés et un effet bêta₂-bloquant sur des artères coronaires et des muscles trachéaux de bovins. Des études in vivo réalisées chez des rats ont montré que l'effet antiarythmique de la propafénone est survenu avec des doses intraveineuses sept fois plus faibles que les doses nécessaires pour obtenir l'effet bêta-bloquant (DE₅₀ de 0,437 mg/kg et de 3,25 mg/kg respectivement). Toutefois, au cours des études in vitro, l'effet bêta-bloquant et l'effet antiarythmique de la propafénone sont survenus aux mêmes doses.

Dans le cadre d'études in vitro réalisées sur des artères coronaires de bovins, la propafénone (administrée à raison de 56,0 mg/L) a produit un effet relaxant plus faible que celui de l'étafénone, de la papavérine, de l'héxobendine, de la fendiline et de l'oxifédrine, mais plus marqué que celui de la théophylline, de l'aminophylline et du carbocromène. L'effet de la propafénone sur les muscles trachéaux de bovins et les côlons de cobayes a été le même que celui de la papavérine. In vivo, l'administration d'une dose de 0,5 à 4,0 mg/kg de propafénone par voie intraveineuse à des chiens a provoqué une légère diminution de la tonicité du duodénum, alors qu'une dose de 1,0 à 4,0 mg/kg de propafénone a entraîné une baisse marquée de l'amplitude du péristaltisme.

Par ailleurs, on a montré qu'une solution de propafénone à 0,5 % avait un effet anesthésique local sur la cornée de cobayes conscients.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 6 : Valeurs des DL₅₀ observées au cours des études de toxicité aiguë

<u>Espèce</u>	<u>Voie</u>	<u>Sexe</u>	<u>DL₅₀</u>	<u>(Intervalle de confiance à 95 %)</u>
Souris	orale	mâle	650	(445 à 888) mg/kg
		femelle	605	(434 à 840) mg/kg
	i.v.	mâle	29,3	(26,6 à 32,7) mg/kg
		femelle	31,1	(28,3 à 35,7) mg/kg
Rat (adulte)	orale	mâle	1316	(978 à 1729) mg/kg
		femelle	1250	(263 à 5934) mg/kg*
	i.v.	mâle	18,6	(16,8 à 22,0) mg/kg
		femelle	16,8	(14,4 à 19,4) mg/kg
Rat (jeune)	orale	mâle	3556	(2731 à 4885) mg/kg
		femelle	2902	(2090 à 4484) mg/kg
	i.v.	mâle	23,0	(16,0 à 32,0) mg/kg
		femelle	23,1	(16,1 à 31,8) mg/kg

* Intervalle de confiance de 90 %

Dans le cadre d'une étude de tolérance de doses aiguës administrées par voie orale à des chiens, où chaque dose a été administrée à deux chiens, aucun des chiens qui ont reçu la dose de 350 mg/kg n'est décédé, mais un chien qui a reçu la dose de 500 mg/kg est décédé, et les deux chiens qui ont reçu la dose de 650 mg/kg sont décédés. Dans une étude semblable réalisée chez des chats, aucun animal qui a reçu la dose de 60 mg/kg n'est décédé, mais les deux chats qui ont reçu la dose de 100 mg/kg sont décédés.

Les principaux symptômes de toxicité étaient les suivants : ataxie, diminution des réflexes et convulsions tonico-cloniques.

Toxicité subaiguë et chronique

Les résultats des études de toxicité subaiguë et chronique sont résumés au **tableau 7**. Toutes les études comptaient autant d'animaux de chaque sexe dans les divers groupes.

Tableau 7 : Résumé des études de toxicité subaiguë et chronique

Espèces	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose quotidienne (mg/kg)	Nombre d'animaux par groupe posologique	Nombre de décès par groupe posologique	Effets toxiques
Lapin	I.V.	3 semaines	0	4	0	Chez les lapins recevant la dose la plus élevée, on a observé une réduction du gain pondéral et une augmentation de la SGPT proportionnelles à la dose. Ces mêmes animaux ont présenté une hausse marquée du poids du cœur accompagnée d'une dégénérescence localisée des cellules musculaires cardiaques. L'examen histologique a indiqué une diminution de la spermatogénèse dans tous les groupes.
			0,3	4	0	
			0,5	4	0	
			1,0	4	0	
Rat (Wistar)	I.V.	4 semaines	0	30	0	A la dose de 3,5 mg/kg, on a observé les effets suivants : sédation, tremblements, baisse de la vigilance, réduction du gain pondéral et diminution de l'ingestion d'aliments et d'eau. Des résultats d'épreuves de laboratoire ont indiqué une diminution du nombre d'érythrocytes et des taux sériques d'urée, de sodium et de phosphore. On a également noté une augmentation du taux sérique de chlorure.
			0,35	30	0	
			1,75	30	0	
			3,5	30	0	
Rat (Wistar)	Orale (gavage)	4 semaines	0	20	0	Chez les rats recevant la dose de 300 mg/kg, on a observé une diminution du taux sérique de sodium.
			30	20	0	
			150	20	0	
			300	20	0	
Rat (Wistar)	Orale (sonde gastrique)	6 mois	0	30	0	En raison de la mortalité élevée, on a diminué les doses intermédiaire et élevée après huit semaines. Le décès était précédé d'une perte de poids ou d'une réduction du gain pondéral. La dose intermédiaire a entraîné une sédation et une diminution des réflexes. La dose élevée a entraîné les effets suivants : sédation, apathie, ataxie, troubles de la coordination, pelage hirsute, selles molles et convulsions tonico-cloniques intermittentes. L'examen histopathologique a révélé une augmentation, proportionnelle à la dose, du nombre d'hépatocytes infiltrés de graisses et de cylindres protéiques dans les tubules rénaux. Dans le groupe recevant la dose élevée, on a noté des cas de néphrite. Dans tous les groupes, on a observé les mêmes taux de dégénérescence partielle ou globale des cellules épithéliales tubulaires des testicules.
			90	30	0	
			270 (180)	30	3	
			600 (360)	30	11	
Rat (Sprague-Dawley)	Orale (gavage)	26 semaines	0	52	0	En raison de la mortalité élevée, on a diminué la dose la plus élevée après 6 semaines. On a observé les effets suivants, essentiellement dans le groupe recevant la dose élevée : pelage ébouriffé, sédation, ataxie et apathie. On a
			90	52	0	
			180	52	14	

<u>Espèces</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Durée du traitement</u>	<u>Dose quotidienne (mg/kg)</u>	<u>Nombre d'animaux par groupe posologique</u>	<u>Nombre de décès par groupe posologique</u>	<u>Effets toxiques</u>
			500 (360)	52	27	noté une absence de gain pondéral dans tous les groupes. Chez plusieurs animaux recevant la dose élevée et chez un animal recevant la dose intermédiaire, on a noté la présence de lésions inflammatoires du rein (néphrite et hydronéphrose) causées par la précipitation de la propafénone dans les tubules distaux.
Chien (Beagle)	I.V.	4 semaines	0	6	0	Les animaux qui ont reçu la dose de 5 mg/kg ont présenté les effets suivants : baisse du poids corporel et diminution de l'ingestion d'aliments, agitation, timidité, anxiété et pelage hirsute. Immédiatement après l'injection, on a noté les effets suivants : tremblements, diminution des réflexes et défécation spontanée. Les ECG réalisés à la fin de l'étude ont indiqué une diminution marquée de la fréquence cardiaque. Les résultats d'épreuves de laboratoire ont montré une diminution marquée des taux sériques de LDH, de calcium, de chlorure et de phosphore inorganique ainsi que du taux d'azote uréique du sang. L'examen histopathologique a révélé l'arrêt complet de la spermatogénèse.
			0,3	6	0	
			1,0	6	0	
			5	6	0	
Chien (Beagle)	I.V.	4 semaines	0	6	0	Le groupe recevant la dose de 5,0 mg/kg a présenté une diminution du taux sérique de potassium.
			1,0	6	0	
			2,2	6	0	
			5	6	0	
Chien (Bâtard)	Orale	4 semaines	0	2	0	Chez les animaux du groupe recevant la dose élevée, on a observé une diminution du poids corporel et une augmentation du poids du cœur et du foie.
			20	2	0	
			50	2	0	
			100	2	0	
Chien (Beagle)	Orale	6 mois	0	6	0	Dans le groupe recevant la dose de 120 mg/kg, on a observé les effets suivants : sédation, tremblements intermittents, réduction du gain pondéral, diminution de l'ingestion d'aliments et réduction du temps de prothrombine. En raison du décès d'un animal et de la détérioration marquée de l'état de santé des autres animaux recevant la dose de 240 mg/kg, on a fait passer la dose à 180 mg/kg après neuf semaines puis on l'a augmentée de nouveau progressivement jusqu'à ce qu'elle atteigne 240 mg/kg au cours de la trentième semaine. À cette dose, les animaux présentaient les effets suivants : apathie, sédation, ataxie, convulsions, vomissements, salivation, diarrhée, réduction du gain pondéral et diminution de l'ingestion d'aliments, diminution du temps de prothrombine et du taux sérique de LDH et augmentation du taux sérique d'acide urique.
			30	6	0	
			120	6	0	
			240 (180) (210) (240)	6	1	
Chien (Beagle)	Orale	52 semaines	0	10	0	Les chiens recevant la dose de 60 mg/kg ont eu des vomissements.
			30	10	0	

<u>Espèces</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Durée du traitement</u>	<u>Dose quotidienne (mg/kg)</u>	<u>Nombre d'animaux par groupe posologique</u>	<u>Nombre de décès par groupe posologique</u>	<u>Effets toxiques</u>
			60	10	1	Ceux recevant la dose de 120 mg/kg ont présenté les effets suivants : vomissements, ataxie ainsi que tremblements accompagnés de spasmes tonicocloniques. Les résultats d'épreuves de laboratoire ont révélé une diminution des taux sériques de globulines et de protéines totales. Un chien recevant la dose de 60 mg/kg et trois autres celle de 120 mg/kg sont décédés, probablement en raison d'un collapsus circulatoire.
			120	10	3	
Singe (Rhésus)	I.V.	4 semaines	0	4	0	On a signalé une réduction du gain pondéral proportionnelle à la dose. Tous les animaux traités ont présenté une diminution du volume de l'éjaculat et du nombre de spermatozoïdes. Dans le groupe recevant la dose élevée, aucun des spermatozoïdes de l'éjaculat n'était vivant. L'examen histopathologique a révélé une inhibition de la spermatogénèse dans le groupe recevant la dose de 2,0 mg/kg et des troubles plus graves de la spermatogénèse (notamment l'absence de maturation des spermatozoïdes et la fréquence importante de noyaux hyperchromatiques atypiques et de pycnose nucléaire) chez les animaux recevant la dose de 5,0 mg/kg. Le nombre de spermatozoïdes est revenu à la normale dans les huit semaines suivant la fin de l'étude.
			2,0	4	0	
			5,0	4	0	

Mutagénicité et carcinogénicité

Étude de mutagénicité

Le potentiel mutagène du chlorhydrate de propafénone a été étudié in vitro sur des bactéries (système Salmonella/microsomes) et in vivo sur des hamsters chinois, des rats et des souris. Dans le cadre de ces études, on n'a observé aucun signe d'effet mutagène.

Études de carcinogénicité

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

Reproduction et tératologie

Fertilité et performance en matière de reproduction

Des rats albinos SPF (24/sexe/dose) ont reçu du chlorhydrate de propafénone par gavage à raison de 0, de 30, de 90 ou de 270 mg/kg/jour. Les mâles et les femelles ont été traités pendant 70 jours et 14 jours avant l'accouplement, respectivement. On a continué le traitement chez les rats et les rates pendant un maximum de 14 jours durant la période d'accouplement. Le chlorhydrate de propafénone n'a eu aucun effet défavorable sur la fécondité, mais a augmenté la durée de 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 de 150 mg/kg (pour les rats) et de 0 ou de 120 mg/kg (pour les lapins) pendant 10 semaines (6 jours/semaine). Au dernier jour du traitement pour les rats et après la fin du traitement pour les lapins, chaque animal a été accouplé à deux femelles non traitées. On n'a observé aucun effet sur la fécondité, le comportement ni le nombre de petits, pour l'une ou l'autre espèce.

Études de tératologie

Des rates Wistar (20/groupe) ont reçu du chlorhydrate de propafénone par gavage à raison de 0, de 90, de 270 ou de 600 mg/kg/jour, du 5^e au 15^e jour de gestation. Aucune dose n'a semblé entraîner de signe de tératogénicité. On a observé un effet embryotoxique (augmentation des taux de résorption et baisse du poids des foetus) à la dose la plus élevée. Un ralentissement du gain pondéral indiquait déjà que cette dose était toxique chez les rates.

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande gravides ont reçu du chlorhydrate de propafénone par gavage à raison de 0, de 15, de 30 ou de 150 mg/kg, du 6^e au 18^e jour de gestation. Les foetus des groupes recevant les doses intermédiaire et élevée ont présenté certaines anomalies (retard

d'ossification du crâne, des vertèbres du coccyx et des premières phalanges). Les taux de résorption et de mortalité foetale étaient plus élevés dans le groupe recevant la dose élevée. Une réduction du gain pondéral et une augmentation de la mortalité indiquaient déjà que cette dose était toxique chez les lapines.

Spermatogenèse

L'administration intraveineuse de chlorhydrate de propafénone à des doses de 0,3, de 0,5 et de 1,0 mg/kg pendant trois semaines à des lapins de Nouvelle-Zélande (deux par dose) a entraîné une baisse de la spermatogenèse. La dose de 1,0 mg/kg a entraîné une dégénérescence de l'épithélium spermatogène dans les testicules de tous les animaux.

D'autres études sur la spermatogenèse ont été réalisées chez le singe, le chien et le lapin. Chez le singe, après l'administration intraveineuse de chlorhydrate de propafénone à des doses de 2 et de 5 mg/kg par jour pendant quatre semaines, on a noté une baisse de la spermatogenèse, qui était toutefois réversible huit semaines après l'arrêt du traitement. On a noté des changements mineurs au spermatogramme (oligospermie) chez des chiens ayant reçu 5 mg/kg par voie intraveineuse pendant quatre semaines et chez des lapins ayant reçu 3,5 et 5 mg/kg par voie intraveineuse pendant six jours. Ce phénomène s'est résorbé quatre semaines après l'arrêt du traitement. On n'a observé aucune lésion du parenchyme des testicules, et l'examen au microscope électronique n'a révélé aucun changement quant à l'épithélium spermatogène 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. 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.
10. Podrid PJ, Lown B. Propafenone: A New Agent for Ventricular Arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(1): 117-125.
11. Podrid PJ, Lampert S, Graboyes B, Blatt CM, Lown B. Aggravation of Arrhythmia by Antiarrhythmic Drugs - Incidence and Predictors. *Am J Cardiol* 1987;59:38E-44E.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. Monographie de produit de RYTHMOL[®] par les Laboratoires Abbott, Limitée. Numéro de contrôle : 169503. Date de révision : le 26 mars 2014.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

Pr MYL-PROPAFENONE

**Chlorhydrate de propafénone, en comprimé
pelliculé**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYL-PROPAFENONE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYL-PROPAFENONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MYL-PROPAFENONE est indiqué dans le traitement de certains types d'arythmies (battements de coeur irréguliers).

Comment agit ce médicament :

MYL-PROPAFENONE est un agent antiarythmique. Il agit sur le métabolisme des muscles cardiaques pour bloquer certains battements de coeur irréguliers. Il agit également comme anesthésique local, bloque le courant sodique et ralentit le potentiel de réaction rapide des muscles cardiaques.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser MYL-PROPAFENONE si :

- vous êtes allergique à certains ingrédients de MYL-PROPAFENONE, incluant les ingrédients actifs et non actifs;
- vous avez certains troubles cardiaques graves ou avez subi une crise cardiaque au cours des trois derniers mois
- vous avez une insuffisance hépatique grave;
- vous avez certains troubles respiratoires;
- vous êtes atteint de myasthénie grave;
- vous avez moins de 18 ans.

L'ingrédient médicamenteux est :

chlorhydrate de propafénone

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, povidone, hydroxypropylméthylcellulose, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium et pelliculage Opadry contenant de l'hydroxypropylméthyl cellulose, du dioxyde de titane et du macrogol / polyéthylène glycol 400 (dosage de 150 mg) ou pelliculage

Opadry contenant du dioxyde de titane, du polydextrose, de l'hydroxypropylméthyl cellulose, de la triacétine et du macrogol / polyéthylène glycol 8000 (dosage de 300 mg).

Pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la PARTIE I de la monographie de produit.

Les formes posologiques sont :

MYL-PROPAFENONE est présenté en comprimés pelliculés dans les dosages suivants : 150 mg et 300 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

MYL-PROPAFENONE est conçu pour être utilisé seulement chez les patients qui ont des battements de coeur irréguliers (arythmies) mettant leur vie en danger. La plupart des agents antiarythmiques peuvent causer des arythmies graves; on a établi que certains d'entre eux étaient associés à une augmentation de l'incidence de mort subite. Votre médecin vous parlera des risques et des bienfaits d'un traitement antiarythmique.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYL-PROPAFENONE si:

- vous avez des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou souffrez du syndrome de Brugada;
- vous êtes enceinte, envisagez de le devenir ou allaitez;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- votre nombre de globules sanguins est anormal;
- vous présentez une anomalie de la fonction hépatique;
- vous avez une maladie neuromusculaire (ex. : myasthénie grave);
- vous avez une maladie rénale;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients;
- vous effectuez des tâches qui exigent une attention spéciale (ex. : conduite d'une automobile ou manoeuvre de machinerie lourde) parce qu'une vision trouble, les étourdissements, la fatigue et une faible tension artérielle sont des effets secondaires fréquemment associés à l'administration de MYL-PROPAFENONE.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec MYL-PROPAFENONE comprennent :

- bêta-bloquants (ex. : propranolol et métoprolol);

- digoxine, venlafaxine, rifampine, cimétidine, quinidine, kétoconazole, érythromycine, amiodarone, phénobarbital;
- anticoagulants (ex. : warfarine);
- certains anesthésiques locaux (ex. : lidocaïne);
- certains antidépresseurs tricycliques (ex. : désipramine) et autres antidépresseurs (ex. : fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine);
- certains médicaments qui peuvent nuire à votre système immunitaire (ex. : cyclosporine);
- certains antirétroviraux (ex.: ritonavir, lopinavir/ritonavir);
- jus de pamplemousse.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La posologie doit être adaptée aux besoins du patient. La dose habituelle de MYL-PROPAFENONE chez l'adulte est de 150 mg à prendre toutes les 8 heures. Toutefois votre médecin peut décider d'une posologie individuelle différente.

Il faut avaler les comprimés enrobés entiers, sans les croquer, avec du liquide. Il est recommandé de les prendre avec de la nourriture.

Surdose :

Si vous ou une personne que vous connaissez prenez accidentellement une dose plus élevée que la dose prescrite, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche avec les comprimés. Indiquez à votre médecin ou au personnel de l'hôpital la quantité du médicament ayant été ingérée. Même les légers surdosages doivent être pris au sérieux.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez, sauf si c'est presque le moment de la dose suivante. Dans ce cas, ne prenez pas la dose oubliée.

Ne prenez pas deux doses à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Outre ses effets voulus, un médicament peut causer des effets non désirés. On les appelle « effets secondaires ». Bien que les effets secondaires mentionnés puissent ne pas tous se produire, il peut être nécessaire de consulter un médecin s'ils surviennent.

Les effets indésirables les plus fréquents de MYL-PROPAFENONE sont les suivants : étourdissements, envie de vomir (nausées), vomissements, altération du goût et constipation. Les effets indésirables moins fréquents

comprennent : maux de tête, vision trouble, difficulté à dormir, tremblements, somnolence, dyspepsie, bouche sèche, perte d'appétit, douleurs/crampes abdominales, flatulence, fatigue, éruption cutanée, faiblesse, douleur thoracique, anxiété, transpiration abondante et douleurs articulaires.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous éprouvez des effets secondaires inexpliqués ou si vous avez des inquiétudes relativement aux effets secondaires énumérés cidessus.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	battements de coeur rapides ou irréguliers		√	
Fréquent	douleur thoracique		√	
	étourdissements, sensation de tête légère, évanouissements		√	
	troubles du foie (ex. : jaunissement de la peau ou des yeux, nausées et vomissements prolongés et douleurs abdominales)		√	
	troubles sanguins (bleus apparaissant de façon exagérée, saignements survenant facilement)		√	
Peu fréquent	contrôle musculaire anormal (ataxie),		√	
Inconnu	diminution de la fréquence cardiaque		√	
	convulsions, troubles du mouvement (symptômes extrapyramidaux), agitation		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MYL-PROPAFENONE.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement si vous éprouvez tout symptôme d'effet secondaire grave mentionné plus haut.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez MYL-PROPAFENONE et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

Les comprimés MYL-PROPAFENONE doivent être conservés à une température comprise entre 15 et 30°C dans un contenant bien fermé, résistant à la lumière.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Il est important de conserver les comprimés MYL-PROPAFENONE dans l'emballage d'origine.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler:

Faire une déclaration en ligne au MedEffet;

Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou

Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste:

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789

- Adresse postale:

Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice de l'adresse: 0701E

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision: Le 11 août, 2016



Mylan Pharmaceuticals ULC

Etobicoke, ON M8Z 2S6

1-800-575-1379

www.mylan.ca

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379