



RITMONORM[®] **cloridrato de propafenona**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

RITMONORM[®] **cloridrato de propafenona**

Formas farmacêuticas e apresentações

RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) - Comprimido revestido 300mg: embalagem com 10 e 20 comprimidos revestidos sulcados - Via oral.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO*

*Para o uso pediátrico vide itens “Advertências” e “Posologia”.

Composição:

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de propafenona..... 300mg

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

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. Como este medicamento funciona?

RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) é um agente que atua de forma a inibir ou diminuir as irregularidades no ritmo ou mudança na frequência dos batimentos cardíacos, com efeito estabilizador de membrana na célula miocárdica (célula muscular do coração).

O tempo médio estimado para o início da ação farmacológica no organismo é de 2 a 3 horas após a administração oral. Isto é variável devido a diversidade genética na forma de metabolizar a propafenona.

2. Por que este medicamento foi indicado?

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



3. Quando não devo usar este medicamento?

Contra-indicações:

RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) é contraindicado em casos de:

- Pessoas alérgicas ao cloridrato de propafenona ou a qualquer outro componente da fórmula do produto.
- Insuficiência cardíaca manifesta, como:
 - (1) Insuficiência cardíaca (alteração na função do coração) descompensada com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35%;
 - (2) Choque cardiogênico (exceto quando causado por taquiarritmia – batimento rápido do coração);
- Bradicardia (coração bate muito devagar) acentuada sintomática (FC abaixo de 50 b.p.m.);
- Doença do nódulo sinusal, transtornos pré-existentes de alto grau da condução sino-atrial, bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro graus, bloqueio de ramo ou bloqueio distal na ausência de marcapasso externo;
- Doença pulmonar obstrutiva grave;
- Distúrbio eletrolítico não compensado (Ex. Desordens nos níveis séricos de potássio);
- Hipotensão arterial acentuada (pressão sanguínea baixa).

Advertências e Precauções:

Informe sempre ao médico sobre possíveis doenças do rim, do fígado, alteração da função do coração (insuficiência cardíaca) 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.

Assim como outros agentes utilizados para tratar as irregularidades no ritmo ou mudança na frequência dos batimentos do coração, RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) pode causar uma nova alteração ou piora da alteração pré-existente. Portanto, é essencial uma avaliação clínica e eletrocardiográfica antes e durante o tratamento para determinar se a resposta ao RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) comporta um tratamento continuado.

Pacientes com hiperreatividade brônquica (ex.: asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica) de modo geral, não devem receber propafenona.

RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) pode piorar a Miastenia gravis (doença na qual a transmissão neuromuscular é afetada).



O tratamento com RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) pode afetar o limiar rítmico e de sensibilidade de marca-passos artificiais. O marca-passo deve ter suas funções checadas e, se necessário, deve ser reajustado.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

A medicação deve ser administrada exclusivamente pela via que consta em bula, sob o risco de danos de eficácia terapêutica.

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas: durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Advertências para populações especiais

Uso na gravidez: Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto. É conhecido que o cloridrato de propafenona ultrapassa a barreira placentária em humanos. Foi relatado que a concentração de propafenona no cordão umbilical representa cerca de 30% do sangue materno.

Lactação: A excreção de propafenona no leite materno não foi estudada. Dados limitados sugerem que a propafenona pode ser excretada no leite materno. RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) deve ser usado com cuidado em lactantes.

Uso em crianças: a eficácia da propafenona em crianças não foi estabelecida e efeitos pró-arrítmicos graves, incluindo morte súbita, podem ocorrer (principalmente em pacientes com doença estrutural no coração). Portanto, a propafenona deve ser utilizada com cautela em pacientes pediátricos (neonatos, lactentes e primeira infância).

Idosos: em pacientes com idade avançada, disfunção ventricular prévia (diminuição na capacidade do coração em bombear o sangue) ou doenças relacionadas ao músculo do coração, RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) deve ser administrado em doses crescentes durante a fase inicial de ajuste. O mesmo se aplica à terapia de manutenção. Pacientes com a função dos rins e/ou fígado alteradas, podem ser tratados com RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona), desde que haja controle cardiológico (controle das funções do coração) e da pressão arterial (pressão sanguínea).



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. 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.

Ingestão concomitante com outras substâncias:

Não se deve ingerir RITMONORM® (cloridrato de propafenona) concomitantemente com bebidas alcoólicas.

Consulte seu médico antes de associar RITMONORM® (cloridrato de propafenona) com as seguintes substâncias: amiodarona, anestésicos locais (lidocaína, bupivacaína), anticoagulantes orais (varfarina), ciclosporina, desipramina, digoxina, fenobarbital, fluoxetina, paroxetina, lidocaína, quinidina, rifampicina, ritonavir, teofilina cetoconazol, cimetidina, quinidina, eritromicina, venlafaxina e bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol e metoprolol).

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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco: C

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.*

*Para o uso pediátrico vide itens “Advertências” e “Posologia”.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.



4. Como devo usar este medicamento?

Aspecto Físico

O RITMONORM® (cloridrato de propafenona) é um comprimido revestido branco, com as faces biconvexas, uma lisa outra sulcada.

Características organolépticas

Devido a seu sabor amargo e ao efeito anestésico superficial da substância ativa, 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.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Posologia:

Adultos

A determinação da dose de manutenção é individual. A dose inicial para titulação e de manutenção diária recomendada é de 450 a 600mg dividida entre 2 ou 3 doses por dia. 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.

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 realizado até que o paciente complete 3 a 4 dias de tratamento.

Crianças

A dose recomendada é de 10 a 20 mg/kg de peso em 3 a 4 doses diárias, como dose inicial e de manutenção.

Em lactentes ou pacientes na primeira infância, os comprimidos podem ser administrados juntamente com alimentos.

O aumento da dose não deve ser realizado até que o paciente complete 3 a 4 dias de tratamento.



Recomenda-se monitorização eletrocardiográfica e da pressão arterial (pressão sanguínea) na fase de ajuste da dose de manutenção. A eficácia da propafenona em crianças não foi estabelecida e efeitos pró-arrítmicos graves, incluindo morte súbita, podem ocorrer, principalmente em pacientes com cardiopatia estrutural. Portanto, a propafenona deve ser utilizada com cautela em pacientes pediátricos (neonatos, lactentes e primeira infância).

Idosos

Em pacientes com idade avançada ou com alteração na função do coração (fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 35%) ou miocardiopatia (alterações no músculo do coração), 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 de terapia.

Em pacientes com função do fígado e/ou dos rins 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 (pressão sanguínea).

Interrupção do tratamento:

Mesmo que os sintomas tenham desaparecido, continuar o tratamento durante o período indicado por seu médico.

O que devo fazer se esquecer de tomar uma dose do medicamento?

Se você esqueceu de tomar o medicamento, tome uma dose assim que se lembrar. Se estiver perto da hora de tomar a próxima dose, você deve simplesmente, tomar o próximo comprimido no horário usual. Não dobrar a próxima dose para repor o comprimido que esqueceu de tomar no horário certo.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use medicamentos com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.



Caso ocorra alguma mudança no aspecto do medicamento, consulte o médico ou o farmacêutico.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

Podem ocorrer: alergias, ansiedade, confusão mental, dor de cabeça, visão embaçada, secura da boca, gosto salino ou amargo, sensação de anestesia na língua e lábios, tonturas, palpitações, náuseas, vômitos, constipação, alterações no sangue (leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, agranulocitose), falta de apetite, alterações no ritmo do batimento do coração, diminuição da pressão sanguínea, alterações no fígado (lesão celular, colestase, icterícia e hepatite), alterações na pele (coceira, vermelhidão, urticária, exantema), impotência, fadiga, dor torácica, Síndrome Lúpus-Like.

Informe ao profissional de saúde o aparecimento de reações indesejáveis.

6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Os efeitos adversos relacionados à superdose são: distúrbios de condução elétrica, como bloqueio atrio-ventricular, taquicardia (coração bate muito rápido) ou flutter ventricular, hipotensão (pressão baixa), convulsão, sonolência e morte. Em caso de ingestão de superdose deve-se procurar suporte médico emergencial imediatamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure atendimento médico o mais rápido possível e leve a embalagem do medicamento, se possível.

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

Conservar RITMONORM® (cloridrato de propafenona) em temperatura ambiente (15-30°C), proteger da luz e umidade.

Se armazenado nas condições recomendadas, o produto é válido por 60 meses. Ao adquirir medicamentos, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.



III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. Características farmacológicas

Descrição

O cloridrato de propafenona, substância ativa do RITMONORM® (cloridrato de propafenona), é um agente antiarrítmico com algumas semelhanças estruturais com agentes beta-bloqueadores. É um pó cristalino branco ou incolor com um sabor muito amargo. É pouco solúvel em água (20°C), clorofórmio e etanol. Seu nome químico é cloridrato de 2'-[2-hidroxi-3-(propilamino)-propoxi]-3-fenilpropiofenona e sua fórmula química é $C_{21}H_{27}NO_3.HCl$. Seu peso molecular é de 377,92.

Farmacodinâmica

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 beta-bloqueadora (Vaughan Williams, classe II), com potência aproximada de 1/50 em relação ao propranolol, e fraca atividade bloqueadora de canais de cálcio (Vaughan Williams, classe IV). Estudos clínicos comprovaram efeito dromotrópico negativo. 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) atinge concentrações plasmáticas máximas em 2 a 3 horas após a administração. A propafenona é conhecida por sofrer extensa e saturável biotransformação pré-sistêmica (efeito do metabolismo hepático de primeira passagem pela CYP2D6) o que resulta em biodisponibilidade dose e forma de dosagem-dependente.

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- hidroxipropafenona que é formada pela CYP2D6 e N-depropilpropafenona (norpropafenona) que é formada tanto pela CYP3A4 e CYP1A2. Em menos de 10% dos pacientes, o metabolismo da propafenona é mais lento porque o metabólito 5-hidroxi não é formado ou é minimamente formado. 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. Em metabolizadores extensos, a saturação da via de hidroxilação (CYP2D6) resulta em farmacocinética não linear. Com o cloridrato de propafenona, há um grau considerável de variabilidade individual na farmacocinética, que é devido em parte ao efeito do metabolismo de primeira passagem hepático e à farmacocinética não linear em metabolizadores extensos. 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 grande variabilidade nos níveis sanguíneos devido ao efeito de primeira passagem pelo fígado e à farmacocinética não linear, requerem titulação cuidadosa da substância, com particular atenção às evidências clínicas e eletrocardiográficas de toxicidade.

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.

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

Pacientes com insuficiência renal: o cloridrato de propafenona deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência renal.

2. Resultados de eficácia

1) Boriani et al. trataram pacientes com propafenona, comparativamente a placebo, para a reversão de FA com duração de até 7 dias. Com propafenona na dose de 600 mg por via oral (dose única), verificou-se chance de reversão em 3 horas de 45% vs. 18% com placebo ($p < 0,001$) e de 76% com propafenona vs. 37% com placebo ($p < 0,001$) em 8 horas.

2) Kochiadaks GE, et al avaliaram 362 pacientes com FA com menos de 48 horas que receberam propafenona, procainamida, amiodarona e placebo de forma randomizada. O sucesso do tratamento ocorreu em



68,5% dos pacientes do grupo procainamida (média de 3 horas), 80,2% do grupo propafenona (média de 1 hora), 89,1% do amiodarona (média de 9 horas) e 61,1% do grupo placebo (média de 17 horas). (p<0,05 para todas as medicações versus placebo).

REFERÊNCIAS

- 1) Boriani G, et al. Oral Propafenone to Convert Recent-Onset Atrial Fibrillation in patients with and without underlying Heart Disease. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:621-625.
- 2) Kochiadaks GE, et al. A Comparative Study of the Efficacy and Safety of Procainamide Versus Propafenone Versus Amiodarone for the Conversion of Recent-Onset Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99:1721-1725

3. Indicações

Tratamento das taquiarritmias supraventriculares sintomáticas, em pacientes sem doença cardíaca estrutural significativa, 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.

4. Contraindicações

RITMONORM[®] (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) É CONTRAINDICADO EM:

- HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AO CLORIDRATO DE PROPAFENONA OU A QUALQUER OUTRO COMPONENTE DA FÓRMULA;
- INSUFICIÊNCIA CARDÍACA MANIFESTA, COMO:
 - (1) INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO INFERIOR A 35%;
 - (2) CHOQUE CARDIOGÊNICO (EXCETO QUANDO CAUSADO POR TAQUIARRITMIA);
- BRADICARDIA ACENTUADA SINTOMÁTICA (ABAIXO DE 50 B.P.M.);
- DOENÇA DO NÓDULO SINUSAL, TRANSTORNOS PRÉ-EXISTENTES DE ALTO GRAU DA CONDUÇÃO SINO-ATRIAL, BLOQUEIOS ATRIOVENTRICULARES 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.

Não há contraindicações relativa a faixas etárias.*

*Para o uso pediátrico vide itens “Advertências” e “Posologia”.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) deve ser administrado via oral.

6. Posologia

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.

Naqueles pacientes nos quais ocorre um alargamento significativo do complexo QRS ou bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro graus, deve ser considerada uma redução da dose.

Adultos:

É essencial o 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 para titulação e de manutenção diária recomendada é de 450 a 600mg dividida entre 2 ou 3 doses por dia. 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.

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 realizado até que o paciente complete 3 a 4 dias de tratamento.

Crianças:

A dose recomendada é de 10 a 20 mg/kg de peso em 3 a 4 doses diárias, como dose inicial e de manutenção.

Em lactentes ou pacientes na primeira infância, os comprimidos podem ser administrados juntamente com alimentos.

O aumento da dose não deve ser realizado até que o paciente complete 3 a 4 dias de tratamento.

Recomenda-se monitorização eletrocardiográfica e da pressão arterial na fase de ajuste da dose de manutenção. A eficácia da propafenona em crianças não foi estabelecida e efeitos pró-arrítmicos graves, incluindo morte súbita, podem ocorrer, principalmente em pacientes com cardiopatia estrutural. Portanto, a propafenona deve ser utilizada com cautela em pacientes pediátricos (neonatos, lactentes e primeira infância).

Idosos:

Em pacientes com idade avançada ou disfunção ventricular prévia (fração de ejeção ventricular esquerda 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 de terapia.

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.

Se você esqueceu de tomar o medicamento, tome uma dose assim que se lembrar. Se estiver perto da hora de tomar a próxima dose, você deve simplesmente, tomar o próximo comprimido no horário usual. Não dobrar a próxima dose para repor o comprimido que esqueceu de tomar no horário certo.



7. Advertências

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 DOSE DE RITMONORM[®] (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) DEVE SER AJUSTADA PARA ESSES PACIENTES.

INSUFICIÊNCIA RENAL: UMA QUANTIDADE CONSIDERÁVEL DE PROPAFENONA É EXCRETADA PELA URINA SOB A FORMA DE METABÓLITOS. ATÉ QUE SE DISPONHAM DE MAIORES INFORMAÇÕES A RESPEITO, RITMONORM[®] (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) DEVE SER ADMINISTRADO COM CAUTELA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS: OS DADOS PRÉ-CLÍNICOS NÃO REVELARAM NENHUM RISCO ESPECIAL PARA HUMANOS BASEADOS EM ESTUDOS CONVENCIONAIS DE FARMACOLOGIA DE SEGURANÇA, TOXICIDADE DE DOSES REPETIDAS, GENOTOXICIDADE, POTENCIAL CARCINOGENICO OU TOXICIDADE REPRODUTIVA.

USO NA GRAVIDEZ: NÃO EXISTEM ESTUDOS ADEQUADOS E BEM CONTROLADOS EM MULHERES GRÁVIDAS. RITMONORM[®] (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) DEVE SER USADO DURANTE A GRAVIDEZ SOMENTE SE O BENEFÍCIO POTENCIAL JUSTIFICAR O RISCO POTENCIAL AO FETO. É CONHECIDO QUE O CLORIDRATO DE PROPAFENONA PASSA PELA BARREIRA PLACENTÁRIA EM HUMANOS. FOI RELATADO QUE A CONCENTRAÇÃO DE PROPAFENONA NO CORDÃO UMBILICAL REPRESENTA CERCA DE 30% DO SANGUE MATERNO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Categoria de risco: C

LACTAÇÃO: A EXCREÇÃO DE PROPAFENONA NO LEITE MATERNO NÃO FOI ESTUDADA. DADOS LIMITADOS SUGEREM QUE A PROPAFENONA PODE SER EXCRETADA NO LEITE MATERNO. RITMONORM[®] (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) DEVE SER USADO COM CUIDADO EM MÃES LACTANTES.

USO EM CRIANÇAS: A EFICÁCIA DA PROPAFENONA EM CRIANÇAS NÃO FOI ESTABELECIDADA E EFEITOS PRO-ARRITMICOS GRAVES,



INCLUINDO MORTE SÚBITA, PODEM OCORRER, PRINCIPALMENTE EM PACIENTES COM CARDIOPATIA ESTRUTURAL. PORTANTO, A PROPAFENONA DEVE SER UTILIZADA COM CAUTELA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS (NEONATOS, LACTENTES E PRIMEIRA INFÂNCIA).

IDOSOS: EM PACIENTES COM IDADE AVANÇADA OU DISFUNÇÃO VENTRICULAR PRÉVIA (FRAÇÃO DE EJEÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA 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.

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.

EFEITOS NA CAPACIDADE DE DIRIGIR OU USAR MÁQUINAS: VISÃO EMBAÇADA, TONTURAS, FADIGA E HIPOTENSÃO POSTURAL PODEM AFETAR A VELOCIDADE DE REAÇÃO DO PACIENTE E DIMINUIR A CAPACIDADE DO INDIVÍDUO DE OPERAR MÁQUINAS OU VEÍCULOS MOTORES.

EFEITOS PRÓ-ARRÍTMICOS: ASSIM COMO OUTROS AGENTES ANTIARRÍTMICOS, RITMONORM[®] (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) PODE CAUSAR NOVA ARRITMIA OU PIORA DE ARRITMIA PRÉ-EXISTENTE. 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 A UMA AVALIAÇÃO CLÍNICA E ELETROCARDIOGRÁFICA ANTES E DURANTE O TRATAMENTO PARA DETERMINAR SE A RESPOSTA AO RITMONORM[®] (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) COMPORTA UM TRATAMENTO CONTINUADO. A PROPAFENONA PROLONGA O INTERVALO QRS AO



ELETROCARDIOGRAMA, DIFICULTANDO A INTERPRETAÇÃO DE ALTERAÇÕES DO INTERVALO QT.

HIPERREATIVIDADE 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): ASSIM COMO OCORRE COM OUTROS ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE IC, PACIENTES COM DOENÇA CARDÍACA ESTRUTURAL ESTÃO PREDISPOSTOS A EVENTOS ADVERSOS GRAVES. CONSIDERANDO QUE A PROPAFENONA EXERCE TANTO EFEITO BETA-BLOQUEADOR 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).

DISTÚRBIOS DA CONDUÇÃO: A PROPAFENONA RETARDA A CONDUÇÃO ATRIOVENTRÍCULAR E TAMBÉM PODE CAUSAR BLOQUEIO AV DE PRIMEIRO GRAU.

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 DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO.

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

RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) PODE PIORAR A MIASTENIA GRAVIS.

O TRATAMENTO COM RITMONORM® (CLORIDRATO DE PROPAFENONA) PODE AFETAR O LIMIAR RÍTMICO E DE SENSIBILIDADE DE MARCA-PASSOS ARTIFICIAIS. O MARCA-PASSO DEVE TER SUAS FUNÇÕES CHECADAS E, SE NECESSÁRIO, DEVE SER REAJUSTADO.

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. 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.

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

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.

Para o uso em idosos vide itens “Advertências e Precauções” e “Posologia”.

Uso em crianças

Para o uso em crianças vide itens “Advertências e Precauções” e “Posologia”.

9. Interações Medicamentosas

Amiodarona: a terapia combinada de amiodarona e cloridrato de propafenona pode afetar a condução e a repolarização, levando a anormalidades com potencial pró-arritmico. Podem ser necessários ajustes de dose de ambos os compostos baseados na resposta terapêutica.

Anestésicos locais e outros fármacos que possuem efeito inibitório na frequência cardíaca e/ou contratilidade miocárdica: uma possível potenciação de efeitos colaterais pode ocorrer quando o cloridrato de propafenona SR é administrado juntamente com anestésicos locais (p.ex., para implantação de marca-passo, trabalhos cirúrgicos ou dentais) e outros fármacos que possuem efeito inibitório na frequência cardíaca e/ou contratilidade miocárdica (p.ex., beta-bloqueadores, antidepressivos tricíclicos).

Anticoagulantes orais: um rigoroso monitoramento da condição de coagulação em pacientes que recebem anticoagulantes orais concomitantes (p.ex., fenprocumona, varfarina) é recomendado, pois o cloridrato de propafenona pode aumentar a eficácia destes fármacos, resultando em um tempo de protrombina aumentado.



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 beta-bloqueadores não apresentaram incidência aumentada de efeitos colaterais. Embora a variação terapêutica seja ampla para os beta-bloqueadores, uma redução da dose pode ser necessária durante a administração concomitante com propafenona

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.

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.

Fármacos inibidores das enzimas CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4: cetoconazol, cimetidina, quinidina, eritromicina e suco de *grapefruit* podem levar a níveis aumentados de propafenona. Quando cloridrato de propafenona é administrado com inibidores destas enzimas, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente e a dose deve ser ajustada de acordo.

Fármacos metabolizados pela CYP2D6A: a co-administração de cloridrato de propafenona com fármacos metabolizados pela CYP2D6 (como venlafaxina) pode levar a níveis aumentados destes fármacos. Aumentos dos níveis plasmáticos ou sanguíneos de propranolol,



metoprolol, desipramina, ciclosporina, teofilina e digoxina foram relatados durante a terapia com cloridrato de propafenona.

Fenobarbital: o fenobarbital é um indutor conhecido da CYP3A4. A resposta ao tratamento com cloridrato de propafenona deve ser monitorada durante o uso crônico concomitante de fenobarbital.

Fluoxetina e paroxetina: a administração concomitante de cloridrato de propafenona e fluoxetina em metabolizadores rápidos aumentou o C_{max} e a AUC da S-propafenona em 39 e 50% e a C_{max} e a AUC da R-propafenona em 71 e 50%. Níveis elevados de propafenona plasmática podem ocorrer quando o cloridrato de propafenona é usado concomitantemente com paroxetina. Doses menores de propafenona podem ser suficientes para obter a resposta terapêutica desejada.

Lidocaína: não foram observados efeitos significativos na farmacocinética da propafenona ou da lidocaína após o seu uso concomitante em pacientes. Entretanto, foi reportado que o uso concomitante de cloridrato de propafenona e lidocaína intravenosa aumenta os riscos de efeitos colaterais no sistema nervoso central da lidocaína.

Quinidina: pequenas doses de quinidina inibem completamente a via metabólica de hidroxilação da propafenona, transformando todos os pacientes em metabolizadores lentos. Não se recomenda o uso concomitante de quinidina e propafenona.

Rifampicina: o uso concomitante de cloridrato de propafenona e rifampicina pode reduzir a eficácia antiarrítmica do cloridrato de propafenona como resultado de uma redução dos níveis plasmáticos da propafenona.

Ritonavir: a co-administração de doses de 800 – 1200 mg/dia de ritonavir e cloridrato de propafenona é contra-indicada, devido ao potencial de aumentar as concentrações plasmáticas.

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

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



10. Reações Adversas a medicamentos

ESTUDOS CLÍNICOS E O SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA RELATARAM OS SEGUINTESEVENTOS, EM QUE A RELAÇÃO DE CAUSA E EFEITO NÃO PÔDE SER DEFINITIVAMENTE ESTABELECIDADA:

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, TONTURA, ATAXIA E PARESTESIA.

DESORDENS DA VISÃO
TURVAÇÃO VISUAL.

DESORDENS CARDÍACAS
PODE OCORRER BRADICARDIA OU DESORDENS DE CONDUÇÃO (POR EX., BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR OU INTRAVENTRICULAR). EFEITOS PRÓ-ARRÍTMICOS, 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, EXANTEMA.

DESORDENS MÚSCULO-ESQUELÉTICAS E ARTICULARES

SÍNDROME LUPUS-LIKE.

DESORDENS DO SISTEMA REPRODUTIVO

IMPOTÊNCIA.

DESORDENS GERAIS

FADIGA, DOR TORÁCICA.

TESTES LABORATORIAIS

ELEVAÇÃO DE ENZIMAS HEPÁTICAS (TRANSAMINASES E FOSFATASE ALCALINA).

As notificações voluntárias das reações adversas por parte dos profissionais de saúde, contribuem para a avaliação permanente da relação benefício/risco, para a melhoria da prática terapêutica racional e principalmente instruem alterações futuras necessárias no produto.

Caso o paciente apresente reação adversa ao medicamento entre em contato com o nosso Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC: 0800 7031050).

11. Superdose

Sintomas miocárdicos: Os efeitos da superdosagem de cloridrato de propafenona no miocárdio se manifestam como distúrbios de geração e condução de impulso, como prolongamento PQ, alargamento QRS, supressão da automaticidade do nódulo sinusal, bloqueio atrioventricular, taquicardia ventricular, *flutter* ventricular e fibrilação ventricular. Também pode ocorrer hipotensão.

Sintomas não cardíacos: Podem ocorrer convulsões, sonolência e morte.

Em caso de superdosagem, 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 superdosagem de cloridrato de propafenona pode levar a fenômenos convulsivos, que podem ser controlados pelo uso do diazepam por via intravenosa.



Devido à alta ligação protéica (>95%) e ao alto volume de distribuição, hemodiálise não é efetiva e a tentativa de eliminação por hemoperfusão é de eficácia limitada.

12. Armazenamento

Conservar RITMONORM[®] (cloridrato de propafenona) em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

IV) DIZERES LEGAIS

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

ABBOTT CENTER
Central Interativa
0800 7031050
www.abbottbrasil.com.br

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