

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>**MYLAN-PROPAFENONE**

Comprimés de chlorhydrate de propafénone  
Comprimés enrobés, à 150 mg et 300 mg, par voie orale

Agent antiarythmique

Code ATC : C01BC03

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

Date d'approbation initiale :  
le 14 septembre 2016

Date de révision :  
11 avril 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262458

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	04/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	04/2022

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants .....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	13
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	13

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	15
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	16
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>17</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	17
9.3	Interactions médicament-médicament.....	17
9.5	Interactions médicament-aliment.....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	20
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>20</b>
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>		<b>23</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>23</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>23</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	23
14.2	Résultats de l'étude .....	24
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	26
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>26</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>27</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>33</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>34</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

MYLAN-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.

MYLAN-PROPAFENONE 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 MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-PROPAFENONE 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 essais cliniques comparatifs ne permettent pas de conclure que l'utilisation de MYLAN-PROPAFENONE a un effet favorable sur la survie ou l'incidence de mort subite.

#### **1.1 Enfants**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données provenant des essais cliniques et l'expérience suggèrent que l'innocuité de MYLAN-PROPAFENONE est différente lorsqu'on l'utilise chez des patients âgés (voir [7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- MYLAN-PROPAFENONE est contre-indiqué dans les cas suivants :
  - Patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
  - Syndrome de Brugada connu.
  - Infarctus du myocarde au cours des trois derniers mois.
  - Insuffisance cardiaque congestive grave ou non maîtrisée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
  - Choc cardiogénique.

- Troubles de la conduction sino-auriculaire, auriculoventriculaire et intraventriculaire et dysfonctionnement du nœud sinusal (p. ex., maladie du sinus), en l'absence d'un stimulateur cardiaque.
  - Bradycardie grave (moins de 50 battements/min).
  - Hypotension grave.
  - Troubles bronchospastiques.
  - Troubles marqués de l'équilibre électrolytique.
  - Insuffisance hépatique grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
  - Maladie pulmonaire obstructive chronique.
  - Myasthénie grave.
- Prise concomitante de ritonavir (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### 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 soupeser soigneusement les risques et les avantages d'un traitement antiarythmique pour tout patient souffrant d'arythmies ventriculaires.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- La posologie de MYLAN-PROPAFENONE 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La posologie initiale de MYLAN-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 MYLAN-PROPAFENONE.
- Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée, on amorcera le traitement par MYLAN-PROPAFENONE à raison de 150 mg une fois par jour (150 mg/jour) (voir [7 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 MYLAN-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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Chez les patients âgés, une insuffisance hépatique ou rénale peut faire en sorte que la dose efficace de MYLAN-PROPAFENONE soit plus faible; par conséquent, il convient de surveiller étroitement ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- On ne dispose pas de données sur la posologie appropriée quand on prescrit MYLAN-PROPAFENONE à un patient qui recevait jusque-là de la lidocaïne.
- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

#### 4.4 Administration

On recommande d'administrer MYLAN-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.

#### 4.5 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.

## 5 SURDOSAGE

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 nœud sinusal, bloc AV, tachycardie ventriculaire, flutter ventriculaire, fibrillation ventriculaire et arrêt cardiaque). La diminution de la contractilité (effet inotrope négatif) peut causer une hypotension qui, dans des cas graves, peut mener à un choc cardiovasculaire.

Signes et symptômes non cardiaques : acidose métabolique, céphalées, des étourdissements, vision trouble, paresthésie, tremblements, nausées, constipation, sécheresse de la bouche et 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés enrobés à 150 mg et 300 mg	Croscarmellose sodique*, hypromellose, macrogol 400 et 6000, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié, eau purifiée, dioxyde de titane  * Chaque comprimé à 150 mg contient jusqu'à 10,0 mg de croscarmellose sodique (1,92 mg de sodium); Chaque comprimé à 300 mg contient jusqu'à 20,0 mg de croscarmellose sodique (3,85 mg de sodium).

Les comprimés à libération immédiate MYLAN-PROPAFENONE à 150 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, biconvexes et enrobés, avec la mention « 150 » gravée sur une face. Ils sont offerts sous forme de chlorhydrate de propafénone à 150 mg en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés à libération immédiate MYLAN-PROPAFENONE à 300 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, biconvexes et enrobés, avec la mention « 300 » gravée sur une face. Ils sont offerts sous forme de chlorhydrate de propafénone à 300 mg en flacons de 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir [3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

#### Sexe

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée suggérant que le sexe est associé à des différences sur le plan de la pharmacocinétique, de l'innocuité ou de l'efficacité du chlorhydrate de propafénone,

lorsqu'il est administré en tant que chlorhydrate de propafénone.

### Race

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée suggérant que la race est associée à des différences sur le plan de la pharmacocinétique, de l'innocuité ou de l'efficacité du chlorhydrate de propafénone, lorsqu'il est administré en tant que chlorhydrate de propafénone.

## **Cancérogenèse et mutagenèse**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

## **Cardiovasculaire**

### Mortalité

Les résultats des essais *Cardiac Arrhythmia Suppression Trials* (CAST) menés 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 les essais CAST selon un protocole révisé faisant appel uniquement à la moricizine et à un placebo. On a mis fin prématurément aux essais 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 structurale.

### 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

MYLAN-PROPAFENONE tout comme d'autres antiarythmiques, peut causer des effets proarythmiques, c.-à-d., qu'il peut causer de nouvelles arythmies ou aggraver des arythmies existantes (voir [8.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)). 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 manœuvres 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 essais cliniques réalisés 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 les essais CAST semblent indiquer que le risque existe pendant tout le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Mortalité](#)).

### Insuffisance cardiaque congestive

Dans le cadre du traitement par propafénone hydrochloride 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 essais 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 propafénone hydrochloride. Parmi les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque congestive probablement liée à propafénone hydrochloride, 80 % souffraient déjà d'une insuffisance cardiaque et 85 % souffraient d'une maladie coronarienne. Les cas d'insuffisance cardiaque congestive pouvant être attribuée à propafénone hydrochloride 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 MYLAN-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 MYLAN-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 [8.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)). Par conséquent, l'apparition de signes de diminution de la conduction cardiaque pendant le traitement par MYLAN-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 MYLAN-PROPAFENONE, étant donné le risque d'élévation de ce seuil.

### **Conduite de véhicules 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.

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

### **Hématologique**

## Troubles hématologiques

On a signalé de rares cas d'agranulocytose chez des patients traités par le chlorhydrate de 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 le chlorhydrate de 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 MYLAN-PROPAFENONE en présence de leucopénie ou de tout autre signe ou symptôme évoquant la possibilité d'agranulocytose ou de granulocytopénie. L'arrêt du traitement par le chlorhydrate de propafénone est habituellement suivi d'un rétablissement de la numération globulaire en moins de deux semaines.

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

### 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'administration du 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 MYLAN-PROPAFENONE aux patients présentant une insuffisance hépatique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il est important de surveiller les intervalles sur l'électrocardiogramme (ECG) pour déceler tout signe d'effets pharmacologiques excessifs (voir [5 SURDOSAGE](#)) et (ou) tout effet indésirable 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 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.

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 [8.3 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament peu courants observés au cours des essais cliniques](#)).

## **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 le chlorhydrate de propafénone. Il était toutefois impossible de déterminer le pourcentage exact des patients qui présentaient des anticorps antinucléaires à la suite du traitement par le chlorhydrate de propafénone. Ces résultats d'épreuves de laboratoire n'étaient pas accompagnés de symptômes cliniques. Un cas de syndrome pseudolupique 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 MYLAN-PROPAFENONE.

### **Rénal**

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 standards 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 glucuroconjugés 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 MYLAN-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 [5 SURDOSAGE](#)). On n'a pas déterminé la dose appropriée pour ces patients.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

#### Réduction de la spermatogenèse

On a procédé à l'évaluation clinique de la spermatogenèse chez 11 sujets en bonne santé qui ont reçu du chlorhydrate de 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.

### **Respiratoire**

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

De façon générale, les patients souffrant de trouble bronchospastique ne doivent pas recevoir MYLAN-PROPAFENONE ni d'autres agents ayant un effet bêtabloquant (voir [2 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).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 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/m<sup>2</sup>) et à des doses de 150 mg/kg à des lapines (environ trois fois la dose maximale recommandée chez l'humain, en mg/m<sup>2</sup>). 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 MYLAN-PROPAFENONE chez la femme enceinte. Par conséquent, on ne doit utiliser MYLAN-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 MYLAN-PROPAFENONE pendant le travail et l'accouchement entraîne des effets indésirables 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.

#### **7.1.2 Allaitement**

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

#### **7.1.3 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

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 MYLAN-PROPAFENONE avec prudence. La dose efficace peut être plus faible chez ces patients.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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.

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

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables apparaissant au tableau 1 ont été observés chez plus de 1 % des patients.

**Tableau 1 Effets indésirables observés chez plus de 1 % des patients ayant reçu des comprimés de chlorhydrate de propafénone**

	Incidence en fonction de la dose quotidienne totale (%)			Incidence globale [toutes les doses] (%) (n = 2127)	Patients ayant abandonné le traitement (%)
	450 mg	600 mg	900 mg		
<b>Appareil cardiovasculaire</b>					
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	0,6	0,4	1,0	1,4	0,2
Bloc de branche	0,3	0,7	1,0	1,2	0,5

	Incidence en fonction de la dose quotidienne totale (%)			Incidence globale [toutes les doses] (%) (n = 2127)	Patients ayant abandonné le traitement (%)
	450 mg	600 mg	900 mg		
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
<b>Systeme nerveux central</b>					
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
<b>Appareil digestif</b>					
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
<b>Autres</b>					
Fatigue	1,8	2,8	4,1	6,0	1,0
Éruptions cutanées	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

	Incidence en fonction de la dose quotidienne totale (%)			Incidence globale [toutes les doses] (%) (n = 2127)	Patients ayant abandonné le traitement (%)
	450 mg	600 mg	900 mg		
Diaphorèse	0,6	0,4	1,1	1,4	0,3
Douleurs articulaires	0,2	0,4	0,9	1,0	0,1

Chez 2 127 patients traités par le chlorhydrate de propafénone dans le cadre d'essais cliniques comparatifs et ouverts réalisés en Amérique du Nord, les effets indésirables 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 indésirables 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 indésirables 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 le chlorhydrate de propafénone en raison d'effets indésirables.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Dans le cadre des essais cliniques, on a signalé les effets indésirables 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 indésirables 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 : 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.

Peau et tissus sous-cutanés : Alopécie, érythème et prurit.

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

##### **Conclusions de l'essai clinique**

Système hématopoïétique : Agranulocytose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), anémie, contusions, granulocytopénie, leucopénie, purpura, thrombocytopénie.

#### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

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, insuffisance rénale, diminution du nombre de spermatozoïdes, pyrexie.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Pustulose exanthémateuse aiguë généralisée, urticaire.

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.



## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 MYLAN-PROPAFENONE en concomitance avec des inhibiteurs de ces isoenzymes, on doit surveiller étroitement les patients et ajuster la posologie en conséquence.

L'administration concomitante de MYLAN-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.

### 9.3 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 2 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Digitaline	EC, 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	EC, 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 bêta-antagonistes (à l'instar de l'inhibition du	Bien que la marge thérapeutique des bêtabloquants soit étendue, une diminution de la dose sera peut-être nécessaire lorsqu'on les administre en concomitance avec le chlorhydrate de propafénone.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		métabolisme de la propafénone par la quinidine). Les concentrations plasmatiques accrues de métoprolol pourraient nuire à sa cardiosélectivité relative. Dans le cadre d'essais cliniques avec le chlorhydrate de propafénone, les patients recevant des bêtabloquants de façon concomitante n'ont pas présenté d'augmentation des effets indésirables.	
Anticoagulants	EC	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 % des concentrations plasmatiques moyennes de warfarine à l'état d'équilibre et une prolongation correspondante du temps de prothrombine d'environ 25 %.	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) en concomitance et d'ajuster la dose de l'anticoagulant au besoin.
Cimétidine	EC	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 indésirables 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	Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le chlorhydrate de propafénone en concomitance avec la lidocaïne.	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	C, T	Le traitement par le chlorhydrate de propafénone peut augmenter les concentrations sériques de cyclosporine.	
Théophylline	É, T	L'administration concomitante de	

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		chlorhydrate de propafénone et de théophylline peut augmenter les concentrations sériques de théophylline, ce qui peut entraîner une toxicité à la théophylline.	
Rifampine	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.	
Ritonavir, Lopinavir/ritonavir	T	L'administration concomitante de chlorhydrate de propafénone et de ritonavir, ritonavir/lopinavir peut entraîner des taux sériques élevés de propafénone.	L'emploi concomitant de chlorhydrate de propafénone et de ritonavir seul ou en association avec le lopinavir est contre-indiqué, (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
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 proarythmiques.	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 <sub>max</sub> et l'ASC du S-propafénone de 39 % et de 50 %, respectivement, et a augmenté la C <sub>max</sub> 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 = essai clinique; T = théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante de MYLAN-PROPAFENONE et de jus de pamplemousse peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de propafénone.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

Jean).

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

MYLAN-PROPAFENONE 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 bêtabloquante. Des essais cliniques au cours desquels 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> de celui du vérapamil) et ne contribue pas à l'effet antiarythmique du produit.

### 10.2 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 nœud sinusal, avec un effet non significatif sur la longueur du cycle sinusal. On note une augmentation du temps de conduction du nœud 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 nœud 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<sub>c</sub> 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 du 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.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de propafénone chez les patients présentant des battements de cœur prématurés (dose unique)**

Groupe	N	Dose	C <sub>max</sub> (± É.-T.)	ASC <sup>∞</sup> ng.h/ml (± É.-T.)	T <sub>max</sub> (h) (± É.-T.)	T <sub>½</sub> (h) (± É.-T.)	CL	V <sub>d</sub>
1	7	150 mg	170 (94)	989 (704)	2,1 (1,2)	3,81 (2,01)	0,67 à 0,81 L/h/ kg	1,9 à 3,0 L/kg
2	11	300 mg	410 (178)	3162 (81511)	3,1 (1,5)	3,75 (1,92)		

#### 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 mcg/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 81,3 % à une concentration de 100 µg/mL.

**Métabolisme :**

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 bêtabloquante comparable à celle de la propafénone.

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

**Élimination :**

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 et états pathologiques particuliers**

- **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.

**11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Entreposer MYLAN-PROPAFENONE à température ambiante contrôlée, entre 15 et 25 °C. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

**12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation additionnelle pour ce produit (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

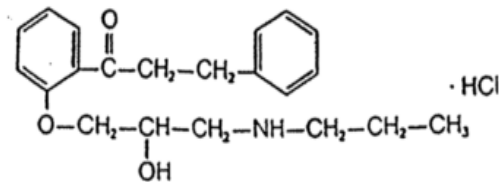
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de propafénone

Nom chimique : chlorhydrate de 2'-(2-hydroxy-3-propylaminopropoxy)-3-phénylpropionphénone

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La propafénone est un mélange racémique de S- et de R-propafénone. Le chlorhydrate de propafénone se présente sous forme de cristaux incolores ou de poudre cristalline blanche au goût très amer. Il a une pKa de  $8,8 \pm 0,3$  et est légèrement soluble dans l'eau (20 °C), à peine soluble dans l'eau chaude, le chloroforme chaud et le méthanol, et presque 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 compris entre 172,0 et 174,0 °C.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 3 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour des arythmies ventriculaires graves

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)
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

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)
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			

L'étude I visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration de 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.

#### 14.2 Résultats de l'étude

**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	$p^a$	Moyenne ± ÉT	Changement moyen (médián)	$p^b$	$p^a$	$p^c$
Nbre 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.		
Nbre 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.		
Nbre 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.		
Nbre moyen	Propafénone	43	75,3 ± 221,7	N.S.	33,7 ± 216,3	-41,7 (-9,7)	<0,01	< 0,01	< 0,01



Paramètres d'efficacité	Traitement	Période à double insu combinée							
		N	Avant le traitement		Après le traitement				
			Moyenne ± ÉT	$p^a$	Moyenne ± ÉT	Changement moyen (médian)	$p^b$	$p^a$	$p^c$
de TV par 24 heures	Placebo	42	71,6 ± 204,7		139,5 ± 371,2	67,9 (0,0)	N.S.		
N <sup>bre</sup> 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

<sup>a</sup> Valeur de  $p$  entre les traitements pour les valeurs de la période courante  
<sup>b</sup> Valeur de  $p$  pendant le traitement pour le changement par rapport à la valeur de départ  
<sup>c</sup> Valeur 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 ci-après.

**Table 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 le traitement		Après le traitement				
			Moyenne ± ÉT	$p^a$	Moyenne ± ÉT	Changement moyen (médian)	$p^b$	$p^a$	$p^c$
N <sup>bre</sup> moyen d'ESV totales par heure	Propafénone	19	633,2 ± 635,6	0,02 <sup>d,e</sup>	66,9 ± 81,9	-566,3 (-452,1)	< 0,01 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>d</sup>
	Placebo	19	542,7 ± 581,1		682,0 ± 789,7	139,3 (-2,4)	n. s. <sup>d</sup>		
N <sup>bre</sup> moyen d'ESV uniques par heure	Propafénone	19	499,5 ± 433,8	< 0,01 <sup>d,e</sup>	62,5 ± 77,2	-437,0 (-438,9)	< 0,01 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>d</sup>
	Placebo	19	399,2 ± 428,4		483,9 ± 475,5	84,7 (-10,4)	n. s. <sup>d</sup>		
N <sup>bre</sup> moyen d'ESV appariées par heure	Propafénone	19	77,9 ± 152,0	n. s. <sup>d</sup>	4,1 ± 13,5	-73,8 (-8,0)	< 0,01 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>d</sup>
	Placebo	19	93,3 ± 184,8		121,4 ± 250,9	28,1 (0,0)	n. s. <sup>d</sup>		
N <sup>bre</sup> moyen de TV par 24 heures	Propafénone	19	1340,3 ± 3851,4	n. s. <sup>d</sup>	7,0 ± 21,2	-1333,3 (-32,5)	< 0,01 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>d</sup>
	Placebo	19	1204,7 ± 2550,2		1839,3 ± 5257,5	634,7 (0,0)	n. s. <sup>d</sup>		
N <sup>bre</sup> moyen d'épisodes de TV par 24 heures	Propafénone	19	317,0 ± 780,9	n. s. <sup>d</sup>	2,3 ± 7,0	-314,7 (-10,5)	< 0,01 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>d</sup>	< 0,01 <sup>d</sup>
	Placebo	19	343,7 ± 708,0		476,3 ± 1301,1	132,6 (0,0)	n. s. <sup>d</sup>		

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

<sup>a</sup> Valeur de  $p$  entre les traitements pour les valeurs de la période courante  
<sup>b</sup> Valeur de  $p$  pendant le traitement pour le changement par rapport à la valeur de départ  
<sup>c</sup> Valeur de  $p$  entre les traitements pour le changement par rapport à la valeur de départ  
<sup>d</sup> Ce test a été effectué sur des données transformées  
<sup>e</sup> Indique une différence entre le comportement des deux séquences de traitement, peut-être en raison des résultats inégaux durant les périodes avec placebo.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Aucune étude de biodisponibilité n'a été effectuée.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Électrophysiologie

L'effet antiarythmique de 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 bêta<sub>1</sub>-bloquant sur des préparations de cœurs de cobayes isolés et un effet bêta<sub>2</sub>-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 (DE<sub>50</sub> 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.

### Toxicité aiguë

**Tableau 6 - Valeurs des DL<sub>50</sub> observées au cours des études de toxicité aiguë**

Espèce	Voie	Sexe	DL <sub>50</sub>	(Intervalle de confiance de 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
Jeune rat	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 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**

Espèce	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 0.3 0.5 1.0	4 4 4 4	0 0 0 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 spermatogenèse dans tous les groupes.
Rat (Wistar)	i.v.	4 semaines	0 0.35 1.75 3.5	30 30 30 30	0 0 0 0	À 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.
Rat (Wistar)	orale (gavage)	4 semaines	0 30 150 300	20 20 20 20	0 0 0 0	Chez les rats recevant la dose de 300 mg/kg, on a observé une diminution du taux sérique de sodium.
Rat (Wistar)	orale (sonde gastrique)	6 mois	0 90 270(180) 600(360)	30 30 30 30	0 0 3 11	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.

Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose quotidienne (mg/kg)	Nombre d'animaux par groupe posologique	Nombre de décès par groupe posologique	Effets toxiques
Rat (Sprague-Dawley)	orale (gavage)	26 semaines	0 90 180 500 (360)	52 52 52 52	0 0 14 27	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 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 0.3 1.0 5.0	6 6 6 6	0 0 0 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 spermatogenèse.
Chien (beagle)	i.v.	4 semaines	0 1.0 2.2 5.0	6 6 6 6	0 0 0 0	Le groupe recevant la dose de 5,0 mg/kg a présenté une diminution du taux sérique de potassium.
Chien (bâtard)	orale	4 semaines	0 20 50 100	2 2 2 2	0 0 0 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.
Chien (beagle)	orale	6 mois	0 30 120 240 (180) (210) (240)	6 6 6 6	0 0 0 1	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

Espèce	Voie d'administration	Durée du traitement	Dose quotidienne (mg/kg)	Nombre d'animaux par groupe posologique	Nombre de décès par groupe posologique	Effets toxiques
						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.
Chien (beagle)	orale	52 semaines	0 30 60 120	10 10 10 10	0 0 1 3	Les chiens recevant la dose de 60 mg/kg ont eu des vomissements. Ceux recevant la dose de 120 mg/kg ont présenté les effets suivants : vomissements, ataxie ainsi que tremblements accompagnés de spasmes tonico-cloniques. 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
Singe (rhésus)	i.v.	4 semaines	0 2.0 5.0	4 4 4	0 0 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 spermatogenèse dans le groupe recevant la dose de 2,0 mg/kg et des troubles plus graves de la spermatogenèse (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.

## **Cancérogénicité :**

### 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.

## **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

### 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<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> 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 fœtus) 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<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation. Les fœtus 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 fœtale 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.

### Spermatogénèse

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 spermatogénèse. 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 spermogramme (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.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

PrRHYTHMOL® comprimés 150 et 300 mg, numéro de contrôle de la présentation : 251371, Monographie de produit, BGP Pharma ULC. (26 aout 2021)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr **MYLAN-PROPAFENONE**

#### **Comprimés de chlorhydrate de propafénone**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MYLAN-PROPAFENONE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MYLAN-PROPAFENONE**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- **MYLAN-PROPAFENONE** est conçu pour être utilisé seulement chez les patients qui ont des battements de cœur 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.

#### **Pour quoi MYLAN-PROPAFENONE est-il utilisé?**

- **MYLAN-PROPAFENONE** est utilisé chez les adultes dans le traitement de certains types d'arythmies ventriculaires (battements de cœur irréguliers).

#### **Comment MYLAN-PROPAFENONE agit-il?**

**MYLAN-PROPAFENONE** est un agent antiarythmique (agent qui régule le rythme cardiaque). Il agit sur le métabolisme des muscles cardiaques pour bloquer certains battements de cœur irréguliers. Il agit également comme anesthésique local, bloque le courant sodique et ralentit le potentiel de réaction rapide des muscles cardiaques.

#### **Quels sont les ingrédients dans MYLAN-PROPAFENONE?**

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de propafénone

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, hypromellose, macrogol 400 et 6000, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon pré-gélifié, eau purifiée et dioxyde de titane.

#### **MYLAN-PROPAFENONE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés enrobés : 150 mg et 300 mg du chlorhydrate de propafénone.

**Ne prenez pas MYLAN-PROPAFENONE si :**

- vous êtes allergique au chlorhydrate de propafénone ou à tout autre ingrédient dans MYLAN-PROPAFENONE;
- vous avez certains problèmes cardiaques sévères (p. ex., syndrome de Brugada, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, bradycardie, ou troubles de la conduction cardiaque);
- vous avez subi une crise cardiaque au cours des trois derniers mois;
- vous avez une insuffisance hépatique sévère;
- vous avez des troubles pulmonaires (p. ex., troubles bronchospastiques, ou grave maladie pulmonaire obstructive);
- vous êtes atteint de myasthénie grave; (un trouble auto-immun qui entraîne une faiblesse musculaire);
- vous souffrez d’hypotension sévère (tension artérielle basse);
- vous avez de graves problèmes de déséquilibre électrolytique;
- vous prenez du ritonavir (un médicament antiviral utilisé pour traiter le virus d’immunodéficience humaine (VIH)).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MYLAN-PROPAFENONE, afin de réduire la possibilité d’effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez des antécédents familiaux de mort subite d’origine cardiaque;
- êtes enceinte, envisagez de le devenir;
- allaitez ou envisagez allaiter. MYLAN-PROPAFENONE est excrété dans le lait maternel. Si vous allaitez, votre professionnel de la santé discutera avec vous des autres méthodes pour nourrir votre nourrisson;
- souffrez de problèmes cardiaques;
- avez un nombre anormal de globules sanguins ;
- présentez des problèmes hépatiques;
- avez une maladie neuromusculaire (ex. : myasthénie grave);
- avez des problèmes rénaux;
- avez un stimulateur cardiaque permanent;
- avez un blocage dans une partie de vos voies aériennes (p. ex., asthme).;

**Autres mises en garde que vous devriez connaître :**

Prendre MYLAN-PROPAFENONE peut provoquer les effets suivants :

- **Troubles cardiaques :** MYLAN-PROPAFENONE peut causer d’autres problèmes cardiaques. Ceux-ci comprennent : rythmes cardiaques anormaux (p. ex., arythmies, tachycardie ventriculaire grave, fibrillation ventriculaire ou torsade de pointes) et réduction de la conduction cardiaque (problèmes liés au système électrique qui contrôle vos battements cardiaques). Ces manifestations peuvent menacer la vie et peuvent exiger la ressuscitation pour prévenir un résultat potentiellement fatal. Votre professionnel de la santé évaluera votre cœur tout au long du traitement. Il pourrait décider de réduire ou de mettre fin à votre traitement au besoin.

- **Agranulocytose (faible taux de globules blancs) :** MYLAN-PROPAFENONE peut causer une agranulocytose, généralement quatre à six semaines après le début du traitement. Avisez votre professionnel de la santé si vous remarquez ou présentez une fièvre, de la fatigue, un inconfort ou tout signe d'infection. Votre professionnel de la santé pourrait mettre fin à votre traitement par MYLAN-PROPAFENONE.
- **Troubles hépatiques :** MYLAN-PROPAFENONE peut causer des troubles hépatiques comme des lésions des cellules hépatiques, une augmentation des enzymes hépatiques, et une inflammation du foie (hépatite). Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé et pourrait ajuster votre dose de MYLAN-PROPAFENONE.
- **Problèmes du système immunitaire :** MYLAN-PROPAFENONE peut causer des résultats anormaux à un test sanguin appelé Test des anticorps antinucléaires ou test ANA (pour l'anglais *Antinuclear Antibody Test*). Votre professionnel de la santé surveillera et évaluera vos anticorps antinucléaires (un type d'anticorps produits par le système immunitaire) au début du traitement et à intervalles réguliers pendant votre traitement. Il pourrait réduire votre dose ou mettre fin à votre traitement.
- **Problèmes de fertilité (hommes) :** MYLAN-PROPAFENONE peut causer une réduction des taux de sperme, de l'hormone folliculostimulante (FSH), et de testostérone. Parlez-en avec votre professionnel de la santé pour voir comment MYLAN-PROPAFENONE pourrait vous affecter.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** MYLAN-PROPAFENONE peut causer une vision brouillée, des étourdissements, de la fatigue, et de l'hypotension. Avant de conduire ou d'effectuer des tâches qui exigent une attention particulière, attendez de savoir comment vous répondez à MYLAN-PROPAFENONE.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MYLAN-PROPAFENONE:**

- médicaments connus en tant que bêtabloquants utilisés pour traiter l'hypertension (p. ex., propranolol et métoprolol);
- quinidine, kétoconazole, et érythromycine (médicaments connus pour réduire l'activité d'une classe d'enzymes (comme CYP3A4 et CYP2D6) responsables de la décomposition et de l'élimination de plusieurs médicaments et toxines);
- cimétidine (utilisée pour soulager les symptômes de reflux d'acide, de brûlements d'estomac et d'ulcères d'estomac en diminuant l'activité de la pompe à protons (enzyme CYP1A2));
- médicaments connus en tant qu'anticoagulants utilisés pour empêcher la coagulation sanguine comme la warfarine ou l'acénocoumarol
- certains anesthésiques locaux (ex. lidocaïne);
- désipramine, fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine et venlafaxine (médicaments connus comme antidépresseurs utilisés pour traiter la dépression);
- cyclosporine (utilisée pour supprimer la fonction du système immunitaire);
- théophylline (utilisé pour traiter les maladies pulmonaires);

- rifampicine (utilisée pour traiter ou prévenir la tuberculose et d'autres infections bactériennes);
- produits de ritonavir et de lopinavir/ritonavir (un antiviral généralement utilisé pour traiter le VIH);
- amiodarone, digoxine (utilisées pour traiter les problèmes cardiaques);
- phénobarbital (utilisé pour traiter les convulsions);
- millepertuis (composé à base de plante généralement utilisé pour traiter la dépression et les troubles du comportement);
- le jus de pamplemousse

#### **Comment prendre MYLAN-PROPAFENONE :**

- Les comprimés MYLAN-PROPAFENONE doivent être avalés entiers avec un liquide. Ne pas mâcher vos comprimés.
- On devrait prendre MYLAN-PROPAFENONE avec des aliments.

#### **Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera la dose de MYLAN-PROPAFENONE qui vous convient. La dose initiale de MYLAN-PROPAFENONE chez l'adulte est de 150 mg toutes les 8 heures. Votre médecin peut décider d'une posologie différente selon votre situation.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MYLAN-PROPAFENONE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez ou omettez une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Mais, si c'est presque le moment de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez plutôt la prochaine dose au moment prévu. Ne tentez pas de compenser une dose oubliée en doublant la dose.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLAN-PROPAFENONE?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MYLAN-PROPAFENONE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Certains des effets secondaires comprennent :

- troubles gastro-intestinaux comme douleur abdominale/crampes abdominales ou inconfort abdominal, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, flatulence, perte de l'appétit, et altération du goût;
- troubles du système nerveux comme l'anxiété, les troubles du sommeil (insomnie), et la transpiration;
- douleurs articulaires.

**Consultez votre professionnel de la santé si vous éprouvez des effets indésirables inexpliqués ou si vous avez des inquiétudes relativement aux effets indésirables énumérés ci-dessus.**

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Arythmie</b> (rythmes cardiaques anormaux) : battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		√	
<b>Problèmes cardiaques</b> (troubles affectant votre muscle, vos valves ou votre rythme cardiaques) : douleur thoracique, inconfort thoracique, hypertension artérielle, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement, évanouissement, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, faiblesse		√	
<b>COURANT</b>			
<b>Angine</b> (pas suffisamment d'oxygène au muscle cardiaque) : inconfort au niveau de l'épaule, du bras, du dos, de la gorge, de la mâchoire ou des dents, ou douleur ou pression au niveau de la poitrine		√	
<b>Hypotension</b> (faible tension artérielle) : étourdissement, évanouissement, sensation de tête légère, vision brouillée, nausée, vomissement, ou fatigue (peut survenir lorsque vous vous levez debout à partir d'une position allongée ou assise)		√	
<b>Syncope</b> (évanouissement) : une perte temporaire de conscience en raison d'une soudaine chute de pression sanguine		√	
<b>Problèmes hépatiques</b> : jaunissement de la peau ou des yeux, vomissement, nausée, douleur ou enflure de la partie supérieure droite de l'estomac,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
urine inhabituellement foncée, ou fatigue inhabituelle			
<b>Troubles sanguins</b> : (bleus apparaissant de façon exagérée ou saignements survenant facilement)		√	
<b>Œdème</b> : enflure inhabituel des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles, du visage ou des voies aériennes			
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Ataxie</b> (absence de coordination musculaire) : difficulté avec la motricité fine comme manger, écrire ou boutonner une chemise, difficulté à marcher, perte d'équilibre ou problèmes d'allocution		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Convulsions</b> : crises convulsives, spasmes, tremblements, ou crises épileptiques		√	
<b>Troubles moteur</b> : tremblements, bradykinésie, rigidité musculaire, agitation ou mouvements incontrôlés		√	
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de pression sanguine, avoir la nausée et vomir, urticaire, éruptions cutanées, ou enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.		√	
<b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée</b> (une réaction cutanée grave) : éruptions cutanées soudaines, petites bosses rouges, fièvre ou éruptions cutanées		√	
<b>Problèmes du système nerveux</b> : faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler, sévères maux de tête, voir, ressentir ou entendre des choses qui ne sont pas là, perte de conscience,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
confusion, désorientation ou tremblement			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non-mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*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.*

#### Entreposage :

Les comprimés MYLAN-PROPAFENONE doivent être conservés à une température allant de 15 à 25 °C.

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

Il est important de laisser les comprimés MYLAN-PROPAFENONE dans leur emballage d'origine.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-PROPAFENONE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC.

Dernière révision : 11 avril 2022