

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROPAFENONE EG 150 mg compresse rivestite con film  
PROPAFENONE EG 300 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film da 150 mg contiene:

*Principio attivo:* propafenone cloridrato 150 mg

Una compressa rivestita con film da 300 mg contiene:

*Principio attivo:* propafenone cloridrato 300 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento di tachicardie e tachiaritmie ventricolari e sopraventricolari, compresa la sindrome W.P.W., quando associate a sintomi disabilitanti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia dovrà essere come riportato di seguito, a meno di variazioni apportate dal medico.

##### Posologia

La dose deve essere adattata alle esigenze individuali dei pazienti.

##### **Adulti**

Per il trattamento iniziale e quello di mantenimento, la dose giornaliera consigliata è di 450-600 mg (una compressa da 150 mg tre volte al giorno o una compressa da 300 mg due volte al giorno).

Occasionalmente può essere necessario un aumento della dose giornaliera fino a 900 mg (una compressa da 300 mg o due compresse da 150 mg tre volte al giorno).

Questa dose giornaliera può essere superata solamente in casi eccezionali sotto stretto controllo cardiologico.

Questi dosaggi si riferiscono a pazienti con peso corporeo di circa 70 kg. Le dosi giornaliere dovranno essere ridotte proporzionalmente per pazienti con peso corporeo inferiore. Non devono essere effettuati aumenti di dosaggio fino a che il paziente non abbia assunto il trattamento per 3 – 4 giorni.

Nei pazienti che presentano un allargamento significativo del complesso QRS o un blocco AV di secondo o terzo grado, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

La dose individuale di mantenimento deve essere determinata sotto controllo specialistico cardiologico comprendente il monitoraggio dell'ECG e ripetuti controlli della pressione (fase di titolazione).

Se la durata dell'intervallo QRS è prolungata di oltre il 20% o l'intervallo QT corretto per la frequenza è prolungato, la dose dovrà essere ridotta o sospesa fino alla normalizzazione del tracciato elettrocardiografico.

##### *Popolazioni speciali*

##### **Anziani**

Complessivamente non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o di efficacia tra i pazienti anziani. Tuttavia non può essere esclusa una maggiore sensibilità di alcuni soggetti più anziani, pertanto, questi pazienti devono essere attentamente monitorati.

Il trattamento deve essere iniziato gradualmente e con particolare cautela in piccole dosi incrementali.

Lo stesso vale per la terapia di mantenimento. Qualsiasi aumento di dosaggio, che potrebbe essere

richiesto, deve essere iniziato dopo almeno 5 – 8 giorni di trattamento.

### **Insufficienza epatica/renale**

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica e/o renale, si potrebbe verificare un accumulo di farmaco dopo somministrazione di dosi terapeutiche standard. Tuttavia in pazienti in queste condizioni la dose di propafenone cloridrato può essere ulteriormente titolata sotto controllo dell'ECG e monitorando i livelli plasmatici (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Per via del loro sapore amaro e per via dell'effetto anestetizzante locale del propafenone, le compresse devono essere deglutite intere (senza essere masticate) con un sorso di liquido, a stomaco pieno.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo (propafenone cloridrato), ad altre sostanze strettamente collegate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sindrome di Brugada nota.

Insufficienza cardiaca manifesta.

Cardiopatía strutturale significativa come: episodio di infarto miocardico negli ultimi tre mesi, insufficienza cardiaca congestizia incontrollata in cui l'output (frazione di eiezione) del ventricolo sinistro è minore del 35%, shock cardiogeno (ad eccezione di quello provocato da aritmia); grave bradicardia sintomatica, gravi disturbi preesistenti della conduzione dell'eccitamento a livello senoatriale, atrioventricolare ed intraventricolare, malattia del nodo del seno atriale (sindrome bradicardia - tachicardia), difetti di conduzione atriale, blocco atrio ventricolare di secondo grado o di grado maggiore o blocco di branca o blocco distale in assenza di pacemaker artificiale, marcata ipotensione.

Disturbi manifesti del bilancio elettrolitico.

Gravi pneumopatie ostruttive.

Miastenia grave.

Generalmente controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

È controindicata la somministrazione contemporanea di propafenone cloridrato e ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

È essenziale valutare dal punto di vista elettrocardiografico e clinico ogni paziente cui venga somministrato propafenone cloridrato prima e durante la terapia allo scopo di determinare se la risposta al propafenone cloridrato sia tale da giustificare un uso continuativo.

Dopo somministrazione di propafenone può rivelarsi la Sindrome di Brugada oppure possono essere provocate alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG) simili al Brugada nei portatori precedentemente asintomatici della sindrome. Una volta iniziata la terapia con propafenone deve essere eseguito un ECG per escludere alterazioni indicative della Sindrome di Brugada.

Propafenone cloridrato può peggiorare la miastenia grave.

La frequenza e la soglia di sensibilità dei pace-makers possono subire alterazioni durante la terapia con propafenone. Perciò il funzionamento dei pace-maker dovrà essere opportunamente verificato durante la terapia e se necessario riprogrammato.

Esiste un potenziale di conversione della fibrillazione atriale parossistica in flutter atriale con conseguente blocco della conduzione 2:1 o conduzione 1:1 (vedere paragrafo 4.8).

Come con altri farmaci antiaritmici di classe IC, nei pazienti affetti da cardiopatía strutturale significativa si possono più facilmente manifestare gravi eventi avversi, pertanto, propafenone cloridrato è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

In caso di pregresso infarto miocardico, l'uso di Propafenone EG deve essere limitato al trattamento delle aritmie ventricolari che mettono in pericolo la vita del paziente.

In pazienti che presentano una alterata funzionalità epatica o renale, può verificarsi accumulo di farmaco anche con la somministrazione di dosi terapeutiche di Propafenone EG. Tuttavia, sotto costante controllo elettrocardiografico, questi pazienti possono essere trattati con Propafenone EG a dosi ridotte.

Propafenone cloridrato deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con ostruzione delle vie aeree (per es. asma) a causa dell'attività beta-bloccante. Somministrare con cautela in pazienti con broncopneumopatia ostruttiva poiché l'attività beta-bloccante del propafenone può aumentare le resistenze delle vie respiratorie.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In caso di impiego contemporaneo di anestetici locali (per esempio durante l'impianto di pace-makers, interventi chirurgici od odontoiatrici), nonché di altri farmaci che determinano un effetto inibitorio sulla frequenza cardiaca e/o sulla contrattilità del miocardio (per esempio beta-bloccanti, antidepressivi triciclici), deve essere tenuta in considerazione la possibilità di un potenziamento degli effetti collaterali di Propafenone EG.

Sono stati riscontrati aumenti dei livelli plasmatici di ciclosporina, teofillina, desipramina, propranololo, metoprololo e digossina a seguito della somministrazione contemporanea di questi farmaci con propafenone.

Le dosi di questi medicinali devono essere ridotte, secondo le esigenze, se si osservano segni di sovradosaggio.

L'uso concomitante di propafenone e fenobarbitale e/o rifampicina (induttori del CYP3A4) può ridurre l'efficacia antiaritmica del propafenone come risultato della riduzione della concentrazione plasmatica di propafenone. Si richiede un attento monitoraggio della risposta alla terapia con propafenone durante la co-somministrazione cronica con fenobarbital e/o rifampicina.

Un aumento della concentrazione plasmatica di propafenone è stato riscontrato durante trattamento simultaneo con cimetidina.

Gli anticoagulanti orali possono interagire con il propafenone, con conseguente potenziamento dell'effetto anticoagulante.

Si raccomanda quindi di controllare accuratamente i parametri della coagulazione di quei pazienti trattati contemporaneamente con anticoagulanti orali (ad esempio, fenprocumone, warfarina) e propafenone poiché quest'ultimo può potenziare l'efficacia di tali farmaci causando aumento del tempo di protrombina. Le dosi di questi medicinali devono essere modificate, se necessario.

Farmaci che inibiscono CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4 come cimetidina, ketoconazolo, chinidina, eritromicina e succo di pompelmo possono causare un incremento dei livelli di propafenone. Quando propafenone viene somministrato con inibitori di questi enzimi, i pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose modificata di conseguenza.

La co-somministrazione del propafenone con farmaci metabolizzati dalla CYP2D6 (come la venlafaxina) possono causare un aumento dei livelli di questi farmaci.

Il propafenone è controindicato in co-somministrazione con ritonavir per il potenziale aumento delle concentrazioni plasmatiche del propafenone (vedere paragrafo 4.3).

La terapia di combinazione di amiodarone e propafenone può avere effetti sulla conduzione e sulla ripolarizzazione cardiaca e condurre ad anomalie potenzialmente pro aritmiche. Possono essere richiesti degli aggiustamenti posologici per entrambi i composti sulla base della risposta terapeutica.

L'uso concomitante del propafenone e della lidocaina non hanno evidenziato effetti significativi sulla farmacocinetica. Tuttavia, è stato riportato che la co-somministrazione del propafenone e della lidocaina endovena aumenta il rischio di reazioni avverse associate alla lidocaina sul sistema nervoso centrale.

Si possono presentare livelli plasmatici elevati di propafenone quando viene somministrato in concomitanza con SSRI, come la fluoxetina e la paroxetina. La somministrazione contemporanea di propafenone cloridrato e fluoxetina nei metabolizzatori estensivi incrementa i valori di  $C_{max}$  e AUC del S propafenone del 39 e 50% e di  $C_{max}$  ed AUC del R propafenone del 71 e 50% rispettivamente.

Basse dosi di propafenone possono essere sufficienti per provocare la risposta terapeutica desiderata.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. Non è noto se l'entità delle interazioni nell'età pediatrica è simile a quella negli adulti.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza.

Propafenone deve essere assunto in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

È noto che il propafenone cloridrato è in grado di superare la barriera placentare nell'uomo.

La concentrazione del propafenone nel cordone ombelicale risulta essere circa il 30% di quella nel sangue materno.

L'assunzione di PROPAFENONE EG durante la gravidanza deve essere effettuata nei casi di riconosciuta ed effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

#### Allattamento

Non vi sono studi riguardanti l'escrezione del propafenone nel latte materno. Dati limitati inducono a ritenere che il propafenone possa essere escreto nel latte materno. Propafenone deve essere usato con cautela nelle mamme che allattano.

A causa dei potenziali gravi effetti indesiderati sul neonato, il medico dovrebbe decidere se fare interrompere l'allattamento o l'impiego del farmaco, considerando l'importanza di quest'ultimo per la madre.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

PROPAFENONE EG, in alcuni pazienti, può originare visione confusa, vertigini, stanchezza o ipotensione posturale; tali sintomi possono influenzare la velocità di reazione del paziente e pregiudicare la capacità individuale di utilizzare macchinari o veicoli a motore.

### 4.8 Effetti indesiderati

Le più frequenti e molto comuni reazioni avverse correlate alla terapia con propafenone sono: capogiri, disturbi della conduzione cardiaca e palpitazioni.

#### Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La seguente tabella mostra le reazioni avverse che si sono verificate in almeno uno degli 885 pazienti trattati con propafenone cloridrato a rilascio prolungato in cinque studi di fase II e due studi di fase III.

Per formulazioni di propafenone cloridrato a rilascio immediato si prevede che le reazioni avverse e la frequenza con cui si manifestano siano simili.

La seguente tabella include anche le reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing.

Le reazioni considerate almeno possibilmente correlate all'assunzione di propafenone cloridrato sono descritte secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità, quando la gravità può essere valutata.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia	Agranulocitosi Leucopenia Granulocitopenia
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità <sup>1</sup>
Disturbi del metabolismo della			Diminuzione dell'appetito	

<b>nutrizione</b>				
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Ansia Disturbi del sonno	Incubi	Stato confusionale
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiro <sup>2</sup>	Mal di testa Disgeusia (alterazione del gusto)	Sincope Atassia Parestesia	Convulsioni Sintomi extrapiramidali Irrequietezza
<b>Patologie dell'occhio</b>		Visione offuscata		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Vertigine	
<b>Patologie cardiache</b>	Disturbi della conduzione cardiaca <sup>3</sup> Palpitazioni	Bradycardia sinusale Bradycardia Tachycardia Flutter atriale	Tachycardia ventricolare Aritmia <sup>4</sup>	Fibrillazione ventricolare Insufficienza cardiaca <sup>5</sup> Frequenza cardiaca ridotta
<b>Patologie vascolari</b>			Ipotensione	Ipotensione ortostatica
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea		
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Dolore addominale Vomito Nausea Diarrea Costipazione Secchezza delle fauci	Distensione addominale Flatulenza	Conati di vomito Disturbi gastrointestinali
<b>Patologie epatobiliari</b>		Alterazione della funzionalità epatica <sup>6</sup>		Danno epatocellulare Colestasi Epatite Ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Orticaria Prurito Rash cutaneo Eritema	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>				Sindrome Lupus simile
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Disfunzione erettile	Diminuzione del numero di spermatozoi <sup>7</sup>
<b>Patologie sistemiche e relative condizioni alla sede di somministrazione</b>		Dolore toracico Astenia Fatica Piressia		

<sup>1</sup> Potrebbero manifestarsi colestasi, discrasie del sangue e rash cutaneo.

<sup>2</sup> Escluso vertigini.

<sup>3</sup> Compreso blocco senoatriale, blocco atrioventricolare e blocco intraventricolare.

<sup>4</sup> Propafenone può essere associato ad effetti proaritmici che si manifestano come un aumento della frequenza cardiaca (tachicardia) o fibrillazione ventricolare. Alcune di queste aritmie possono essere pericolose per la vita e possono richiedere rianimazione per evitare un esito potenzialmente fatale.

<sup>5</sup> Può verificarsi un aggravamento della preesistente insufficienza cardiaca.

<sup>6</sup> Questo termine comprende alterazione dei test di funzionalità epatica, quali aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento della gamma-glutamilttransferasi e aumento della fosfatasi alcalina nel sangue.

<sup>7</sup> La diminuzione del numero di spermatozoi è reversibile dopo la sospensione di propafenone.

In rare occasioni, particolarmente con elevate dosi iniziali, si sono verificati sapore amaro e sensazione di torpore in bocca.

In pazienti con asma bronchiale o anamnesi di broncospasmo il farmaco può indurre la esacerbazione del fenomeno.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Sintomi di sovradosaggio

Se si verificassero sintomi di sovradosaggio dovrebbero essere determinate le concentrazioni plasmatiche del farmaco e dovranno essere adeguatamente ridotte le dosi somministrate.

Sintomi miocardici

Gli effetti del sovradosaggio da propafenone cloridrato sul miocardio si manifestano come disordini della genesi dell'impulso e della conduzione come il prolungamento del tratto PQ, allargamento del QRS, blocco dell'automatismo del nodo del seno, blocco atrio ventricolare, tachicardia ventricolare, flutter ventricolare e fibrillazione ventricolare. Riduzione della contrattilità (effetto inotropo negativo) può causare ipotensione che, in casi gravi, può portare a shock cardiovascolare.

Sintomi non cardiaci

Mal di testa, capogiro, visione offuscata, parestesie, tremori, nausea, costipazione e secchezza delle fauci possono verificarsi frequentemente in caso di sovradosaggio.

In casi estremamente rari di sovradosaggio, possono verificarsi convulsioni e decesso.

In casi gravi di avvelenamento, si possono verificare convulsioni tonico-cloniche, parestesia, sonnolenza, coma e arresto respiratorio.

Trattamento:

In aggiunta alle generali misure di emergenza, i parametri vitali del paziente devono essere monitorati in terapia intensiva e rettificati a seconda dei casi.

La defibrillazione così come l'infusione di dopamina e isoproterenolo sono stati efficaci nel controllare il ritmo e la pressione sanguigna. Le convulsioni sono state alleviate con diazepam per via endovenosa.

Possono essere necessarie misure generali di supporto come l'assistenza meccanica respiratoria e il massaggio cardiaco esterno.

In caso di sovradosaggio da propafenone cloridrato, a causa dell'elevato legame proteico (>95%) e del largo volume di distribuzione, l'emodialisi risulta inefficace ed i tentativi di eliminazione attraverso l'emoperfusione hanno un'efficacia limitata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiaritmici, classe IC.

Codice ATC: C01BC03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il propafenone cloridrato è un farmaco antiaritmico molto efficace, dotato di azione anestetica locale e di effetto stabilizzante la membrana delle cellule miocardiche, e di blocco dei canali del sodio (Vaughan Williams, Classe IC).

Questo farmaco possiede, inoltre, una lieve efficacia beta-bloccante (di classe II secondo Vaughan Williams).

Propafenone cloridrato riduce il tasso di aumento del potenziale di azione rallentando, di conseguenza, la conduzione dell'impulso (effetto dromotropico negativo). Esso prolunga il periodo refrattario atriale e ventricolare proporzionalmente al dosaggio impiegato. Propafenone cloridrato prolunga i periodi refrattari nei fasci accessori nei pazienti affetti da sindrome W.P.W. Perciò il propafenone ha un effetto potente ed efficace nelle aritmie cardiache di differente origine.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Propafenone è una miscela racemica di propafenone S e R.

Emivita di fase b: 3,6 + 0,2 ore.

Legame con le proteine plasmatiche: 97%.

Subisce un importante metabolismo epatico di primo passaggio; la quota di farmaco immodificato escreta per via renale è dell'1% nelle 24 ore.

Per somministrazione orale

Assorbimento

Dopo un rapido inizio (circa 30 minuti), la massima concentrazione plasmatica viene raggiunta dopo 2-3 ore la somministrazione di propafenone cloridrato a rilascio immediato e l'effetto persiste per più di 8 ore.

È noto che il propafenone subisce una biotrasformazione presistemica diffusa e saturabile (effetto del primo passaggio epatico CYP2D6) che conduce ad una biodisponibilità assoluta dose- e forma farmaceutica-dipendente.

Nonostante il cibo abbia aumentato la concentrazione plasmatica massima e la biodisponibilità in uno studio a dose singola, durante la somministrazione a dosi multiple di propafenone in soggetti sani, il cibo non ha modificato in modo significativo la biodisponibilità.

Il propafenone è ben assorbito dal tratto gastrointestinale e la sua biodisponibilità è del 49%.

Distribuzione

Propafenone si distribuisce rapidamente. Il volume di distribuzione allo steady-state è da 1,9 a 3,0 L/kg.

Il grado di legame di propafenone alle proteine plasmatiche è concentrazione dipendente e diminuisce dal 97,3% con 0,25 ng/mL al 91,3% con 100 ng/mL.

Biotrasformazione ed eliminazione

Esistono due tipi determinati geneticamente di metabolismo del propafenone. In oltre il 90% dei pazienti, il farmaco viene rapidamente ed estensivamente metabolizzato con un'emivita di eliminazione compresa tra le 2 e le 10 ore (metabolizzatori rapidi). Questi pazienti metabolizzano il propafenone in due metaboliti attivi: 5-idrossipropafenone che viene formato dal CYP2D6 e l'N-depropilpropafenone (norpropafenone) che viene formato sia dal CYP3A4 che dal CYP1A2. In una percentuale inferiore al 10% dei pazienti, il metabolismo del propafenone risulta più lento poiché il 5-idrossi metabolita non viene formato affatto o viene scarsamente formato (metabolizzatori lenti). Nei pazienti in cui il metabolismo del farmaco risulta scarso l'emivita di eliminazione del propafenone cloridrato sia a rilascio immediato che a rilascio prolungato risulta compresa tra le 10 e le 32 ore.

La clearance del propafenone va da 0,67 a 0,81 L/h/kg.

Poiché il propafenone è soggetto a metabolismo epatico di primo passaggio ed ha una cinetica di tipo non lineare (esponenziale), con la formulazione a rilascio prolungato, la quota di farmaco disponibile a livello ematico risulta essere, a parità di dosaggio, inferiore a quella ottenibile dopo somministrazione di propafenone compresse rivestite.

Allo scopo di ottenere una pari esposizione, sono quindi richiesti dei dosaggi giornalieri superiori per la formulazione a rilascio prolungato rispetto alla formulazione a rilascio immediato.

Linearità/non linearità

Nei metabolizzatori rapidi il ciclo di idrossilazione saturabile (CYP2D6) mostra una farmacocinetica non lineare. Nei metabolizzatori lenti la farmacocinetica del propafenone è lineare. Poiché lo stato stazionario è raggiunto in tre o quattro giorni per il propafenone a rilascio immediato (quattro o cinque giorni per il propafenone a rilascio prolungato) dopo l'assunzione del farmaco in tutti i pazienti, lo schema posologico raccomandato in caso di assunzione del propafenone cloridrato a rilascio immediato e a rilascio prolungato risulta lo stesso per tutti i pazienti.

#### Inter/intravariabilità dei soggetti

Con il propafenone, esiste un considerevole grado di variabilità individuale della farmacocinetica che è in larga parte dovuto all'effetto del primo passaggio epatico e ad una farmacocinetica non lineare nei pazienti con metabolismo intensivo. L'ampia variabilità dei livelli ematici richiede un'accurata titolazione del dosaggio in tutti i pazienti e un'attenzione particolare alle prove cliniche ed elettrocardiografiche di tossicità.

#### Popolazione anziana

L'esposizione al propafenone nei soggetti anziani con funzionalità renale normale è molto variabile, e non è significativamente diversa nei soggetti giovani sani. L'esposizione a 5-idrossipropafenone è simile, ma l'esposizione ai glicuronidi del propafenone è raddoppiata.

#### Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale, l'esposizione a propafenone e a 5-idrossipropafenone è simile a quella osservata nei controlli sani, mentre è stato osservato accumulo di metaboliti glucuronidi. Propafenone cloridrato deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza renale.

#### Insufficienza epatica

Propafenone mostra un aumento della biodisponibilità orale e dell'emivita in pazienti con insufficienza epatica. Il dosaggio deve essere adeguato ai pazienti affetti da insufficienza epatica.

#### Popolazione pediatrica

La clearance (apparente) di propafenone in neonati e bambini di età compresa tra 3 giorni e 7,5 anni varia da 0,13 a 2,98 L/h/kg dopo somministrazione endovenosa e orale, senza una chiara relazione con l'età.

Le concentrazioni allo steady-state di propafenone orale dose-normalizzato in 47 bambini di età compresa tra 1 giorno e 10,3 anni (mediana 2,2 mesi) erano del 45% più elevate nei bambini di età superiore ad 1 anno, rispetto ai soggetti con meno di un anno. Sebbene ci sia una notevole variabilità intersoggettiva, per l'aggiustamento del dosaggio, il monitoraggio dell'ECG sembra più appropriato che quello delle concentrazioni plasmatiche di propafenone.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano che l'assunzione di questo farmaco possa comportare un pericolo particolare per l'uomo secondo gli studi convenzionali condotti sulla farmacologia di sicurezza, sulla tossicità da dose ripetuta, sulla genotossicità, sul potenziale cancerogeno o sulla tossicità a carico della riproduzione.

#### *Tossicità acuta*

Le prove tossicologiche hanno dimostrato che il propafenone, nei più comuni animali di laboratorio, è ben tollerato (DL50 ratto p.o. 913 mg/kg; Mus musculus p.o. 728 mg/kg senza sostanziali differenze fra i due sessi).

#### *Tossicità subacuta e cronica*

Gli studi di tossicità subacuta e cronica non hanno evidenziato negli animali trattati alcuna alterazione funzionale o istologica a carico degli apparati uropoietico, epatico e midollare. Non è risultato inoltre essere né mutageno, né teratogeno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Amido pregelatinizzato, Sodio amido glicolato, Copovidone, Magnesio stearato, Talco, Macrogol 6000, Titanio diossido e Ipromellosa.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Scatola di cartoncino litografato, contenente 30 compresse rivestite con film da 150 mg raccolte in blister di PVC/AL fra loro termosaldati.

Scatola di cartoncino litografato, contenente 30 compresse rivestite con film da 300 mg raccolte in blister di PVC/AL fra loro termosaldati.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EG S.p.A. – Via Pavia, 6 – 20136 Milano

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PROPAFENONE EG 150 mg compresse rivestite con film:

A.I.C. 033804016

PROPAFENONE EG 300 mg compresse rivestite con film:

A.I.C. 033804028

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

16/12/1999

Rinnovo: 18/02/2005

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**