МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПРОПАФЕНОН

Регистрационный номер
Торговое название Пропафенон.
Международное непатентованное название пропафенон.
Лекарственная форма таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав
Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Ядро: *активное вещество*: пропафенона гидрохлорид 150,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 10,120 мг, натрия лаурилсульфат 2,300 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 18,400 мг, магния стеарат 0,690 мг, повидон 11,500 мг, тальк 0,460 мг, целлюлоза микрокристаллическая 36,530 мг.
Оболочка: опадрай белый Y-1-7000 5,000 мг (гипромеллоза 5 сР - 3,125 мг, титана диоксид Е171 - 1,5625 мг, макрогол 400 - 0,3125 мг).

Описание
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с риской на одной стороне. Ядро белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа антиаритмическое средство.
Код АТХ [C01BC03]

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Пропафенон – это антиаритмический препарат, обладающий мембраностабилизирующими свойствами, свойствами блокатора натриевых каналов (класс IC) и слабо выраженной бета-адреноблокирующей активностью (класс II).
Местноанестезирующее действие приблизительно соответствует активности прокаина.
Уменьшает максимальную скорость деполяризации фазы 0 потенциала действия и его амплитуду в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков, угнетает автоматизм. Замедляет проведение по волокнам Пуркинье. Удлиняет время проведения по синоатриальному (SA) узлу и предсердиям. Не влияет или незначительно увеличивает корректированное время восстановления функции синусового узла при программируемой электрической стимуляции.
Увеличивает эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла, угнетает проведение по дополнительным путям в ретроградном и антеградном направлениях, повышает порог стимуляции желудочков.
Электрофизиологические эффекты более выражены в ишемизированном, чем в нормальном миокарде. Оказывает отрицательное инотропное действие, которое обычно проявляется при снижении фракции выброса левого желудочка ниже 40 %. Действие начинается через 1 час после приема внутрь и сохраняется в течение 8 – 12 часов.
Фармакокинетика
-абсорбция: всасывается более 95 % препарата. Системная биодоступность - 5-50 %. Прием с пищей увеличивает биодоступность у пациентов с интенсивным метаболизмом.

Пропафенон проявляет дозозависимую биодоступность, которая повышается нелинейно с увеличением дозы: возрастает с 5 % до 12 % при увеличении однократной дозы с 150 мг до 300 мг, а при 450 мг – до 40 – 50 %. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TCmax) после приема внутрь составляет 1 - 3,5 ч и ее значение колеблется от 500 до 1500 мкг/л. Равновесная концентрация (Css) в плазме крови достигается через 3-4 дня после начала терапии.

-распределение: проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая. Концентрация пропафенона в пупочном канатике составляет 30 % от его концентрации в крови матери. Объем распределения – 3 – 4 л/кг.

Связь с белками плазмы крови и внутренних органов (печень, легкие и др.) – 85 – 97 %.

Пропафенон подвергается значительной и насыщаемой пресистемной биотрансформации изоферментом CYP2D6 (эффект «первичного прохождения» через печень), что приводит к абсолютной биодоступности, зависимой от дозы и лекарственной формы препарата.

-метаболизм: существует 2 модели генетически детерминированного метаболизма пропафенона. Более чем у 90 % пациентов пропафенон быстро и значительно метаболизируется, период полувыведения (T1/2) составляет от 2,8 до 11 ч.

Описаны 11 метаболитов пропафенона, из них два фармакологически активны: 5-гидроксипропафенон образуется с помощью изофермента CYP2D6, и N-депропилпропафенон (норпропафенон) - с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. Менее чем у 10 % пациентов пропафенон метаболизируется медленнее, поскольку 5-гидроксипропафенон не образуется или образуется в незначительных количествах. При этом типе метаболизма период полувыведения составляет около 17 ч. При значительном метаболизме с циклом насыщаемого гидроксилирования с помощью изофермента CYP2D6 фармакокинетика пропафенона нелинейная, а при медленном метаболизме - линейная. Поскольку равновесное состояние фармакокинетических параметров достигается через 3-4 дня после приема препарата внутрь у всех пациентов, то режим дозирования препарата одинаков для всех пациентов независимо от скорости метаболизма. Фармакокинетика имеет значительную индивидуальную вариабельность, что обусловлено, главным образом, эффектом «первичного прохождения» через печень, а также ее нелинейностью при экстенсивном метаболизме. Вариабельность концентрации пропафенона в крови требует осторожного титрования дозы и наблюдения за пациентами, включая ЭКГ-контроль.

-выведение: выводится почками – 38 % в виде метаболитов (менее 1 % в неизмененном виде), через кишечник с желчью – 53 % (в виде глюкуронидов и сульфатов метаболитов и неизмененного пропафенона. При печеночной недостаточности выведение снижается.

Показания к применению

Профилактика и лечение желудочковых аритмий;

Профилактика и лечение пароксизмальных наджелудочковых тахиаритмий (включая мерцание/ трепетание предсердий; пароксизмальные наджелудочковые тахикардии по типу re-entry с вовлечением атриовентрикулярного узла или дополнительных путей проведения, когда другая терапия неэффективна или противопоказана).

Противопоказания

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

- Повышенная чувствительность к пропафенону и компонентам препарата;
- Тяжелые формы хронической сердечной недостаточности (в стадии декомпенсации), неконтролируемая хроническая сердечная недостаточность;
- Кардиогенный шок (за исключением артериальной гипотензии, обусловленной тахикардией, и антиаритмического шока);
- Тяжелая брадикардия и артериальная гипотензия;

- Синоатриальная блокада, нарушения внутрипредсердной проводимости;
- Блокада ножек пучка Гиса или дистальная блокада (у пациентов без электрокардиостимулятора);
- Выраженные нарушения водно-электролитного баланса (например, нарушения метаболизма калия),
- Миастения;
- Тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоспазм (в анамнезе);
- Внутрижелудочковая бифасцикулярная блокада и атриовентрикулярная блокада II-III степени (без электрокардиостимулятора);
- Синдром слабости синусового узла;
- Синдром «тахикардии-брадикардии»;
- Выраженные органические изменения миокарда, такие как рефрактерная хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35 % и кардиогенный шок, за исключением аритмического шока;
- Одновременное применение ритонавира в дозе 800-1200 мг/сутки;
- Пациенты с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, после еды, запивая небольшим количеством воды.

Режим дозирования устанавливается индивидуально и корректируется врачом. Рекомендуется начинать терапию в стационаре, предварительно отменив все антиаритмические средства (под контролем АД, ЭКГ, оценки широты комплекса QRS).

У пациентов со значительно расширенным комплексом QRS и AV блокадой II и III степени рекомедуется снизить дозу. При массе тела пациента 70 кг и более начальная доза составляет 150 мг 3 раза в сутки (в стационаре под контролем АД, ЭКГ). Доза может быть увеличена постепенно, с интервалами в 3-4 суток до 300 мг 2 раза в сутки, а при необходимости до максимальной дозы 300 мг 3 раза в сутки. У пожилых пациентов, пациентов с массой тела менее 70 кг, применение препарата начинают с более низких доз, постепенно увеличивая дозу. Такой же тактики следует придерживаться и при проведении поддерживающей терапии. Не следует начинать увеличение дозы препарата, если длительность применения препарата составляет менее 5-8 дней.

При нарушении функции печени (возможна кумуляция). Пропафенон применяется в дозах, составляющих 20 – 30 % от обычной, при нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 10 %), первоначальная доза составляет 50 % от обычной.

С осторожностью

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Миастения gravis, нарушения функции почек и/или печени, ХОБЛ (с особой осторожностью из-за бета-адреноблокирующего действия), пожилой возраст, пациенты с установленным искусственным водителем ритма сердца, нарушения водно-электролитного баланса, артериальная гипотензия, одновременное применение с другими антиаритмическими средствами.

Особые указания

В течение курса лечения, особенно в начале терапии необходимо ЭКГ–мониторирование.

Лечение рекомендуется начинать в условиях стационара, поскольку повышен риск аритмогенного действия, связанного с применением Пропафенона. Применение

Пропафенона должно проводиться под контролем электролитного баланса крови (особенно содержания калия) и ЭКГ. В случае изменений ЭКГ, например, расширение комплекса QRS или удлинение интервала Q-T больше чем на 25 % или PR интервала больше чем на 50 % или интервала Q-T свыше 500 мсек или увеличение частоты и тяжести аритмий сердца, необходимо решить вопрос о целесообразности продолжения лечения.

У пожилых пациентов или пациентов со значительными нарушениями функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка <35 %) или с органическими изменениями миокарда, лечение следует начинать постепенно, с особой осторожностью, и дозы увеличивать постепенно. То же относится и к поддерживающей терапии. Любое увеличение дозы, которое может потребоваться, следует производить после 5 – 8 дней лечения.

У пожилых пациентов или пациентов с органическими изменениями миокарда дозу препарата следует титровать с большой осторожностью. При лечении пароксизмальной мерцательной аритмии может возникнуть переход от мерцания предсердий к трепетанию предсердий с проведением к желудочкам 2:1 или 1:1, с очень высокой частотой сокращения желудочков (т.е. >180 ударов в минуту).

Лечение препаратом может повлиять на порог чувствительности и частотный порог искусственных водителей ритма. Поэтому электрокардиостимуляторы необходимо проверять и при необходимости перепрограммировать, поскольку препарат может повлиять на порог чувствительности и частотный порог искусственного водителя ритма.

Периодически следует определять активность «печеночных» трансаминаз.

При лечении желудочковых нарушений ритма Пропафенон эффективнее антиаритмических средств IA и IB классов.

У пациентов с недостаточностью функции печени биодоступность Пропафенона возрастает на 70 %, у таких пациентов рекомендуется снизить дозу и проводить регулярный контроль лабораторных параметров.

Показания и дозу особенно осторожно необходимо определять для пациентов с искусственным водителем ритма.

За пациентами, проходящими долгосрочное лечение антикоагулянтами и гипогликемическими препаратами, необходимо вести тщательное как клиническое, так и лабораторное наблюдение.

В случае если в ходе терапии проявятся синоатриальная блокада или атриовентрикулярная блокада III степени, или часто повторяющаяся экстрасистолия, то лечение необходимо прекратить.

Учитывая вероятное проаритмогенное воздействие на прогноз состояния пациента, препарат рекомендуется применять только по назначению и под контролем врача.

Препарат содержит лактозы моногидрат. Необходимо принимать во внимание у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Передозировка

Интоксикация может возникнуть при одномоментном приеме дозы, в 2 раза превышающей суточную дозу; симптомы интоксикации появляются через 1 час, максимум – через несколько часов.

Симптомы передозировки: стойкое снижение артериального давления, тошнота, сухость во рту, рвота, мидриаз, сонливость, экстрапирамидные расстройства, спутанность сознания, брадикардия, удлинение интервала Q-T нарушения внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости, желудочковые тахиаритмии, пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, асистолия, кома, судороги, делирий, отек легких.

Лечение: промывание желудка, дефибрилляция, введение добутамина, диазепама; при необходимости – искусственная вентиляция легких и непрямой массаж сердца. Поскольку пропафенон имеет большой объем распределения и высокую степень связывания с белками плазмы крови (более 95 %), то гемодиализ и гемоперфузия не эффективны.

Особенности действия лекарственного препарата при его отмене
Несмотря на отсутствие у БМКК (блокатор медленных кальциевых каналов) синдрома «отмены», перед прекращением лечения рекомендуется постепенное уменьшение доз.

Особенности действий врача (фельдшера), пациента при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата
Необходимо принять пропущенную дозу сразу как только обнаружится упущение. Если уже пришло время приема следующей дозы, необходимо пропустить упущенную и продолжать прием по установленной схеме. Не допускается прием двойной дозы, чтобы возместить пропущенную дозу.

Побочное действие
Со стороны органов кроветворения: лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, увеличение времени кровотечения, проявление антинуклеарных антител;
Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, реакции гиперчувствительности (проявляющиеся холестазом, патологическими изменениями крови);
Со стороны обмена веществ: снижение аппетита;
Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, обморок, нарушение координации движений, тревожность, беспокойство, спутанность сознания; ночные кошмары, нарушения сна, экстрапирамидные симптомы, вертиго, парестезии, судороги;
Со стороны органа зрения: нечеткость (затуманенность) зрения, диплопия;
Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженная брадикардия, атриовентрикулярная диссоциация, желудочковые тахиаритмии, стенокардия, ухудшение течения сердечной недостаточности (у больных со сниженной функцией левого желудочка), нарушения проводимости (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада, внутрижелудочковая блокада), проаритмогенный эффект (тахикардия, мерцание желудочков), наджелудочковые тахиаритмии, при приеме в высоких дозах – выраженное снижение АД, включая постуральную и ортостатическую гипотензию (особенно у пожилых пациентов), боль в груди;
Со стороны органов пищеварения: тошнота, рвота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, горечь во рту, боль в животе, диарея, метеоризм, отрыжка, изменение вкуса; нарушения функции печени, в том числе гепатоцеллюлярные нарушения, холестатическая желтуха, холестаз, гепатит;
Со стороны кожных покровов: волчаночноподобный синдром, покраснение кожи, кожная сыпь, зуд, экзантема, крапивница, геморрагические высыпания на коже;
Со стороны мочеполовой системы: олигоспермия, снижение потенции;
Прочие: слабость, повышенное потоотделение, бронхоспазм;
Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» трансаминаз.
Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Фармакодинамическое взаимодействие:
При внутривенном введении лидокаина одновременно с пропафеноном - увеличение риска поражения центральной нервной системы.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами возможно усиление антиаритмического действия, с местными анестетиками и лекарственными средствами, которые угнетают сердечную деятельность – усиление эффекта пропафенона. При одновременном применении пропафенона с мизоластином, ритонавиром, трициклическими антидепрессантами или нейролептиками повышается риск развития аритмий.
Применение пропафенона в сочетании с фенобарбиталом и/или рифампицином может уменьшить антиаритмическую эффективность пропафенона гидрохлорида.
Амиодарон повышает риск развития тахикардии типа "пируэт". Может потребоваться корректировка доз обоих препаратов в зависимости от терапевтического ответа.
Препараты, угнетающие синоатриальный и атриовентрикулярный узлы и обладающие отрицательным инотропным действием, повышают риск развития побочных эффектов.
Лекарственные средства, угнетающие костномозговое кроветворение, увеличивают риск миелосупрессии.
Фармакокинетическое взаимодействие:
Повышает концентрацию в плазме крови пропранолола, метопролола, дигоксина (нарастает риск развития гликозидной интоксикации), антикоагулянтов непрямого действия, циклоспорина, теофиллина, десипрамина. Усиливает эффект варфарина (блокирует метаболизм).
Циметидин, хинидин, кетоконазол, трописетрон, доласетрон, мизоластин, эритромицин и сок грейпфрута, замедляя метаболизм, повышают концентрацию пропафенона в плазме на 20 %, поэтому пациентов следует тщательно контролировать и соответственно корректировать дозу пропафенона, рифампицин – снижает.
Применение пропафенона гидрохлорида в сочетании с венфлаксином может привести к повышению концентрации венфлаксина. При одновременном применении пропафенона гидрохлорида и флуоксетина у «быстрых» метаболизаторов повышается C_{max} S-пропафенона на 39 % и AUC на 50 %, а C_{max} R-пропафенона на 71 % и AUC на 50 %. Поэтому более низкие дозы пропафенона могут быть достаточны для достижения желаемого терапевтического ответа.
Повышенные уровня пропафенона в плазме может возникнуть при одновременном применении с пароксетином, поэтому следует снизить дозу пропафенона.
Одновременное применение пропафенона гидрохлорида и ритонавира в дозе 800 - 1200 мг/сутки противопоказано в связи с потенциальным повышением концентрации в плазме крови.

Применение во время беременности и в период лактации
Применение пропафенона во время беременности, особенно в первом триместре, возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Пропафенон проникает через плацентарный барьер. Концентрация пропафенона в пупочном канатике составляет 30 % от его концентрации в крови матери. Пропафенон выделяется в грудное молоко. При необходимости применения препарата пропафенон в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
В период лечения необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами, механизмами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 150 мг. По 10 таблеток в блистер перфорированный из алюминиевой фольги и пленки ПВХ. 4 блистера (40 таблеток) или 5

блистеров (50 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности
3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения
В защищенном от света месте, при температуре от 15 до 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель
АЛКАЛОИД АО, Республика Македония.
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье, Республика Македония.

По всем вопросам обращаться по адресу Представительства в РФ
119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 33, стр. 2
Тел./факс: (495) 502-92-97

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение
АЛКАЛОИД АО, Республика Македония.
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье, Республика Македония.

Руководитель
организации-заявителя  Н. Настева