

**RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES
MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

PROCAN* SR

(Comprimés de chlorhydrate de procainamide USP à libération prolongée)

Comprimés de 250, 500 et 750 mg

ANTIARHYTHMIQUE



**8250, boul. Décarie, bureau 110
Montréal, QC
Canada, H4P 2P5**

DATE DE PRÉPARATION :
5 juillet 2005

DATE DE RÉVISION :

N° de contrôle : 099608

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

PROCAN* SR

(Comprimés de chlorhydrate de procainamide USP à libération prolongée)
250, 500 et 750 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiarhythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

PROCAN SR (comprimés de chlorhydrate de procainamide à libération prolongée USP) réduit l'excitabilité du myocarde lors d'une stimulation électrique et ralentit la conduction dans l'oreillette, le faisceau de His et le ventricule. Il prolonge la période réfractaire de l'oreillette beaucoup plus que celle du ventricule. Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, la contractilité du muscle cardiaque n'est habituellement pas compromise et le débit cardiaque ne diminue pas, sauf en présence d'une lésion myocardique. En l'absence d'arythmie, des doses normales peuvent parfois faire augmenter la fréquence cardiaque, ce qui semble indiquer que le produit possède des propriétés anticholinergiques. Des doses plus élevées peuvent provoquer un bloc auriculo-ventriculaire et des extrasystoles ventriculaires allant parfois jusqu'à la fibrillation ventriculaire. Ces effets sur le myocarde sont visibles sur l'électrocardiogramme; ils se traduisent le plus souvent par un élargissement du complexe QRS et, moins souvent, par un allongement des intervalles PR et QT ainsi que par une diminution de l'amplitude (en voltage) du complexe QRS et de l'onde T.

Selon la classification des antiarythmiques de Vaughn Williams, le procainamide appartient à la classe IA. Par conséquent, le procainamide ralentit la vitesse maximale de dépolarisation durant la phase 0, prolonge la phase de repolarisation et les périodes réfractaires et, en général, diminue l'automatisme des cellules cardiaques.

Pharmacocinétique et métabolisme

Les capsules ordinaires de procainamide à libération immédiate administrées par voie orale produisent leur effet thérapeutique environ 1 heure après la prise d'une dose d'attaque de 1 g ou 4 heures après la première dose d'un traitement d'entretien à raison d'une prise toutes les 3 heures. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 1 h après l'administration du produit par voie orale, ce qui témoigne d'une demi-vie globale d'absorption d'environ 20 minutes. Dans les cas d'arythmie ventriculaire, on a rapporté des concentrations plasmatiques

thérapeutiques allant de 13 à 43 $\mu\text{mol/L}$ (de 3 à 10 $\mu\text{g/mL}$); toutefois, dans la majorité des cas, elles étaient de l'ordre de 17 à 34 $\mu\text{mol/L}$ (de 4 à 8 $\mu\text{g/mL}$).

Le volume de distribution apparent (V_d) du procaïnamide se situe généralement entre 1,75 et 2,5 L/kg de poids corporel. Environ 75 % du procaïnamide se concentre dans les tissus très irrigués; par ailleurs, environ 20 % du médicament se lie à l'albumine plasmatique.

Après l'administration par voie orale d'une capsule ordinaire de procaïnamide à libération immédiate, plus de 90 % du médicament se retrouve dans l'urine tel quel ou sous forme de métabolites, ce qui indique une absorption presque complète du produit. En moyenne, environ 60 % (entre 30 et 80 %) du médicament est excrété sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination peut varier de 2,5 à 6 heures, ou durer plus longtemps. La clairance plasmatique du procaïnamide est de 400 à 600 mL par minute; sa clairance rénale est de 200 à 400 mL par minute.

Chez l'humain, le procaïnamide est acétylé et le N-acétylprocaïnamide (NAPA), un métabolite actif, peut être décelé à la fois dans le plasma et dans l'urine. La proportion de procaïnamide excrétée sous forme de N-acétylprocaïnamide peut varier grandement, allant de 6 à 52 %.

L'administration d'un comprimé PROCAN SR toutes les 6 heures par voie orale et d'une dose comparable sous forme de capsule ordinaire à libération immédiate toutes les 3 heures permettent d'obtenir des concentrations sériques moyennes à peu près équivalentes de procaïnamide et de NAPA à l'état d'équilibre.

Après l'administration de comprimés à libération prolongée de 500 mg pendant 3 jours, environ 48 % et 15 % du médicament ont été retrouvés dans l'urine sous forme de procaïnamide et de NAPA, respectivement. Les autres métabolites, par exemple l'acide p-aminobenzoïque sous forme libre ou conjuguée qui représente habituellement environ 10 % de la dose, n'ont pas fait l'objet d'analyses durant cette étude.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Aucun médicament antiarythmique n'a permis de réduire la fréquence de mort subite dans les cas d'arythmie ventriculaire asymptomatique. La plupart des antiarythmiques peuvent provoquer des arythmies dangereuses; certains ont été associés à une fréquence accrue de mort subite. À la lumière de ce qui précède, les médecins devraient évaluer avec soin les risques et les bienfaits d'un traitement antiarythmique dans tous les cas d'arythmie ventriculaire.

Arythmie ventriculaire

PROCAN SR (comprimés de chlorhydrate de procaïnamide à libération prolongée) est indiqué pour le traitement d'une arythmie ventriculaire avérée qui met la vie en danger, par exemple une tachycardie ventriculaire soutenue. PROCAN SR peut également servir à traiter des patients ayant une arythmie ventriculaire symptomatique avérée lorsque la gravité des symptômes le justifie. Compte tenu de l'effet arythmogène de PROCAN SR, l'emploi de ce médicament doit être réservé aux cas où, selon le médecin, les bienfaits du traitement l'emportent nettement sur les risques.

Dans les cas de tachycardie ventriculaire soutenue, on doit amorcer le traitement avec PROCAN SR à l'hôpital. En outre, l'hospitalisation peut être nécessaire pour certains autres patients, selon leur état cardiaque et la cardiopathie sous-jacente.

Chez les patients venant de subir un infarctus du myocarde, les effets de PROCAN SR n'ont pas été suffisamment étudiés pour que l'administration du produit dans de tels cas soit recommandée.

Arythmie supraventriculaire

PROCAN SR est également indiqué pour le traitement de la fibrillation auriculaire, en particulier si l'arythmie est d'apparition récente et que les traitements de premier recours ne conviennent pas ou sont inefficaces. Par ailleurs, on peut avoir recours à ce médicament dans les cas de tachycardie auriculaire paroxystique réfractaire à la stimulation réflexe ou à d'autres mesures.

CONTRE-INDICATIONS

L'hypersensibilité à PROCAN SR (comprimés de chlorhydrate de procaïnamide à libération prolongée) constitue une contre-indication absolue; pour cette raison, il ne faut pas oublier qu'il y a possibilité d'une hypersensibilité croisée à la procaïne et aux substances apparentées. Le procaïnamide ne doit pas être administré aux personnes qui ont un bloc auriculo-ventriculaire complet; le médicament est également contre-indiqué dans les cas de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque. En outre, le procaïnamide est contre-indiqué chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé et

chez ceux qui sont en arythmie ventriculaire avec torsades de pointe. Enfin, il a été proposé que la myasthénie grave devienne une contre-indication à l'administration de procainamide.

MISES EN GARDE

Mortalité: Les résultats de l'étude CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), menée chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde et atteints d'une arythmie ventriculaire asymptomatique, ont révélé une augmentation significative de la mortalité et des arrêts cardiaques non fatals chez les patients ayant reçu de l'éncaïnide ou de la flécaïnide, par rapport à un groupe témoin apparié ayant reçu un placebo. Le protocole a été révisé, et l'étude CAST s'est poursuivie, mais seulement avec les groupes recevant de la moricizine ou un placebo. On a mis fin à l'étude de façon prématurée en raison d'une tendance à la hausse de la mortalité dans le groupe recevant la moricizine.

Il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent à d'autres populations de patients ou à d'autres médicaments antiarythmiques, mais il est plus prudent d'en tenir compte lors de l'administration d'un antiarythmique.

Dyscrasies: Une agranulocytose, une aplasie médullaire, une neutropénie, une anémie hypoplastique et une thrombocytopénie ont été signalées chez environ 0,5 % des patients ayant reçu du chlorhydrate de procainamide. Dans la plupart des cas, la dose administrée se situait dans les limites posologiques recommandées. Des patients sont morts (la mortalité a atteint 20 à 25 % dans les cas signalés d'agranulocytose). Étant donné que la plupart de ces événements se sont produits pendant les 12 premières semaines de traitement, il est recommandé de procéder à un hémogramme – incluant une numération et une formule leucocytaires et une numération plaquettaire – à intervalles hebdomadaires pendant les 3 premiers mois de traitement, puis périodiquement par la suite. Un hémogramme s'impose sans tarder si le patient présente des signes d'infection (fièvre, frissons, mal de gorge ou stomatite), des ecchymoses ou des saignements. En présence de n'importe lequel de ces troubles sanguins, il faut cesser l'administration du procainamide. L'hémogramme redevient habituellement normal au cours du mois qui suit l'arrêt du traitement. Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui sont déjà en insuffisance médullaire ou qui présentent n'importe quelle forme de cytopénie (voir Effets indésirables).

On doit conseiller aux patients de rapporter sans tarder tout symptôme de type grippal, tels que malaise, courbatures, mal à la bouche, à la gorge ou aux gencives, fièvre inexpliquée, éruptions cutanées, ecchymoses ou saignements inhabituels, symptômes évocateurs d'arthrite ou symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures.

Anticorps antinucléaires: L'administration prolongée de procainamide mène souvent à un résultat positif lors de la recherche d'anticorps antinucléaires (AAN), avec ou sans symptômes d'un syndrome semblable au lupus érythémateux. Si le titrage des anticorps antinucléaires est positif, il y a lieu de soupeser les bienfaits contre les risques associés à la poursuite du traitement au procainamide. Une telle évaluation peut mener à l'arrêt du traitement et à son remplacement par un autre traitement antiarythmique.

PRÉCAUTIONS

Généralités

L'administration de PROCAN SR (comprimés de chlorhydrate de procainamide à libération prolongée) doit se faire sous étroite surveillance dans tous les cas, car le produit peut parfois provoquer des réactions myocardiques indésirables. S'il y a déjà une atteinte du myocarde, le procainamide peut à l'occasion déclencher des réactions indésirables. En effet, en présence d'une fibrillation ou d'un flutter auriculaires, à mesure que la fréquence auriculaire ralentit, la fréquence des contractions ventriculaires peut s'accroître soudainement. Une digitalisation judicieuse peut réduire ce danger, sans toutefois l'éliminer. En présence d'une lésion du myocarde, la tachycardie ventriculaire est particulièrement dangereuse.

La correction de la fibrillation auriculaire fait augmenter la puissance des contractions de l'oreillette, ce qui peut déloger un thrombus mural et provoquer une embolie. Toutefois, il se pourrait que, chez un patient ayant déjà des embolies, le procainamide puisse enrayer le processus plutôt que l'aggraver.

Toute tentative visant à ralentir la fréquence cardiaque chez un patient en tachycardie ventriculaire pendant un épisode d'occlusion coronarienne exige la plus grande prudence. Il en va de même en présence de troubles marqués de la conduction auriculo-ventriculaire – par exemple un bloc auriculo-ventriculaire, un bloc de branche ou une intoxication digitalique grave –, car le procainamide peut ralentir encore plus la conduction et ainsi provoquer une asystole ou une fibrillation ventriculaire. La présence d'un complexe QRS élargi sur l'électrocardiogramme commande une très grande prudence. Les effets du procainamide dans le cas d'une intoxication digitalique, surtout si l'arythmie s'accompagne de troubles de conduction prononcés, sont imprévisibles; il y a même déjà eu des morts.

Étant donné que les patients atteints d'une cardiopathie organique grave et d'une tachycardie ventriculaire peuvent également avoir un bloc cardiaque complet, difficile à diagnostiquer dans de telles circonstances, on ne doit jamais oublier la possibilité d'une telle complication lors du traitement d'une arythmie ventriculaire par le procainamide. Si le procainamide ralentit nettement la fréquence ventriculaire sans pour autant normaliser la conduction auriculo-ventriculaire, il faut alors cesser l'administration du médicament et réévaluer l'état du patient, car une asystole pourrait se produire dans de telles circonstances.

Une vasodilatation périphérique ainsi qu'une diminution de la contractilité myocardique et du débit cardiaque peuvent provoquer une hypotension grave. À des taux plasmatiques élevés, le procainamide peut causer une tachycardie sinusale par suite d'une réaction sympathique réflexe à l'effet hypotenseur du produit. Des doses élevées peuvent augmenter l'automatisme cardiaque et provoquer un bloc auriculo-ventriculaire complet, un arrêt des contractions du cœur ou des extrasystoles ventriculaires qui peuvent se transformer en fibrillation ventriculaire. Ces effets sur le myocarde sont visibles sur l'électrocardiogramme; le plus souvent, ils se traduisent par un élargissement du complexe QRS et, moins souvent, par un allongement des intervalles PR et QT ainsi que par une diminution de l'amplitude (en voltage) du complexe QRS et de l'onde T. Ces effets du procainamide peuvent s'intensifier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Une augmentation de l'azote uréique sanguin entraîne une hausse marquée des concentrations plasmatiques de procainamide et de NAPA; il existe une bonne corrélation entre ces concentrations et la clairance de la créatinine. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, voire des deux, qui reçoivent des doses non adaptées à leurs besoins, des symptômes de surdosage (principalement une tachycardie ventriculaire ou une hypotension grave) peuvent se manifester en raison d'une accumulation du médicament. De plus, on a constaté une hausse de la concentration plasmatique du médicament chez des patients âgés, probablement à cause d'une diminution de leur fonction rénale. Par conséquent, il faut réduire la fréquence des prises chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique et chez les patients âgés.

Il y a lieu de surveiller les concentrations plasmatiques de procainamide et de NAPA en présence de maladie rénale, de troubles hépatiques, d'insuffisance cardiaque ou d'états associés à un débit cardiaque faible.

Chez les patients en état de choc ou en insuffisance cardiaque, ou encore chez les patients ayant un débit cardiaque faible et une hyperazotémie d'origine extrarénale, le volume de distribution apparent ou la vitesse d'élimination du procainamide en fonction de la dose, voire les deux, peuvent être considérablement réduits, d'où une augmentation de la concentration plasmatique. Par conséquent, il faut surveiller ces patients de près et réduire la dose du médicament ou la fréquence des prises au besoin.

Des anticorps antinucléaires sont souvent décelés chez les patients qui suivent un traitement prolongé au procainamide. L'apparition des AAN semble indépendante de la dose. Les patients ayant une hausse du titre d'anticorps antinucléaires déclenchée par le procainamide peuvent présenter un syndrome ressemblant au lupus érythémateux disséminé (LED). Le mécanisme en cause n'a pas encore été élucidé. Une polyarthralgie, des symptômes d'arthrite, de la fièvre, des lésions cutanées et une pleuralgie en sont des manifestations courantes. D'autres manifestations, moins fréquentes, incluent une myalgie, un épanchement pleural, une péricardite, des céphalées, de la fatigue, de la faiblesse, des nausées et des douleurs abdominales. Enfin, on a signalé de rares cas de thrombocytopenie, d'anémie hémolytique avec test de Coombs positif ainsi que d'élévation des taux sériques d'AST, d'ALT et d'amylase; ces manifestations peuvent avoir un lien avec le syndrome lupoïde.

Chez les patients qui suivent un traitement d'entretien au procainamide, il est conseillé de procéder à des analyses à intervalles réguliers dans le but de dépister toute manifestation du lupus érythémateux disséminé. Il faut cesser l'administration du médicament en cas d'élévation du titre d'AAN ou d'apparition de signes lupiques. Le syndrome lupoïde pourrait disparaître une fois le traitement arrêté. S'il n'y a pas de rémission après l'arrêt du traitement, une corticothérapie pourrait se révéler efficace. Si un syndrome lupoïde se produit chez un patient souffrant d'arythmie récidivante mettant sa vie en danger et impossible à corriger au moyen d'autres médicaments antiarythmiques, on peut administrer une corticothérapie et du procainamide en concomitance afin de maîtriser les symptômes.

Grossesse

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour vérifier les effets du procaïnamide sur la reproduction. En outre, on ne sait pas si ce médicament peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la capacité de reproduction.

Certaines données confirment la diffusion du procaïnamide à travers la membrane placentaire. Par conséquent, compte tenu du risque d'accumulation et de la lenteur d'élimination du procaïnamide et du N-acétylprocaïnamide chez le fœtus, il faut soupeser les bienfaits potentiels de l'administration du procaïnamide pendant la grossesse contre les risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

Le procaïnamide et le N-acétylprocaïnamide passent tous deux dans le lait maternel, et ils sont absorbés par le nourrisson. En raison du risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson allaité, on doit décider d'arrêter soit l'allaitement, soit le médicament, selon l'importance du médicament pour la mère.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du procaïnamide chez l'enfant n'ont pas été établies.

Interactions médicamenteuses

Antiarythmiques: L'administration concomitante d'un antiarythmique et de procaïnamide peut avoir un effet cardiaque additif ou un effet toxique additif, voire les deux. Dans le cas d'un infarctus aigu du myocarde, le procaïnamide peut potentialiser l'effet cardiodépresseur des bêtabloquants, tel le propranolol.

Anticholinergiques: Le procaïnamide amplifie les effets anticholinergiques. Il faut faire preuve d'une grande prudence lors de l'administration d'une telle association.

Anticholinestérases: Le procaïnamide est un antagoniste des anticholinestérases administrés en cas de myasthénie grave, et fait donc réapparaître la paralysie.

Antihypertenseurs: Le procaïnamide peut potentialiser les effets hypotenseurs des diurétiques thiazidiques et d'autres antihypertenseurs. Un réglage de la posologie peut être nécessaire.

Cimétidine: On a rapporté que la cimétidine, un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine, diminue la clairance rénale du procaïnamide et du NAPA; par conséquent, la concentration plasmatique demeure plus élevée pendant plus longtemps. La prudence est donc de mise lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante, surtout chez les personnes âgées qui éliminent moins bien ces trois substances. Un réglage de la posologie peut être nécessaire.

Curarisants: Le procaïnamide potentialise les effets des myorelaxants tels que la succinylcholine. Il peut également provoquer une dépression respiratoire en augmentant ou en prolongeant l'action curarisante des médicaments suivants: bacitracine, colistiméthate, dihydrostreptomycine, gentamicine, gramicidine, kanamycine, néomycine, polymyxine B, streptomycine et viomycine.

Antibiotiques: On a également rapporté que des interactions entre le procainamide d'une part et la kanamycine, la néomycine et la streptomycine d'autre part ont provoqué une apnée et une faiblesse musculaire à cause d'un effet curarisant additif.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS

Il est recommandé aux professionnels de la santé de communiquer les informations et instructions suivantes aux patients traités avec PROCAN SR :

1. Ne pas écraser ou croquer les comprimés. Les avaler entiers.
2. Prenez le médicament exactement selon les directives de votre médecin. Ne cessez pas de prendre ce médicament sans avoir au préalable consulté votre médecin.
3. Si vous oubliez une dose et que vous vous en rappelez dans l'heure suivant l'heure habituelle de la prise du médicament, prenez la dose dès que possible, puis revenez à votre horaire posologique régulier. Ne prenez pas une double dose. Si vous avez des questions à ce sujet, consultez votre médecin.
4. Signalez à votre médecin tout symptôme de type grippal tel qu'un malaise et des douleurs, ainsi que tout mal de bouche, à la gorge ou aux gencives, une fièvre inexplicquée, une éruption cutanée, un saignement ou des ecchymoses inhabituels, des symptômes qui s'apparentent à ceux de l'arthrite ou des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures.
5. Ne vous inquiétez pas si vous observez dans vos selles ce qui ressemble à un comprimé. Dans les comprimés PROCAN SR, le médicament est contenu dans une enveloppe de cire spécialement conçue pour libérer lentement le médicament afin que votre organisme l'absorbe. Une fois ce processus complété, l'enveloppe de cire non absorbable qui paraît presque inchangée, est éliminée de l'organisme.
6. Gardez le contenant bien fermé et conservez-le dans un endroit frais et sec.

EFFETS INDÉSIRABLES

La fréquence globale des réactions indésirables associées au procaïnamide est d'environ 9,2 %. Les réactions les plus fréquentes sont les suivantes: troubles de l'appareil digestif, 3,9 %; effets cardiovasculaires (dysrythmie ventriculaire, bradycardie, hypotension et état de choc), 3,3 %; fièvre d'origine médicamenteuse, 1,6 %.

La granulocytopénie et la formation d'anticorps antinucléaires sont les réactions indésirables les plus graves. La granulocytopénie, si elle se manifeste, survient le plus souvent pendant les 3 premiers mois de traitement. Un traitement prolongé au procaïnamide entraîne souvent la mise en évidence d'anticorps antinucléaires, avec ou sans symptômes d'un syndrome ressemblant au lupus érythémateux (voir Mises en garde).

Fréquence supérieure à 1 %

1. Élévation du titre des anticorps antinucléaires, parfois associée à un syndrome lupoïde d'origine médicamenteuse¹
2. Symptômes gastrointestinaux, surtout à doses élevées par voie orale:
 - a) Anorexie
 - b) Nausées
 - c) Vomissements
 - d) Diarrhée
3. Effets cardiovasculaires:
 - a) Bradycardie
 - b) Arythmie
 - c) Insuffisance cardiaque
 - d) État de choc
4. Hypersensibilité pouvant se manifester par une ou plusieurs des réactions suivantes:
 - a) Prurit
 - b) Urticaire
 - c) Oedème angioneurotique
 - d) Éruption maculopapuleuse
 - e) Fièvre
 - f) Éosinophilie
 - g) Hypergammaglobulinémie

¹Chez les patients prenant les préparations à libération lente de Procan SR à long terme, les réactions ci-dessus ont été rapportées avec une incidence plus grande que 5%

Fréquence inférieure à 1 %:

1. Granulocytopénie (fréquence d'environ 0,5 %) causant parfois la mort
2. Thrombocytopénie
3. Anémie hémolytique autoimmune
4. Convulsions
5. Psychose accompagnée d'hallucinations

6. Confusion
7. Dépression
8. Vertiges
9. Étourdissements
10. Faiblesse
11. Goût amer.

Réactions rares:

1. Hypotension
2. Un cas de fièvre et de frissons, accompagnés de nausées, de vomissements, de douleur abdominale, d'une hépatomégalie aiguë et d'une hausse du taux plasmatique d'aspartate aminotransférase (AST) a été signalé après l'administration d'une dose unique du médicament.
3. Angéite (vascularite) allergique.

SYMPTÔMES

Les signes et symptômes d'un surdosage de PROCAN SR (comprimés de chlorhydrate de procaïnamide à libération prolongée) incluent une hypotension grave, une fibrillation ventriculaire, un élargissement du complexe QRS, une tachycardie jonctionnelle, un retard de conduction intraventriculaire, une oligurie, de la léthargie, de la confusion, des nausées et des vomissements.

Si le médicament a été ingéré depuis peu, on peut en réduire l'absorption en effectuant un lavage gastrique ou en provoquant des vomissements. La dopamine, la phényléphrine ou la norépinéphrine peuvent s'avérer utiles pour neutraliser les réactions hypotensives graves. En cas de surdosage, le traitement inclut la surveillance des symptômes au moyen de l'électrocardiographie et de la mesure de la tension artérielle. Les effets toxiques du procaïnamide peuvent habituellement être corrigés, au besoin, en administrant un vasopresseur après avoir obtenu une réplétion vasculaire adéquate. Il a été rapporté que la perfusion intraveineuse d'une solution de lactate de sodium de 0,17 M (soit 1/6 molaire) atténue les effets cardiotoxiques du procaïnamide.

L'élimination urinaire du procaïnamide est proportionnelle à la filtration glomérulaire, mais elle peut également dépendre des variations du pH urinaire. Le procaïnamide est relativement liposoluble à l'état de base libre, mais sa forme ionisée ne l'est pas. Par conséquent, une urine acide favorise la captation ionique du procaïnamide qui passe du plasma à l'urine par diffusion passive. Il est donc possible d'augmenter considérablement la clairance rénale du procaïnamide en maintenant un pH urinaire acide et des débits rénaux élevés.

Lorsque l'effet toxique du procaïnamide provoque une hypotension grave et une insuffisance rénale, l'élimination urinaire du procaïnamide et du NAPA diminue et l'hémodialyse peut devenir nécessaire. L'hémodialyse réduit considérablement la demi-vie plasmatique du procaïnamide et constitue un moyen efficace pour éliminer le procaïnamide et le NAPA. La dialyse péritonéale n'est pas efficace.

Des symptômes de surdosage peuvent se manifester à la suite d'une dose unique de 2 g de la forme ordinaire de procainamide à libération immédiate. Une dose de 3 g peut être dangereuse, surtout si le patient a un métabolisme acétylateur lent ou qu'il est atteint d'insuffisance rénale ou encore d'une cardiopathie organique sous-jacente.

On a rapporté le cas d'un patient qui avait ingéré environ 7 g de procainamide et qui s'est rétabli grâce à un traitement qui incluait l'administration intraveineuse de norépinéphrine et de furosémide, une tentative de correction volumique au moyen d'albumine et une hémodialyse. Un autre cas a été rapporté, celui d'un patient âgé qui s'est rétabli après avoir ingéré environ 19 g de procainamide. Le patient a été traité au moyen d'isoprotérénol et d'épinéphrine par voie i.v. Selon ce dernier rapport, la mise en place d'une électrode de stimulation du ventricule s'avère une précaution raisonnable, au cas où un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré se produirait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PROCAN SR (comprimés de chlorhydrate de procainamide à libération prolongée) est présenté sous une forme pharmaceutique qui n'est pas destinée au traitement initial. Pour un traitement initial par voie orale, il est conseillé d'administrer les préparations orales ordinaires de procainamide. Le patient dont l'état s'est stabilisé grâce à une posologie appropriée peut ensuite passer à une posologie quotidienne équivalente avec le comprimé PROCAN SR.

Il ne faut pas écraser ni croquer le comprimé PROCAN SR, car cela nuirait à la dissolution du produit. Le véhicule de PROCAN SR peut être visible dans les selles puisqu'il ne se désintègre pas après la libération du procainamide.

La durée d'action du chlorhydrate de procainamide sous forme à libération prolongée permet un intervalle de 6 heures entre les doses, ce qui devrait favoriser la fidélité au traitement.

Chez les patients âgés ou en insuffisance rénale (diminution de la clairance de la créatinine), l'élimination est retardée et il faut réduire la fréquence d'administration du produit (voir [Précautions](#)).

Fibrillation auriculaire et tachycardie auriculaire paroxystique:

Schéma proposé pour ajuster la posologie: (administrer des comprimés ordinaires). Dose d'attaque de 1,25 g d'une préparation ordinaire de chlorhydrate de procainamide par voie orale, suivie 1 heure plus tard d'une dose de 0,75 g s'il n'y a aucune modification de l'ECG, puis d'une dose de 0,5 g à 1,0 g toutes les 2 heures jusqu'à l'arrêt de l'arythmie ou l'atteinte du seuil de tolérance.

Tachycardie ventriculaire:

Schéma proposé pour ajuster la posologie: (administrer des comprimés ordinaires). Dose d'attaque de 1,0 g d'une préparation ordinaire de chlorhydrate de procainamide par voie orale, suivie d'une dose quotidienne totale de 50 mg/kg de poids corporel fractionnée en doses administrées toutes les 3 heures; augmenter la dose jusqu'à l'arrêt de l'arythmie ou l'atteinte du seuil de tolérance.

Posologie d'entretien recommandée pour PROCAN SR:

Dose quotidienne de 50 mg/kg de poids corporel fractionnée en doses prises toutes les 6 heures, en commençant 2 ou 3 heures après la dernière dose de la préparation orale ordinaire de procaïnamide. Bien que la posologie pour chaque patient doit être établie de façon individuelle, le [Tableau 1](#) peut servir de guide pour le calcul de la dose quotidienne totale de PROCAN SR.

Tableau 1 : PROCAN SR

Posologie d'entretien proposée

Poids du patient	Dose quotidienne totale approximative	Posologie de PROCAN SR
Moins de 55 kg	2000 mg	2 comprimés à 250 mg ou 1 comprimé à 500 mg q6h
De 55 à 91 kg	3000 mg	1 comprimé à 750 mg q6h
Plus de 91 kg	4000 mg	2 comprimés à 500 mg q6h

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique :

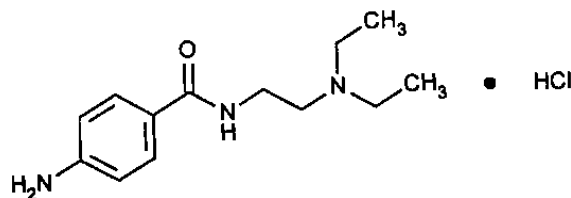
Dénomination chimique : p-Amino-N-[2-(diéthylamino) éthyl] monochlorhydrate de benzamide

Dénomination commune : Chlorhydrate de procaïnamide

Poids moléculaire : 271,79

Formule moléculaire : C₁₃H₂₁N₃O.HCl

Formule développée :



Composition

Chaque comprimé de PROCAN SR (comprimés de chlorhydrate de procaïnamide à libération prolongée) contient 250, 500 ou 750 mg de chlorhydrate de procaïnamide.

Entreposage et stabilité

Entreposer à une température ambiante stable (entre 15 et 30 °C) et à l'abri de l'humidité.

PRÉSENTATION

Les comprimés PROCAN SR (comprimés de chlorhydrate de procaïnamide à libération prolongée) sont disponibles comme suit :

250 mg

Un comprimé vert de forme elliptique, pelliculé et à libération prolongée, portant l'inscription PROCAN SR 250 mg, contient 250 mg de chlorhydrate de procaïnamide. Ingrédients non médicinaux: cire de carnauba, huile de soya hydrogénée, lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium; enrobage: cire de candelilla, méthylhydroxypropylcellulose, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, polyéthylèneglycol, vanilline et vert Opaspray. Énergie: 2,67 kJ (0,64 kcal). Sodium: <1 mmol (0,04 mg). Sans gluten, sulfite ni tartrazine. Flacons de 100.

500 mg

Un comprimé jaune, sécable, de forme elliptique, pelliculé et à libération prolongée, portant l'inscription PROCAN SR 500 mg, contient 500 mg de chlorhydrate de procaïnamide. Ingrédients non médicinaux: cire de carnauba, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et sucre; enrobage: cire de candelilla, jaune Opaspray, méthylhydroxypropylcellulose, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, polyéthylèneglycol et vanilline. Énergie: 2,31 kJ (0,55 kcal). Sodium: <1 mmol (0,06 mg). Sans gluten, lactose, sulfite ni tartrazine. Flacons de 100.

750 mg

Un comprimé orange, sécable, de forme elliptique, pelliculé et à libération prolongée, portant l'inscription PROCAN SR 750 mg, contient 750 mg de chlorhydrate de procaïnamide. Ingrédients non médicinaux: cire de carnauba, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium; enrobage: alcool, cire de candelilla, méthylhydroxypropylcellulose, orange moyen Opaspray, polyéthylèneglycol, propylèneglycol et vanilline. Énergie: 0 kcal. Sodium: <1 mmol (0,07 mg). Sans gluten, lactose, parabène, sulfite ni tartrazine. Flacons de 100.

PHARMACOLOGIE

Le procainamide exerce de nombreuses actions sur le cœur et la circulation. Il ralentit la conduction dans l'oreillette, le ventricule et le faisceau de His. L'effet est le plus grand à travers le noeud AV, suggérant une plus grande sensibilité de ce tissu au médicament. La période réfractaire de l'oreillette est prolongée car plus affectée que le ventricule. La contractilité du cœur n'est généralement pas affectée par le procainamide à moins que des dommages myocardiques existent déjà. La réactivité du ventricule et de l'oreillette aux stimulations électriques est fortement réduite. Cela ralentit donc la fréquence du stimulateur cardiaque. Il a été démontré que le procainamide est efficace dans la prévention du développement de l'arythmie ventriculaire induite par épinéphrine chez les chiens sous anesthésie au cyclopropane. Cela stoppe aussi la tachycardie ventriculaire causée par la ligature des artères coronaires chez le chien.

TOXICOLOGIE

Toxicité aigüe

La toxicité aigüe du chlorhydrate de procainamide (LD₅₀) chez les rongeurs est telle que suit :

Espèce	Voie d'administration	LD₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	1110
	i.p.	40
Rat	i.v.	150
	i.v.	95

RÉFÉRENCES

1. Drayer, D.E., et al.: Cumulation of N-acetylprocainamide, an active metabolite of procainamide, in patients with impaired renal function. *Clin. Pharm. Therap.* 1977;22(1):63-69.
2. Echt, D.S., and the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
3. Flanagan, A.D.: Pharmacokinetics of a sustained release procainamide preparation. *Angiology*;1982;33:71-77.
4. Giardina, E.-G.V., Dreyfuss, J., Bigger, J.T., Shaw, J.M., and Schreiber, E.G.: Metabolism of procainamide in normal and cardiac subjects. *Clin. Pharma. Therap.* 1975;19:339-351.
5. Graffner, C., Johnson, G., and Sjogren, J.: Pharmacokinetics of procainamide intravenously and orally as conventional and slow-release tablets. *Clin. Pharm. Therap.* 1975;17:414-423.
6. Karlsson, E.: Plasma levels of procainamide after administration of conventional and sustained-release tablets. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 1973;6:245-250.
7. Kayden, H.J.: Antiarrhythmic drugs Part V, Pharmacology of procainamide. *Am. H.J.*, 1965;70(30):423-425.
8. Kayden, J.J., Brodie, B.B. and Steele, J.M.: Procainamide, a review. *Circul.* 1957;15:118-126.
9. Koch-Weser, J., and Klein, S.W.: Procainamide dosage schedules, plasma concentrations and clinical effects. *J.A.M.A.* 1971;215:1454-1460.
10. Kuehl, P., Anquin, P., and Endahl, R.: Steady-state bio-availability of a sustained release procainamide preparation. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 1982;16:475-476.
11. Shaw, T.R.D., et al: Use of plasma levels in evaluation of procainamide dosage. *Brit. Heart J.* 1974;36:265-270.
12. Shaw, T.R.D., Kumana, C.R., Kaye, C.M., Padgham, C., Kaspi, T., and Hamer, J.: Procainamide absorption studies to test the feasibility of using a sustained-release preparation. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1975;2:515-519.
13. Smith, T.C., Kinkel, A.W.: Plasma levels of procainamide after administration of conventional and sustained release preparations. *Curr. Therap. Research* 1980;27(2):217-228.
14. Zema, M.J., and Mirando, T.: Serum drug concentrations in patients with ischemic heart

disease after administration of a sustained-release procainamide preparation. *Angiology*, 1983;43(1):32-39.