



MODELO DE BULA

RITMONORM[®]

cloridrato de propafenona

Formas farmacêuticas e apresentações

RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) Comprimido revestido 300mg: embalagem com 20 comprimidos revestidos sulcados.

RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) Solução injetável 3,5mg/ml: embalagem com 6 ampolas de 20ml.

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de propafenona..... 300mg

Excipientes: amido de milho, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol e corante dióxido de titânio.

Cada ml contém:

cloridrato de propafenona..... 3,5mg

Excipientes: água bidestilada e glicose.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) é um medicamento indicado para o tratamento das alterações do ritmo cardíaco.

Cuidados de armazenamento: conservar em temperatura ambiente (15-30°C),, proteger da luz e umidade. A solução injetável não deve ser guardada em refrigerador.

Prazo de validade: ao adquirir medicamentos confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto. NÃO USE MEDICAMENTOS COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

Gravidez e lactação: informe imediatamente ao médico se houver suspeita de gravidez, durante ou após o uso do medicamento. Informe ao médico se estiver amamentando.

Cuidados de administração: os comprimidos devem ser deglutidos, sem chupar ou mastigar, com um pouco de líquido após as refeições.



SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

Interrupção do tratamento: mesmo que os sintomas tenham desaparecido, continuar o tratamento durante o período indicado por seu médico. **NÃO INTERROMPER O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.**

Reações adversas: podem ocorrer: secura da boca, gosto salino ou amargo, sensação de anestesia na língua e lábios, dor de cabeça, perturbações visuais, tonturas, palpitações, náuseas, vômitos e constipação. **INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES DESAGRADÁVEIS.**

Ingestão concomitante com outras substâncias: não se deve ingerir RITMONORM® (cloridrato de propafenona) concomitantemente com bebidas alcoólicas.

Contra-indicações: RITMONORM® (cloridrato de propafenona) é contra-indicado a pessoas com alergia ao cloridrato de propafenona ou a qualquer outro componente da fórmula do produto.

Precauções: informe sempre ao médico sobre possíveis doenças renais, hepáticas ou outras que esteja apresentando, para receber uma orientação cuidadosa.. Informe o médico se apresentar febre ou outros sinais de infecção, dor de garganta ou calafrios, especialmente durante os três primeiros meses de tratamento. Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

RITMONORM® (cloridrato de propafenona): solução injetável

Atenção diabéticos: contém açúcar.

INFORME SEU MÉDICO SOBRE QUALQUER MEDICAMENTO QUE ESTEJA USANDO ANTES DO INÍCIO OU DURANTE O TRATAMENTO.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Características químicas e farmacológicas:

Farmacodinâmica

RITMONORM® (cloridrato de propafenona) contém como princípio ativo o cloridrato de propafenona, quimicamente o cloridrato de 2'-2-hidróxi-3-(propilamino)-propóxi-3-



fenilpropiofenona, com fórmula química $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$. Seu peso molecular é 377,92.

O cloridrato de propafenona é um pó cristalino branco ou incolor com sabor amargo. É levemente solúvel em água (20°C), clorofórmio e etanol.

RITMONORM® (cloridrato de propafenona) é um agente antiarrítmico com efeito estabilizador de membrana na célula miocárdica. Possui propriedades bloqueadoras de canais de sódio nas fibras ventriculares e de Purkinje (Vaughan Williams, classe 1C). Tem também ação betabloqueadora (Vaughan Williams, classe II), com potência aproximada de 1/40 em relação ao propranolol e fraca atividade bloqueadora de canais de cálcio (Vaughan Williams, classe IV). Estudos clínicos comprovaram efeito dromotrópico negativo, tanto na condução atrioventricular como intraventricular e intra-atrial. Prolonga, dependendo da dose, o tempo refratário nos átrios, nódulo AV e ventrículos. Prolonga o período refratário nas vias acessórias em pacientes portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Farmacocinética

Absorção: RITMONORM® (cloridrato de propafenona) é quase completamente (90% da dose) absorvido após administração oral, sendo que na maioria dos indivíduos atinge concentrações plasmáticas máximas dentro de aproximadamente 2 a 3 horas após a administração. A biodisponibilidade sistêmica varia entre 5 e 50% refletindo um metabolismo de primeira passagem significativo, resultando em uma biodisponibilidade absoluta dependente da forma farmacêutica e da dose. Embora os alimentos tenham aumentado a concentração plasmática máxima e a biodisponibilidade em estudos de dose única, durante estudos de doses múltiplas da propafenona em voluntários saudáveis, os alimentos não alteraram significativamente a biodisponibilidade.

Distribuição: a propafenona se liga extensamente às proteínas plasmáticas (77 a 95%).

Metabolismo: existem dois padrões genéticos de metabolismo da propafenona. Em mais de 90% dos pacientes, a substância é rápida e extensamente metabolizada, com uma meia-vida de eliminação de 2 a 10 horas. Esses pacientes metabolizam a propafenona em dois metabólitos ativos: 5-hidroxi-propafenona e N-depropilpropafenona. Preparações *in vitro* mostraram que esses dois metabólitos apresentam atividade antiarrítmica comparável à da propafenona, mas em humanos ambos usualmente estão presentes em concentrações de menos de 20% do que as da propafenona. Outros nove metabólitos foram identificados, mas em quantidades mínimas. Esta via de hidroxilação saturável é a responsável pela farmacocinética não linear da propafenona. A meia-vida de eliminação estimada da propafenona varia entre 2,8 a 11 horas para metabolizadores rápidos. Em metabolizadores lentos a farmacocinética da propafenona é linear. A meia-vida de eliminação estimada da propafenona em indivíduos metabolizadores lentos é de aproximadamente 17 horas. Existem diferenças significativas nas concentrações plasmáticas da propafenona em metabolizadores lentos e rápidos, sendo que os primeiros atingem concentrações 1,5 a 2,0 vezes maiores do que os metabolizadores rápidos em doses de 675-900 mg/dia. Com doses baixas, as diferenças são maiores sendo que os metabolizadores lentos atingem concentrações mais de cinco vezes maiores do que os metabolizadores rápidos. Pelo fato da diferença diminuir com altas doses e ser



abrandada pela falta do metabólito 5-hidroxi nos metabolizadores lentos, e pelo fato das condições de equilíbrio serem atingidas após 4 ou 5 dias após administração da dose em todos os pacientes, o esquema de doses recomendado é o mesmo para todos os pacientes. A maior variabilidade nos níveis sanguíneos, devido ao efeito de primeira passagem e a farmacocinética não linear, requer que a substância seja titulada mais cuidadosamente, com particular atenção às evidências clínicas e eletrocardiográficas de toxicidade (ver **Posologia**).

Eliminação: a propafenona é excretada em cerca de 38% pela via renal, sendo menos de 1% da dose excretada sob a forma inalterada e o restante sob a forma de metabólitos. Cerca de 53% é excretado pelas fezes sob a forma de metabólitos.

Populações especiais:

Pacientes com insuficiência hepática: a diminuição da função hepática aumenta a biodisponibilidade e a depuração da propafenona é reduzida e a meia-vida de eliminação aumentada em pacientes com disfunção hepática significativa.

Indicações

Tratamento das taquiarritmias supraventriculares sintomáticas, como fibrilação atrial paroxística, taquicardia juncional AV e taquicardia supraventricular em pacientes portadores da Síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Tratamento da taquiarritmia ventricular sintomática, considerada grave pelo médico.

Contra-indicações

- INSUFICIÊNCIA CARDÍACA MANIFESTA: (1) INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO INFERIOR A 35%; E/OU (2) CHOQUE CARDIOGÊNICO (EXCETO QUANDO CAUSADO POR TAQUIARRITMIA);
- BRADICARDIA ACENTUADA SINTOMÁTICA (ABAIXO DE 50 B.P.M.);
- DOENÇA DO NÓDULO SINUSAL, TRANSTORNOS PREEXISTENTES DE ALTO GRAU DA CONDUÇÃO SINO-ATRIAL, BLOQUEIOS ATRIOVENTRICULAR DE SEGUNDO E TERCEIRO GRAUS, BLOQUEIO DE RAMO OU BLOQUEIO DISTAL NA AUSÊNCIA DE MARCAPASSO EXTERNO;
- DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA GRAVE;
- DISTÚRBO ELETROLÍTICO NÃO COMPENSADO (EX. DESORDENS NOS NÍVEIS SÉRICOS DE POTÁSSIO);
- HIPOTENSÃO ARTERIAL ACENTUADA;
- HIPERSENSIBILIDADE AO CLORIDRATO DE PROPAFENONA.

Advertências

MORTALIDADE: NO ESTUDO CAST (*CARDIAC ARRHYTHMIAS SUPPRESSION TRIAL*), UM ESTUDO INTERNACIONAL DE LONGO PRAZO, MULTICÊNTRICO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, COMPARATIVO COM PLACEBO, EM



PACIENTES COM ARRITMIAS VENTRICULARES ASSINTOMÁTICAS, SEM RISCO DE VIDA, QUE HAVIAM APRESENTADO INFARTO DO MIOCÁRDIO HÁ MAIS DE SEIS DIAS, MAS HÁ MENOS DE DOIS ANOS, FOI OBSERVADO NOS PACIENTES TRATADOS COM OS ANTIARRÍTMICOS ENCAINIDA OU FLECAINIDA, EM COMPARAÇÃO COM PLACEBO, UM ÍNDICE AUMENTADO DE ÓBITOS OU PARADA CARDÍACA COM POSTERIOR REVERSÃO (7,7%; 56/730, CONTRA 3,0%; 22/725). A DURAÇÃO DO TRATAMENTO COM OS ANTIARRÍTMICOS NESTE ESTUDO FOI DE 10 MESES. A APLICABILIDADE DOS RESULTADOS DO ESTUDO A OUTRAS POPULAÇÕES (ISTO É, PACIENTES SEM INFARTO DO MIOCÁRDIO RECENTE OU OUTROS MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS), É INCERTA, MAS NO MOMENTO É PRUDENTE CONSIDERAR QUALQUER ANTIARRÍTMICO DA CLASSE 1C COMO APRESENTANDO RISCO SIGNIFICATIVO EM PACIENTES COM DOENÇA CARDÍACA ESTRUTURAL. CONSIDERANDO A FALTA DE EVIDÊNCIAS DE QUE ESSAS SUBSTÂNCIAS MELHORAM A SOBREVIVÊNCIA, OS AGENTES ANTIARRÍTMICOS DEVEM, GERALMENTE, SER EVITADOS EM PACIENTES COM ARRITMIAS VENTRICULARES SEM RISCO DE VIDA, MESMO QUE OS PACIENTES APRESENTEM SINAIS OU SINTOMAS DESAGRADÁVEIS.

EFEITOS PRÓ-ARRÍTMICOS: ASSIM COMO OUTROS AGENTES ANTIARRÍTMICOS, RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) PODE CAUSAR NOVA ARRITMIA OU PIORA DE ARRITMIA PREEXISTENTE. TAIS EFEITOS PRÓ-ARRÍTMICOS VARIAM DESDE UM AUMENTO DA FREQUÊNCIA DE ARRITMIA PAROXÍSTICA VENTRICULAR ATÉ O DESENVOLVIMENTO DE TAQUICARDIA VENTRICULAR (TV) MAIS GRAVE, FIBRILAÇÃO VENTRICULAR (FV) OU *TORSADES DE POINTES*. PORTANTO, É ESSENCIAL QUE CADA PACIENTE TRATADO COM RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) SEJA SUBMETIDO À AVALIAÇÃO CLÍNICA E ELETROCARDIOGRÁFICA ANTES E DURANTE O TRATAMENTO PARA DETERMINAR SE A RESPOSTA AO RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) COMPORTA UM TRATAMENTO CONTINUADO.

DE MODO GERAL, NOS ESTUDOS CLÍNICOS COM PROPAFENONA, 4,7% DOS PACIENTES APRESENTARAM UMA NOVA ARRITMIA OU PIORA DA ARRITMIA VENTRICULAR (AV), POSSIVELMENTE REPRESENTANDO UM EVENTO PRÓ-ARRÍTMICO [0,7% FOI AUMENTO DE AV; 4,0% FOI PIORA OU NOVO APARECIMENTO DE TAQUICARDIA VENTRICULAR (TV)]. DOS 4,0% DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM PIORA DA TV, 92% APRESENTAVAM HISTÓRIA DE TV E/OU TV/FV, 71% APRESENTAVAM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E 68% APRESENTAVAM INFARTO DO MIOCÁRDIO PRÉVIO. A INCIDÊNCIA DE PRÓ-ARRITMIA EM PACIENTES COM ARRITMIAS BENIGNAS OU MENOS GRAVES FOI DE 1,6%. EMBORA A MAIORIA DOS EFEITOS PRÓ-ARRÍTMICOS OCORRA DURANTE A PRIMEIRA SEMANA DE TRATAMENTO, HÁ RELATOS DE EFEITOS TARDIOS QUE SUGEREM QUE EXISTE RISCO AUMENTADO, DURANTE TODO O PERÍODO DE TRATAMENTO.

ASSIM COMO COM OUTROS AGENTES ANTIARRÍTMICOS, ALGUNS PACIENTES COM FLUTTER ATRIAL TRATADOS COM PROPAFENONA DESENVOLVERAM CONDUÇÃO 1:1 PRODUZINDO UM AUMENTO DA



FREQÜÊNCIA VENTRICULAR. NESTE CASO RECOMENDA-SE O USO CONCOMITANTE COM SUBSTÂNCIAS QUE AUMENTAM O PERÍODO FUNCIONAL REFRAATÁRIO AV. O USO DE RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL CRÔNICA NÃO FOI AVALIADO, E, ASSIM, O PRODUTO NÃO DEVE SER UTILIZADO PARA CONTROLAR A FREQUÊNCIA VENTRICULAR DURANTE A FIBRILAÇÃO ATRIAL.

HIPER-REATIVIDADE BRÔNQUICA (EX.: ASMA BRÔNQUICA, DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA): ESSES PACIENTES DE MODO GERAL, NÃO DEVEM RECEBER PROPAFENONA OU OUTROS AGENTES COM ATIVIDADE BLOQUEADORA BETA-ADRENÉRGICA.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA (ICC): DURANTE O TRATAMENTO COM PROPAFENONA ORAL EM PACIENTES COM FUNÇÃO BASAL DEPRIMIDA (FE MÉDIA = 33,5%), NÃO FORAM OBSERVADAS DIMINUIÇÕES SIGNIFICATIVAS DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO. EM ESTUDOS CLÍNICOS, FOI RELATADA NOVA ICC OU PIORA DE ICC PREEXISTENTE EM 3,7% DOS PACIENTES COM ARRITMIA VENTRICULAR, DAQUELAS 0,9% QUE FORAM CONSIDERADAS PROVAVELMENTE OU DEFINITIVAMENTE RELACIONADAS À PROPAFENONA. DOS PACIENTES COM ICC PROVAVELMENTE RELACIONADAS A PROPAFENONA, 80% APRESENTAVAM ICC PREEXISTENTE E 85% APRESENTAVAM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA. ICC ATRIBUÍVEL A PROPAFENONA RARAMENTE SE DESENVOLVEU (<0,2%) EM PACIENTES COM ARRITMIA VENTRICULAR QUE NÃO APRESENTAVAM ANTECEDENTES DE ICC. A ICC OCORREU EM 1,9% DOS PACIENTES ESTUDADOS QUE APRESENTAVAM FIBRILAÇÃO ATRIAL PAROXÍSTICA / FLUTTER OU TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR PAROXÍSTICA. CONSIDERANDO QUE A PROPAFENONA EXERCE TANTO EFEITO BETABLOQUEADOR QUANTO UM EFEITO INOTRÓPICO NEGATIVO (DOSE-DEPENDENTE) SOBRE O MÚSCULO CARDÍACO, PACIENTES COM ICC DEVEM SER TOTALMENTE COMPENSADOS ANTES DE RECEBER RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA). SE A ICC PIORAR, RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) DEVE SER DESCONTINUADO (A MENOS QUE A ICC SEJA DEVIDA À ARRITMIA CARDÍACA) E, SE INDICADO, A ADMINISTRAÇÃO POSTERGADA, COM MENOR DOSE, APENAS DEPOIS QUE A COMPENSAÇÃO CARDÍACA ADEQUADA TIVER SIDO ESTABELECIDADA.

DISTÚRBIOS DA CONDUÇÃO: A PROPAFENONA RETARDA A CONDUÇÃO ATRIOVENTRICULAR E TAMBÉM CAUSA BLOQUEIO AV DE PRIMEIRO GRAU. PROLONGAMENTO MÉDIO DO INTERVALO PR E AUMENTOS DA DURAÇÃO DE QRS SÃO INTIMAMENTE RELACIONADOS COM AUMENTOS DA DOSE E AUMENTOS CONCOMITANTES NAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA PROPAFENONA. A INCIDÊNCIA DE BLOQUEIO AV DE PRIMEIRO, SEGUNDO E TERCEIRO GRAUS OBSERVADA EM 2.127 PACIENTES FOI DE 2,5%, 0,6% E 0,2% , RESPECTIVAMENTE. O DESENVOLVIMENTO DE BLOQUEIO AV DE SEGUNDO OU TERCEIRO GRAU REQUER UMA REDUÇÃO DA DOSE OU INTERRUPÇÃO DO RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA). FORAM



RELATADOS BLOQUEIOS DE RAMO DE FEIXE (1,2%) E RETARDO NA CONDUÇÃO INTRAVENTRICULAR (1,1%) EM PACIENTES RECEBENDO PROPAFENONA. TAMBÉM FOI RELATADA BRADICARDIA EM 1,5% DOS CASOS. A EXPERIÊNCIA EM PACIENTES COM SÍNDROME DO NÓ SINUSAL É LIMITADA E ESSES PACIENTES NÃO DEVEM SER TRATADOS COM PROPAFENONA.

EFEITOS SOBRE O LIMIAR DE MARCA-PASSOS: A PROPAFENONA PODE ALTERAR TANTO O FUNCIONAMENTO QUANTO O LIMIAR DE SENSIBILIDADE A MARCA-PASSOS ARTIFICIAIS. OS MARCA-PASSOS DEVEM SER MONITORADOS E PROGRAMADOS APROPRIADAMENTE DURANTE O TRATAMENTO.

DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS: FOI RELATADA AGRANULOCITOSE (FEBRE, CALAFRIOS, FRAQUEZA E NEUTROPENIA) EM PACIENTES RECEBENDO PROPAFENONA. GERALMENTE A AGRANULOCITOSE OCORREU DENTRO DOS DOIS PRIMEIROS MESES DE TRATAMENTO E A CONTAGEM DE LEUCÓCITOS NORMALIZOU APÓS CERCA DE 14 DIAS APÓS DESCORT INUAÇÃO DO TRATAMENTO. A PRESENÇA DE FEBRE NÃO EXPLICADA OU DE DIMINUIÇÃO DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS DURANTE OS TRÊS PRIMEIROS MESES DE TRATAMENTO COM PROPAFENONA ADVERTE SOBRE A POSSIBILIDADE DE ESTAR OCORRENDO AGRANULOCITOSE / GRANULOCITOPENIA. OS PACIENTES DEVEM SER INSTRUÍDOS A RELATAR PRONTAMENTE AO MÉDICO O DESENVOLVIMENTO DE QUAISQUER SINAIS DE INFECÇÃO, TAIS COMO FEBRE, DOR DE GARGANTA OU CALAFRIOS.

Precauções

A INGESTÃO DE BEBIDAS ALCÓOLICAS DEVE SER EVITADA DURANTE O TRATAMENTO COM RITMONORM[®] (CLORIDRATO DE PROPAFENONA).

RECOMENDA-SE O USO DE DOSES MENORES PARA PESSOAS IDOSAS E/OU DEBILITADAS.

ASSIM COMO OCORRE COM OUTROS ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE 1C, PACIENTES COM DOENÇA CARDÍACA ESTRUTURAL ESTÃO PREDISPOSTOS A EVENTOS ADVERSOS GRAVES.

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: RITMONORM[®] (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) É ALTAMENTE METABOLIZADO PELO FÍGADO E, PORTANTO, DEVE SER ADMINISTRADO COM CAUTELA EM PACIENTES PORTADORES DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA. A INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE AUMENTA A BIODISPONIBILIDADE DA PROPAFENONA EM APROXIMADAMENTE 70% EM COMPARAÇÃO COM 3 A 4% PARA PACIENTES COM FUNÇÃO HEPÁTICA NORMAL. EM OITO INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA MODERADA A GRAVE, A MEIA-VIDA FOI APROXIMADAMENTE DE 9 HORAS. CONSEQÜENTEMENTE A DOSE DA PROPAFENONA ADMINISTRADA AOS



PACIENTES COM ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO HEPÁTICA DEVE SER APROXIMADAMENTE 20 A 30% DA DOSE ADMINISTRADA EM PACIENTES COM FUNÇÃO HEPÁTICA NORMAL. A MONITORAÇÃO DAS PROVAS DE FUNÇÃO HEPÁTICA COM RELAÇÃO AOS EFEITOS FARMACOLÓGICOS EXCESSIVOS DA PROPAFENONA DEVE SER REALIZADA NESSES PACIENTES.

INSUFICIÊNCIA RENAL: UMA QUANTIDADE CONSIDERÁVEL DE PROPAFENONA É EXCRETADA PELA URINA SOB A FORMA DE METABÓLITOS (18,5 – 38% DA DOSE EM 48 HORAS). ATÉ QUE SE DISPONHAM DE MAIORES INFORMAÇÕES A RESPEITO, RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) DEVE SER ADMINISTRADO COM CAUTELA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL, JÁ QUE COM O EMPREGO DE DOSES TERAPÊUTICAS PODE-SE PRODUIR ACÚMULO, LEVANDO A UM QUADRO GERAL DE INTOXICAÇÃO (VER **SUPERDOSAGEM**).

TÍTULOS ELEVADOS DE ANTICORPOS ANTINUCLEARES (ANA): FORAM RELATADOS TÍTULOS POSITIVOS DE ANA EM PACIENTES RECEBENDO PROPAFENONA, QUE FORAM REVERSÍVEIS COM A DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO, OU MESMO COM SUA MANUTENÇÃO. ESSES ACHADOS LABORATORIAIS USUALMENTE NÃO FORAM ASSOCIADOS COM SINTOMAS CLÍNICOS, MAS HÁ UM CASO PUBLICADO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO INDUZIDO PELA DROGA (READMINISTRAÇÃO POSITIVA), QUE RESOLVEU COMPLETAMENTE COM A INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO. OS PACIENTES QUE APRESENTAREM TESTES DE ANA ANORMAIS DEVEM SER CUIDADOSAMENTE MONITORADOS COM RELAÇÃO AOS VALORES DOS TÍTULOS DE ANA E, EM CASO DE PERSISTÊNCIA OU PIORA, A DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO COM PROPAFENONA DEVE SER CONSIDERADA.

ESPERMATOGÊNESE ALTERADA: EM COELHOS, CÃES E MACACOS QUE RECEBERAM ALTAS DOSES DE PROPAFENONA POR VIA INTRAVENOSA, FORAM OBSERVADAS ALTERAÇÕES REVERSÍVEIS DA ESPERMATOGÊNESE. EMBORA TENHA SIDO DEMONSTRADA PEQUENA REDUÇÃO REVERSÍVEL DA CONTAGEM DE ESPERMA (DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE) EM VOLUNTÁRIOS SADIOS TRATADOS COM DOSE ÚNICA DE PROPAFENONA, A SUBSEQUENTE AVALIAÇÃO DE 11 INDIVÍDUOS TRATADOS CRONICAMENTE COM PROPAFENONA NÃO EVIDENCIOU NENHUM EFEITO DA SUBSTÂNCIA SOBRE A CONTAGEM DE ESPERMATOZÓIDES.

DISFUNÇÃO NEUROMUSCULAR: FOI RELATADA EXACERBAÇÃO DA MIASTENIA GRAVIS DURANTE O TRATAMENTO COM PROPAFENONA.

USO NA GRAVIDEZ: A PROPAFENONA APRESENTOU EFEITOS EMBRIOTÓXICOS EM COELHOS E RATOS QUE RECEBERAM DOSES 10 E 40 VEZES MAIORES DO QUE AS DOSES RECOMENDADAS PARA HUMANOS. NÃO FOI EVIDENCIADO POTENCIAL TERATOGÊNICO EM NENHUMA DESSAS ESPÉCIES. NÃO FOI DETERMINADO AINDA SE O CLORIDRATO DE



PROPAFENONA TEM EFEITOS TERATOGENICOS NEM SE PODE AFETAR A CAPACIDADE REPRODUTIVA DA MULHER. DESTA FORMA, RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) SÓ DEVE SER ADMINISTRADO ÀS GESTANTES SE OS BENEFÍCIOS PARA A MÃE JUSTIFICAREM OS POTENCIAIS RISCOS PARA O FETO, DEVENDO SER EVITADO DURANTE O PRIMEIRO TRIMESTRE DE GRAVIDEZ. O CLORIDRATO DE PROPAFENONA ULTRAPASSA A BARREIRA PLACENTÁRIA EM HUMANOS. A CONCENTRAÇÃO DE PROPAFENONA NO CORDÃO UMBILICAL ESTÁ EM TORNO DE 30% DA QUE ESTÁ NO SANGUE DA MÃE.

USO NA LACTAÇÃO: A EXCREÇÃO DA DROGA PELO LEITE MATERNO É DESCONHECIDA. CONSIDERANDO QUE MUITAS SUBSTÂNCIAS SÃO EXCRETADAS PELO LEITE HUMANO E POR CAUSA DO POTENCIAL PARA CAUSAR REAÇÕES ADVERSAS GRAVES NOS LACTENTES, DEVE-SE TOMAR A DECISÃO SOBRE A ADMINISTRAÇÃO DE RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA), CONSIDERANDO A POSSIBILIDADE DE DESCONTINUAR O ALEITAMENTO OU DE DESCONTINUAR O TRATAMENTO AVALIANDO A IMPORTÂNCIA DO MEDICAMENTO PARA A MÃE.

HABILIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E OPERAR MÁQUINAS: A OCORRÊNCIA, EMBORA RARA, DE VISÃO TURVA, VERTIGEM, CANSAÇO OU TRANSTORNOS ORTOSTÁTICOS DA REGULAÇÃO DA CIRCULAÇÃO COM PROPENSÃO A UMA DIMINUIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL PODE LIMITAR A CAPACIDADE DE REAÇÃO AO MANIPULAR MAQUINÁRIO PERIGOSO OU DIRIGIR VEÍCULOS MOTORIZADOS.

**RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA): SOLUÇÃO INJETÁVEL
ATENÇÃO DIABÉTICOS: CONTÉM AÇÚCAR.**

Interações Medicamentosas

quinidina: pequenas doses de quinidina inibem completamente a via metabólica de hidroxilação da propafenona, transformando todos os pacientes em metabolizadores lentos. No momento, há muito poucas informações para recomendar o uso concomitante da propafenona com a quinidina.

anestésicos locais: deve ter-se em conta um possível aumento da ação no emprego simultâneo de anestésicos locais (ex.: para a implantação de um marca-passo ou outras medidas cirúrgicas ou odontológicas), pois pode haver aumento do risco de efeitos colaterais do sistema nervoso central.

digoxina: a propafenona produz aumento dose-dependente nos níveis séricos da digoxina em cerca de 35% com 450mg/dia de propafenona, até 85% com a dose de 900 mg/dia, sem afetar a depuração renal da digoxina. Essas elevações dos níveis de digoxina foram mantidas por até 16 meses de administração concomitante. Os níveis plasmáticos da digoxina de pacientes recebendo propafenona devem ser monitorados e a dose de digoxina geralmente deve ser reduzida quando se inicia o



tratamento com propafenona, especialmente se for utilizada uma dose relativamente alta de digoxina ou se as concentrações plasmáticas forem relativamente elevadas.

beta-bloqueadores adrenérgicos : há relatos de aumento de nível plasmático e meia-vida de eliminação de propranolol e metoprolol quando administrados concomitantemente com propafenona, sem alteração dos níveis plasmáticos de propafenona em relação aos controles. A propafenona parece inibir a via metabólica de hidroxilação para os dois beta-bloqueadores (da mesma forma como a quinidina inibe o metabolismo da propafenona). As concentrações plasmáticas aumentadas de metoprolol poderiam superar sua relativa seletividade cardíaca. Em estudos clínicos com a propafenona, pacientes tratados concomitantemente com betabloqueadores não apresentaram incidência aumentada de efeitos colaterais. Embora a variação terapêutica seja ampla para os betabloqueadores, uma redução da dose pode ser necessária durante a administração concomitante com propafenona. Por esta razão, deve-se, por precaução, estar atento para possível superdosagem e, caso necessário, determinar as concentrações plasmáticas e reduzir as doses.

cimetidina: há relato de aumento do nível plasmático de propafenona quando administrada simultaneamente com cimetidina. Em estudo com 12 voluntários sadios, a administração concomitante de propafenona e cimetidina resultou em um aumento da concentração plasmática da propafenona no estado de equilíbrio de 20%, sem alterações detectáveis nos parâmetros eletrocardiográficos, além daquelas observadas com a propafenona isoladamente.

ciclosporina: o uso concomitante da propafenona com ciclosporina pode aumentar os níveis plasmáticos da ciclosporina.

desipramina: o uso concomitante de propafenona e desipramina, resultou no aumento dos níveis de desipramina. Tanto a desipramina, um antidepressivo tricíclico, quanto a propafenona são depurados pelas vias oxidativas de desmetilação e hidroxilação realizadas pelo sistema citocromo P450 hepático.

rifampicina: a rifampicina pode acelerar o metabolismo e diminuir os níveis plasmáticos da propafenona.

teofilina: a propafenona pode aumentar a concentração de teofilina durante o uso concomitante das duas substâncias, com desenvolvimento de toxicidade da teofilina.

anticoagulantes orais: pode haver interação da propafenona com anticoagulantes orais, aumentando o efeito destes últimos. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da varfarina aumentaram em 39% com um aumento correspondente no tempo de protrombina de aproximadamente 25%. Recomenda-se efetuar controle cuidadoso do tempo de protrombina nos pacientes que fizerem uso concomitante de propafenona e cumarínicos.



cetoconazol: o cetoconazol inibe as enzimas CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4, que são responsáveis pelo metabolismo da propafenona, aumentando os seus níveis plasmáticos.

outros: a experiência limitada com propafenona combinada com antagonistas do cálcio e diuréticos tem sido relatada sem evidência de reações adversas clinicamente significativas.

Reações Adversas

Estudos clínicos e o sistema de farmacovigilância relataram os seguintes eventos, onde a relação de causa e efeito não pôde ser definitivamente estabelecida:

INFECÇÕES E INFESTAÇÕES

HEPATITE

DESORDENS DOS SISTEMAS CIRCULATÓRIO E LINFÁTICO

LEUCOCITOPENIA E/OU GRANULOCITOPENIA OU TROMBOCITOPENIA;
AGRANULOCITOSE

DESORDENS DO SISTEMA IMUNE

REAÇÕES ALÉRGICAS

DESORDENS METABÓLICAS E NUTRICIONAIS

ANOREXIA

DESORDENS PSIQUIÁTRICAS

ANSIEDADE, CONFUSÃO MENTAL

DESORDENS DO SISTEMA NERVOSO

SÍNCOPE, CEFALÉIA, VERTIGEM.

DESORDENS DA VISÃO

TURVAÇÃO VISUAL

DESORDENS CARDÍACAS

PODE OCORRER BRADICARDIA OU DESORDENS DE CONDUÇÃO (POR EX., BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR OU INTRAVENTRICULAR). EFEITOS PROARRÍTMICOS, QUE SE MANIFESTAM COMO TAQUICARDIA, OU FIBRILAÇÃO VENTRICULAR TAMBÉM PODE OCORRER.

DESORDENS VASCULARES

HIPOTENSÃO, INCLUINDO HIPOTENSÃO POSTURAL E HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA.



DESORDENS GASTRINTESTINAIS

NÁUSEA, VÔMITO, CONSTIPAÇÃO, BOCA SECA, GOSTO AMARGO, DOR ABDOMINAL.

DESORDENS HEPATOBILIARES

ANOMALIAS HEPÁTICAS, INCLUINDO LESÃO CELULAR, COLESTASE, ICTERÍCIA E HEPATITE.

DESORDENS DE PELE

PRURIDO, URTICÁRIA, VERMELHIDÃO.

DESORDENS MÚSCULO-ESQUELÉTICAS E ARTICULARES

SÍNDROME LUPUS-LIKE

DESORDENS DO SISTEMA REPRODUTIVO

IMPOTÊNCIA

DESORDENS GERAIS

FADIGA, DOR TORÁCICA

INVESTIGAÇÕES

ELEVAÇÃO DE ENZIMAS HEPÁTICAS (TRANSAMINASES E FOSFATASE ALCALINA)

Posologia

Comprimidos revestidos sulcados:

Devido a seu sabor amargo e ao efeito anestésico superficial da substância ativa, os comprimidos revestidos devem ser deglutidos inteiros com um pouco de líquido após as refeições, sem chupar ou mastigar.

Adultos

É essencial controle clínico e eletrocardiográfico do paciente, antes e durante a terapia, para determinar a resposta da propafenona e o tratamento de manutenção. A determinação da dose de manutenção é individual. A dose inicial e de manutenção diária recomendada é de 450 a 600mg. Eventualmente, torna-se necessário aumento da dose diária para 900mg, conforme esquema:

Dose mínima: 450 mg/dia (1/2 comprimido de 300mg, 3 vezes ao dia).

Dose média: 600 mg/dia (1 comprimido de 300mg, 2 vezes ao dia).

Dose máxima: 900 mg/dia (1 comprimido de 300mg, 3 vezes ao dia).

A dosagem diária de 900 mg somente deve ser administrada em casos excepcionais ou mediante estrito controle cardiológico.



O aumento da dose não deve ser feito com intervalos menores do que 3 a 4 dias.

Estes dados são válidos para pacientes com um peso corporal de aproximadamente 70kg. Em pacientes com peso inferior deve-se reduzir convenientemente as doses diárias.

Se a duração de QRS ou do intervalo QT corrigido para a frequência, aumentar acima de 20% ou ocorrer bloqueio de segundo ou terceiro grau, deve-se considerar redução da dose.

Idosos

Em pacientes com idade avançada ou disfunção ventricular prévia (fração de ejeção inferior a 35%) ou miocardiopatia RITMONORM® (cloridrato de propafenona), de modo análogo a outros antiarrítmicos, deve ser administrado em doses paulatinamente crescentes durante a fase inicial de ajuste. O mesmo se aplica à terapia de manutenção.

O aumento da dose não deve ser feito com intervalos menores do que 5 a 8 dias.

Em pacientes com função hepática e/ou renal debilitada, pode haver o acúmulo da droga após administração de dose terapêutica padrão. No entanto, esses pacientes podem ser tratados com RITMONORM® (cloridrato de propafenona), desde que haja controle cardiológico, ou seja, vários controles eletrocardiográficos e da pressão arterial.

Recomenda-se que o início do tratamento seja feito com o paciente hospitalizado, sob controle médico, devido ao risco aumentado de efeitos pró-arrítmicos associados com a administração da propafenona.

Solução injetável 3,5 mg/ml:

A determinação da dose é individual e deve ser feita através de controle cardiológico, ou seja, vários controles eletrocardiográficos e da pressão arterial. Quando houver administração de infusão, são necessários monitoração do ECG (intervalo QRS, intervalo PR e intervalo QTc) e parâmetros circulatórios.

Dose inicial e única

A dose inicial e única do RITMONORM® (cloridrato de propafenona) é de 1mg/kg de peso corporal. O efeito terapêutico desejado é freqüentemente atingido com a dose de 0,5mg/kg de peso. Se necessário, a dose inicial pode ser de 2mg/kg de peso. O tratamento deve ser iniciado na menor dose possível.

A dose inicial única pode ser administrada de duas formas: sob a forma de bolus ou sob infusão de curto prazo:



Bolus: (1) 0,5 a 2mg/kg de peso corporal de RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) solução injetável, diluídos em 100 ml de solução glicosada a 5%, administrado em 10min; ou (2) 0,5 a 2mg/kg de peso corporal de RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) solução injetável, diluído em seringa com solução glicosada e administrado LENTAMENTE em 3 a 5 min.

Infusão de curto prazo: 0,5 a 2mg/kg de peso corporal de RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) solução injetável, diluída em 200ml de solução glicosada a 5%, administrado em 1 a 3 horas, com velocidade de infusão média de 0,5 a 1mg/min.

Recomenda-se o uso de uma segunda aplicação somente após terem decorrido 90 a 120 min, a critério médico. A duração do efeito é aproximadamente de 2 a 4 horas.

Aplicação endovenosa lenta (infusão) prolongada para manutenção: a dose de manutenção venosa sob infusão lenta é de 0,005 a 0,007mg/kg/minuto. A diluição deve ser feita em 200 ml de solução glicosada a 5% e administrado em 2 horas. A dose diária máxima recomendada é de 560mg.

Uma vez cessado o quadro agudo, administrar RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) oral, 1 comprimido de 300mg a cada 12 horas, podendo chegar a, no máximo, 900 mg/dia.

OBSERVAÇÃO:

Diluir RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) solução injetável somente em solução glicosada a 5%. O uso de solução fisiológica pode precipitar o cloridrato de propafenona.

A velocidade de administração da infusão venosa pode ser monitorizada através das variações do complexo QRS ou do intervalo QT. Em caso de alargamento do complexo QRS ou prolongamento do intervalo QT frequência-dependente superior a 20% deve-se interromper a administração.

Também o intervalo PQ pode ser tomado como parâmetro para ajustes posológicos através do ECG. O prolongamento do intervalo PQ, maior que 50%, e do intervalo QT de mais de 500mseg, o aumento do número ou da gravidade do transtorno do ritmo, requerem imediata redução da posologia oral.

Superdosagem

Os sinais e sintomas de superdose de RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) usualmente são mais graves dentro de 3 horas após a ingestão do medicamento. Como ocorre com outros antiarrítmicos, a administração intencional ou acidental de doses elevadas de cloridrato de propafenona pode produzir prolongamento do intervalo PQ, alargamento do complexo QRS e do intervalo QT, bloqueio AV,



supressão da automaticidade do nódulo sinusal, taquicardia ventricular, flutter ventricular e fibrilação ventricular, além de sonolência e hipotensão e levar ao óbito.

Em caso de superdose, recomenda-se cuidadosa monitorização eletrocardiográfica e hemodinâmica, tomando as medidas gerais de suporte, assim como aquelas específicas para cada situação (agentes inotrópicos e/ou vasopressores, estimulação elétrica, massagem cardíaca externa, respiração assistida mecanicamente, correção hidroeletrólítica, etc).

Em casos extremamente raros, a administração de uma superdose de cloridrato de propafenona pode levar a fenômenos convulsivos, que podem ser controlados pelo uso do diazepam por via intravenosa.

Uso em idosos

Em virtude do possível risco aumentado de função hepática ou renal alterada neste grupo etário, RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) deve ser utilizado com cautela em pacientes idosos.

Armazenamento

Conservar o RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) em temperatura ambiente, evitando-se temperaturas superiores a 30°C. Não armazenar a solução venosa a temperaturas inferiores a 15°C.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0553.0309

Farm. Resp.: Fabio Bussinger da Silva
CRF-RJ nº 9277

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 2400 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 56.998.701/0012-79 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

Solução injetável:

Fabricado por: Medley S/A Indústria Farmacêutica.
Rua São Policarpo, 100 – Sumaré – SP
CNPJ: 50.929.710/0002-50 – INDÚSTRIA BRASILEIRA



ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.

RUA MICHIGAN, 735 – BROOKLIN - SÃO PAULO, SP - 04566-905 - BRASIL - TEL.: (011) 5536.7000 - FAX (011) 5536.7126

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide rótulo e cartucho.