

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TUNTA

PROPAFENONA

Comprimidos recubiertos 300 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Propafenona 300 mg contiene:

Clorhidrato de Propafenona 300 mg

Excipientes: (Celulosa microcristalina, Hipromelosa E3, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Polisorbato 80), c.s.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

Uso adulto

CLASIFICACIÓN

Antiarrítmico clase 1 C

Código ATC: C01 BC03

INDICACIONES

Indicado en la prevención y tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco: extrasístoles, taquicardias, taquiarritmias ventriculares v supraventriculares, síndrome de Wolf Parkinson-White.

DOSIFICACIÓN

Debe administrarse el medicamento exclusivamente por vía oral. Debido a su sabor amargo y al efecto anestésico superficial del principio activo, los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con un poco de líquido, sin masticar. Debe ajustarse la dosis según necesidades individuales de los pacientes.

Adultos:

Para la fase de ajuste y la terapia de mantenimiento, se recomienda una dosis diaria total de 450 a 600 mg dividida en dos o tres dosis diarias (1 comprimido de Propafenona comprimidos recubiertos 300 mg 2 veces al día) en pacientes que pesen alrededor de 70 kg. Ocasionalmente puede ser necesario elevar la dosis diaria a 900 mg (1 comprimido de Propafenona comprimidos recubiertos 300 mg tres veces al día). Esta dosis diaria sólo debe ser sobrepasada en casos excepcionales y bajo estricto control cardiológico.

Para los pacientes con un peso corporal menor la dosis diaria debe reducirse de forma adecuada. Debe iniciarse el tratamiento con una dosis baja, 150 mg dos veces al día, y debe valorarse cuidadosamente al paciente, poniendo especial atención en la evidencia clínica y electrocardiográfica de toxicidad.

Los incrementos de la dosis no deben realizarse hasta que el paciente haya recibido tratamiento durante 3-4 días.

En aquellos pacientes en los que aparece una prolongación del complejo QRS o del intervalo QT corregido para la frecuencia o bloqueo AV de segundo o tercer grado, se debe reducir la dosis o suspender la administración hasta la normalización del ECG.

La dosis de mantenimiento individual debe determinarse bajo control cardiológico, incluyendo monitorización electrocardiográfica y controles repetidos de la tensión arterial (fase de ajuste).

En pacientes con antecedentes de daño miocárdico severo, Propafenona, igual que otros antiarrítmicos, debe ser administrado cuidadosamente, debe iniciarse la terapia con una dosis baja, 150 mg una vez al día, y debe valorarse cuidadosamente al paciente, poniendo especial atención en la evidencia clínica y electrocardiográfica de toxicidad. Se aplica lo mismo a la terapia de mantenimiento. Cualquier incremento de la dosis que se requiera no debe acometerse hasta después de 5 a 8 días de terapia.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada o en pacientes con disfunción ventricular izquierda relevante (fracción de eyección menor del 35%) o enfermedad miocárdica estructural, el tratamiento debe iniciarse gradualmente, con una precaución especial en incrementos pequeños de dosis, poniendo especial atención en la evidencia clínica y electrocardiográfica de la toxicidad. Lo mismo se aplica para el tratamiento de mantenimiento. Cualquier incremento de dosis que pueda ser necesario, no debe llevarse a cabo hasta después de 5 a 8 días de tratamiento.

Insuficiencia hepática o renal:

En pacientes con insuficiencia hepática o renal, puede haber acumulación del fármaco tras la administración de dosis terapéuticas estándar. Sin embargo, a los pacientes en estas condiciones se

les puede ajustar la dosis de Clorhidrato de Propafenona con monitorización del ECG y de los niveles plasmáticos.

FARMACOLÓGICA

- Farmacodinamia

El Clorhidrato de Propafenona es un antiarrítmico con propiedades estabilizadoras de la membrana que bloquea los canales de sodio (clase 1 C de Vaughan Williams). También posee una eficacia beta bloqueante débil (clase 11 de Vaughan Williams). Reduce la velocidad de incremento del potencial de acción y por eso disminuye la conducción de los impulsos (efecto dromotrópico negativo). Prolonga los periodos refractarios en la aurícula, en el nódulo auriculoventricular y en los ventrículos y prolonga también los periodos refractarios de las vías accesorias en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW).

FARMACOCINÉTICA

Bioequivalencia: Este producto ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción: Las concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan entre las 2 y 3 horas después de la administración del Clorhidrato de Propafenona de liberación inmediata. Se sabe que el Clorhidrato de Propafenona sufre una biotransformación presistémica extensa y saturable (efecto hepático de primer paso a través de CYP2D6) con lo que resulta una biodisponibilidad absoluta dependiente de la dosis y de la forma de dosificación, siendo de aproximadamente 50% cuando se administra una sola dosis. Cuando se administran dosis múltiples, la concentración plasmática y la biodisponibilidad aumentan por la saturación del metabolismo hepático de primer paso. En el estado de equilibrio la biodisponibilidad se incrementa hasta casi un 100%.

Distribución

La propafenona se distribuye rápidamente. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 1,9 a 3,0 L/kg. El grado de unión a proteínas plasmáticas de la propafenona es dependiente de la concentración y disminuyó de 97,3% con 0,25 ng/mL a 91,3% con 100 ng/mL.

Biotransformación y eliminación:

Existen dos patrones del metabolismo de Clorhidrato de Propafenona determinados genéticamente. En más del 90% de los pacientes, el fármaco es metabolizado de forma rápida y extensa con una semivida de eliminación de 2 a 10 horas. Estos pacientes metabolizan el Clorhidrato de Propafenona en dos metabolitos activos: 5-hidroxiopropafenona que es formado por la isozima CYP2D6 y Ndepropilpropafenona (norpropafenona) que es formado por las isozimas CYP3A4 y CYP1A2. En menos del 10% de los pacientes, el metabolismo del Clorhidrato de Propafenona es más lento porque no se forma el metabolito 5 hidroxilo o se produce en mínima cantidad. El metabolito principal, 5-hidroxiopropafenona posee un efecto antiarrítmico comparable al de la sustancia intacta.

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

El estado de equilibrio se alcanza a los 3-4 días de la administración. Con el Clorhidrato de Propafenona existe un grado considerable de variabilidad individual en la farmacocinética que se debe principalmente al efecto hepático de primer paso y a la farmacocinética no lineal en los metabolizadores rápidos. La alta variabilidad en los niveles sanguíneos significa que la dosis debe ser evaluada cuidadosamente en los pacientes, poniendo especial atención en la evidencia de toxicidad por los síntomas clínicos y el ECG.

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

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

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

EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)

Resumen del perfil de seguridad

Las más frecuentes y comunes reacciones adversas relacionadas en la terapia con Propafenona son: mareo, trastornos de conducción cardíaca y palpitaciones.

Se describen a continuación las reacciones adversas clínicas que ocurrieron en por lo menos 1 de los 885 pacientes que tomaban Clorhidrato de Propafenona SR (tabletas de liberación modificada) en cinco estudios de fase II y dos estudios de fase III. Se espera que las reacciones adversas y frecuencias sean semejantes para las formulaciones de liberación inmediata, como este medicamento. También están incluidas a continuación las reacciones adversas que ocurrieron después de la comercialización de Propafenona.

Reacciones adversas muy comunes (ocurre en más del 10% de los pacientes que utilizan este medicamento):

- Mareo (excluyendo vértigo);
- Trastornos de conducción cardíaca (por ejemplo: bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular e intraventricular) y palpitaciones.

Reacciones adversas comunes/frecuentes (ocurre entre el 1 % y el 10% de los pacientes que utilizan este medicamento):

- Ansiedad y trastornos del sueño;
- Dolor de cabeza, cambio del paladar;
- Visión borrosa;
- Bradicardia sinusal, bradicardia, taquicardia, palpitación, aleteo auricular;
- Náusea, vómito, diarrea, constipación intestinal, boca seca, sabor amargo, y dolor abdominal;
- Falta de aliento;
- Cambios en la función del hígado;
- Fatiga, dolor torácico, astenia (debilidad) y fiebre.

Reacciones adversas no comunes (ocurre entre el 0,1 % y el 1 % de los pacientes que utilizan este medicamento):

- Disminución de las plaquetas en la sangre;
- Falta de apetito;
- Pesadillas;
- Desmayo, falta de coordinación de los movimientos y cambio de la sensibilidad de la piel (hormigueo);
- Vértigo;
- Taquicardia ventricular, arritmia (cambios en el ritmo del latido del corazón). La Propafenona puede estar asociada con efectos pro-arrítmicos que se manifiestan a través del aumento del ritmo cardíaco (taquicardia) o fibrilación ventricular. Algunas de estas arritmias pueden ser amenazas a la vida y pueden requerir reanimación para la prevención de resultado potencialmente fatal;
- Disminución de la presión sanguínea, incluyendo hipotensión postural;
- Distensión abdominal (hinchazón del abdomen) y flatulencia (gases);
- Cambios en la piel: picor, urticaria, rojez, eritema;
- Impotencia sexual.

Reacciones adversas raras (ocurre entre el 0,01 % y el 0,1 % de los pacientes que utilizan este medicamento): no se conocen hasta el momento.

Reacciones adversas muy raras (ocurre en menos del 0,01 % de los pacientes que utilizan este medicamento): no se conocen hasta el momento.

Se describen a continuación las reacciones adversas después de la comercialización de Propafenona, que no poseen frecuencia conocida:

- Cambios en la sangre: disminución de las células blancas, de las plaquetas, ausencia de plaquetas;
- Reacciones alérgicas;
- Confusión mental;
- Convulsión, síndromes extrapiramidales (temblores, espasmos, movimientos involuntarios) e inquietud;
- Fibrilación ventricular, insuficiencia cardíaca (puede ocurrir un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca preexistente) y reducción del ritmo cardíaco;
- Hipotensión postural;
- Trastorno gastrointestinal y vómito;
- Cambios en el hígado (lesión celular, colestasis, ictericia y hepatitis);
- Síndrome tipo lupus (caracterizado por fiebre, escalofríos, dolores articulares y musculares, fatiga y manchas rojas en la piel);
- Disminución del recuento de espermatozoides (reversible después de la discontinuación de la Propafenona).

CONTRAINDICACIONES

Se contraindica el Clorhidrato de Propafenona en casos de:

- Hipersensibilidad al Clorhidrato de Propafenona
- Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula del producto.
- Síndrome de Brugada conocido.
- Enfermedad cardíaca estructural significativa como:
 - Incidente de infarto de miocardio dentro de los últimos 3 meses.
 - Insuficiencia cardíaca congestiva no controlada donde la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es menor del 35%.
 - Shock cardiogénico a menos que esté causado por arritmia.
 - Bradicardia sintomática grave.

- Presencia de disfunción del nódulo sinusal, defectos de la conducción auricular, bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, bloqueo de rama o bloqueo distal en ausencia de un marcapasos artificial.
- Hipotensión severa.
- Trastornos manifiestos del equilibrio electrolítico (por ejemplo alteraciones del metabolismo del potasio).
- Enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- Miastenia gravis.
- Tratamiento concomitante con ritonavir.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Así como otros agentes utilizados para tratar las irregularidades en el ritmo o cambio en la frecuencia de los latidos del corazón, el Clorhidrato de Propafenona puede causar un nuevo cambio o empeoramiento del cambio preexistente. Por lo tanto, es esencial una evaluación clínica y electrocardiográfica realizada por el médico antes y durante el tratamiento para determinar si la respuesta al medicamento lleva a un tratamiento continuo.

Síndrome de Brugada: es una arritmia hereditaria que puede desvelarse o aparecer en el electrocardiograma (ECG). Pueden provocarse los cambios tras exposición al Clorhidrato de Propafenona por pacientes sufriendo asintómicamente del síndrome. Tras el comienzo del tratamiento con Propafenona, debe realizarse un electrocardiograma (ECG) para eliminar cambios sugestivos de este síndrome.

El tratamiento con Clorhidrato de Propafenona puede afectar el umbral rítmico y la sensibilidad de marcapasos artificiales. El marcapaso debe tener sus funciones verificadas y, caso necesario, debe reajustarse. Hay un potencial para conversión de la fibrilación auricular paroxística a aleteo auricular (véase **Reacciones adversas**).

Como otros agentes antiarrítmicos de la clase 1 c, pacientes con significativa enfermedad cardíaca estructural pueden inclinarse a eventos adversos serios, por lo tanto, se contraindica el Clorhidrato de Propafenona en estos pacientes.

Debido al efecto beta-bloqueante, debe tenerse precaución en el tratamiento de los pacientes con obstrucción de las vías aéreas, por ejemplo, pacientes con asma.

Efectos en la habilidad de conducir y operar máquinas: visión borrosa, mareos, fatiga e hipotensión postural pueden afectar la velocidad de reacción y disminuir la capacidad de operar máquinas o vehículos motores. Durante el tratamiento, no se debe conducir vehículos u operar máquinas, porque su habilidad y atención pueden estar perjudicadas.

Cuidados y advertencias para poblaciones especiales

Uso durante el embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas.

Debe usarse el Clorhidrato de Propafenona durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifique el riesgo potencial al feto y si se indique por el médico. Se conoce que el Clorhidrato de Propafenona penetra la barrera placentaria en humanos. Se relató que la concentración de Propafenona en el cordón umbilical representa alrededor del 30% del total en la sangre materna.

Lactancia: No se estudió la excreción de Propafenona en la leche materna. Datos limitados sugieren que puede excretarse la Propafenona en la leche materna. Debe usarse el Clorhidrato de Propafenona con cuidado en lactantes y si se indica por el médico.

Ancianos: En general, no se observan diferencias en la seguridad o eficacia del medicamento cuando es usado por pacientes ancianos. Sin embargo, no puede excluirse una sensibilidad mayor de algunos individuos ancianos y, por lo tanto, deben monitorearse estos pacientes cuidadosamente por el médico.

Uso en pacientes con problemas en los riñones o hígado: debe administrarse el Clorhidrato de Propafenona con cautela en pacientes con insuficiencia de los riñones o hígado.

INTERACCIONES

Los fármacos que inhiben las isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4, p. ej. , ketoconazol, cimetidina, quinidina y eritromicina y también el zumo de pomelo pueden producir incrementos en los niveles de Propafenona. Cuando la Propafenona se administra con inhibidores de estas enzimas, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y ajustar la dosis según sea preciso.

Tras el uso concomitante de Propafenona y lidocaína no se han observado efectos significativos sobre la farmacocinética de estos fármacos. Sin embargo, se ha notificado un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas de lidocaína en el sistema nervioso central.

El tratamiento combinado de amiodarona y Clorhidrato de Propafenona puede afectar la conducción y la repolarización y conduce a anomalías potencialmente arritmogénicas. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de ambos fármacos según su respuesta terapéutica.

Cuando Propafenona se utiliza de forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina y paroxetina pueden aparecer niveles plasmáticos elevados de Propafenona. La administración concomitante de Clorhidrato de Propafenona y fluoxetina en metabolizadores extensos aumentó la C_{max} y el AUC de S-propafenona en un 39 y 50% y la C_{max} y el AUC de R-propafenona en un 71 y 50%. Por lo tanto, pueden ser suficientes dosis más bajas de Propafenona para alcanzar la respuesta terapéutica deseada.

Cuando se administra Clorhidrato de Propafenona con anestésicos locales (p. ej. para la implantación de un marcapasos, intervenciones quirúrgicas u odontológicas), así como con otros fármacos que tienen un efecto inhibitorio sobre la frecuencia cardíaca y/o la contractilidad del

miocardio (p. ej. betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos) puede haber un potencial incremento de las reacciones adversas de Propafenona.

La administración concomitante de Clorhidrato de Propafenona con fármacos metabolizados por CYP2D6 (como venlafaxina) podría conducir al aumento de los niveles de estos fármacos.

Durante el tratamiento con Propafenona se han notificado aumentos en los niveles plasmáticos y/o sanguíneos de propranolol, metoprolol, desipramina, ciclosporina, teofilina y digoxina. Si se observan signos de sobredosis, deben reducirse las dosis de estos medicamentos adecuadamente.

El uso concomitante de Propafenona con inductores de CYP3A4 como fenobarbital, rifampicina, fenitoína o carbamazepina, puede reducir la eficacia antiarrítmica de Propafenona como consecuencia de una reducción en sus niveles plasmáticos. Por lo tanto, debe monitorizarse la respuesta al tratamiento con Propafenona durante el tratamiento concomitante crónico con estos medicamentos.

En pacientes que reciben anticoagulantes orales de forma concomitante (p. ej. acenocumarol, warfarina) se recomienda una estrecha monitorización del estado de la coagulación, ya que el Clorhidrato de Propafenona puede aumentar los niveles plasmáticos de estos fármacos, provocando un incremento del tiempo de protrombina. Si fuera necesario, deben ajustarse las dosis de los anticoagulantes.

SOBREDOSIS

Síntomas de sobredosis:

Síntomas miocárdicos: Los efectos de la sobredosis de Propafenona en el miocardio se manifiestan como alteraciones en la génesis y en la conducción de los estímulos cardíacos como prolongación del intervalo PQ, ensanchamiento del complejo QRS, supresión del automatismo del nódulo sinusal, bloqueo AV, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. La reducción de la contractilidad (efecto inotrópico negativo) puede provocar hipotensión que, en casos graves, puede causar shock cardiovascular.

Síntomas no cardíacos: puede aparecer frecuentemente cefalea, mareo, visión borrosa, parestesia, temblor, náuseas, estreñimiento y sequedad de boca. En casos extremadamente raros, se han notificado convulsiones con la sobredosis. También se ha notificado muerte.

En las intoxicaciones graves pueden aparecer crisis tónico-clónicas, parestesias, somnolencia, coma y parada respiratoria

Tratamiento:

Además de las medidas generales de emergencia es necesaria la monitorización y corrección de los parámetros vitales del paciente (según sea necesario) en una unidad de cuidados intensivos. La desfibrilación así como la infusión de dopamina e isoprenalina han sido eficaces en el control del ritmo y de la tensión arterial. Las convulsiones han sido aliviadas con diazepam intravenoso. Pueden

ser necesarias medidas generales de soporte como la asistencia respiratoria mecánica y el masaje cardiaco externo. Las tentativas de eliminación mediante hemoperfusión son de eficacia limitada. La hemodiálisis no es eficaz debido a la alta unión a las proteínas(> 95%) y al gran volumen de distribución.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conserve en su envase original en lugar fresco y seco entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y la humedad.