МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ПРОПАФЕНОН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Пропафенон

Международное непатентованное наименование: пропафенон

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку 150 мг:

Действующее вещество: пропафенона гидрохлорид - 150,000 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 81,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 30,000 мг; повидон-К25– 22,500 мг; кроскармеллоза натрия – 15,000 мг; магния стеарат – 1,500 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F48105 Белый – 8,000 мг, в т.ч.: поливиниловый спирт – 3,752 мг; макрогол – 1,888 мг; тальк – 1,392 мг; титана диоксид – 0,968 мг.

Состав на 1 таблетку 300 мг:

Действующее вещество: пропафенона гидрохлорид - 300,000 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 162,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 60,000 мг; повидон-К25– 45,000 мг; кроскармеллоза натрия – 30,000 мг; магния стеарат – 3,000 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F48105 Белый – 16,000 мг, в т.ч.: поливиниловый спирт – 7,504 мг; макрогол – 3,776 мг; тальк – 2,784 мг; титана диоксид – 1,936 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе таблетки видны: ядро почти белого цвета и оболочка.

Фармакотерапевтическая группа: антиаритмическое средство

Код АТХ: C01BC03

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Пропафенон является антиаритмическим препаратом класса IC по классификации Вогана-Вильямса. Блокирует быстрые натриевые каналы, уменьшает быстрый входящий ток ионов натрия и тормозит фазу 0 потенциала действия (быструю деполяризацию). Пропафенон также обладает прямым мембраностабилизирующим действием, слабо выраженной бета-адреноблокирующей активностью и местноанестезирующим действием, примерно равным эффекту прокаина. Кроме того, пропафенона гидрохлорид в высокой концентрации тормозит медленный входящий ток кальция; однако этот эффект является слабым (примерно 1/100 от эффекта верапамила) и не вносит существенный вклад в антиаритмическое действие препарата.

Пропафенон замедляет нарастание потенциала действия, вследствие чего снижается скорость проведения импульса (отрицательный дромотропный эффект) в предсердии, атриовентрикулярном узле и, в основном, в системе Гиса-Пуркинье. Пропафенон также замедляет фазу 4 потенциала действия, удлиняет рефрактерный период и угнетает спонтанный автоматизм миокарда, пучка Гиса и волокон Пуркинье.

Пропафенон замедляет проведение импульса в дополнительных проводящих путях (например, при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта) за счет удлинения рефрактерного периода и блокады проведения как в антеградном, так и, преимущественно, в ретроградном направлении. Уменьшает спонтанную возбудимость миокарда (за счет увеличения порога стимуляции), подавляет автоматизм эктопических очагов возбуждения и повышает порог фибрилляции желудочков.

Пропафенон вызывает небольшое расширение волны P, удлинение интервалов PR и QRS на ЭКГ; при этом интервал QT_C, как правило, остается неизменным.

Пропафенона гидрохлорид может оказывать отрицательное инотропное действие на миокард. После внутривенного введения пропафенона у пациентов с умеренным нарушением сократительной функции левого желудочка отмечалось повышение давления заклинивания легочной артерии, увеличение системного и легочного сосудистого сопротивления с одновременным небольшим снижением сердечного выброса и сердечного индекса. У пациентов с исходной сниженной сократимостью миокарда применение препарата Пропафенон может приводить к клинически значимому снижению сократительной функции левого желудочка.

Метаболиты пропафенона обладают фармакологической активностью. Основной метаболит - 5-гидроксипропафенон - по сравнению с пропафеноном проявляет сопоставимую активность в отношении натриевых и кальциевых каналов, но имеет

119579

примерно в 10 раз меньшую бета-адреноблокирующую активность. N-депропилпропафенон (норпропафенон) проявляет более слабую активность в отношении натриевых каналов, но обладает сопоставимым сродством к бета-адренорецепторам.

Фармакокинетика

Пропафенон представляет собой рацемическую смесь, состоящую из R-пропафенона и S-пропафенона.

Фармакокинетика пропафенона имеет значительную индивидуальную вариабельность, что обусловлено, главным образом, эффектом «первичного прохождения» через печень, а также нелинейностью фармакокинетики при экстенсивном метаболизме.

Вариабельность концентрации пропафенона в крови требует осторожного титрования дозы и наблюдения за клиническими и электрокардиографическими (ЭКГ) признаками действия препарата.

Всасывание

Всасывается более 95% препарата. Пропафенон подвергается значительной и насыщаемой пресистемной биотрансформации с помощью изофермента CYP2D6 (эффект «первичного прохождения» через печень), что приводит к абсолютной биодоступности, зависимой от дозы и лекарственной формы препарата. Системная биодоступность - 5-50%. Пропафенон проявляет дозозависимую биодоступность, которая повышается нелинейно с увеличением дозы: возрастает с 5% до 12% при увеличении разовой дозы с 150 мг до 300 мг, а при 450 мг - до 40-50%.

Одновременный прием с пищей увеличивает биодоступность и максимальную концентрацию (C_{max}) при приеме однократной дозы у пациентов с интенсивным метаболизмом. В то же время длительное применение пропафенона одновременно с пищей у здоровых добровольцев не приводило к значимому изменению биодоступности.

Время достижения C_{max} в плазме крови после приема внутрь составляет 1-3,5 ч и ее значение колеблется от 500 до 1500 мкг/л. Равновесная концентрация в плазме крови достигается через 3-4 дня после начала приема препарата внутрь у всех пациентов, поэтому режим дозирования одинаков для всех пациентов независимо от скорости метаболизма.

Распределение

Пропафенон быстро распределяется по организму. Объем распределения в равновесном состоянии составляет от 1,9 до 3,0 л/кг.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО

119579

Связь с белками плазмы крови и внутренних органов (печень, легкие и др.) - 85-97%. Проникновение через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкое. Концентрация пропафенона в пупочном канатике составляет 30% от его концентрации в крови матери.

Метаболизм

Описаны 11 метаболитов пропафенона, из них два – 5-гидроксипропафенон и N-депропилпропафенон (норпропафенон) – фармакологически активны.

Существуют два генетически детерминированных пути метаболизма пропафенона. Более чем у 90% пациентов пропафенон быстро и значительно метаболизируется; период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 2,0 до 10 часов (так называемые «быстрые метаболизаторы»). У таких пациентов пропафенон метаболизируется с образованием двух активных метаболитов – 5-гидроксипропафенон образуется с помощью изофермента CYP2D6; 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 (так называемые «медленные метаболизаторы»). При этом типе метаболизма $T_{1/2}$ составляет от 10 до 32 часов.

При «быстром» метаболизме с циклом насыщаемого гидроксилирования с помощью изофермента CYP2D6 фармакокинетика пропафенона нелинейная, а при «медленном» метаболизме – линейная.

Поскольку равновесное состояние фармакокинетических параметров или показателей достигается через 3-4 дня после приема препарата у всех пациентов, то режимы дозирования пропафенона одинаковы для всех пациентов независимо от скорости метаболизма («быстрые» или «медленные» метаболизаторы).

Выведение

Клиренс пропафенона составляет от 0,67 до 0,81 л/ч/кг.

Пропафенон 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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек содержание пропафенона сильно варьировало и существенно не отличалось от такового у здоровых пациентов

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО

119579

молодого возраста. Содержание 5-гидроксипропафенона было примерно сходным, однако содержание глюкуронидов пропафенона было в два раза выше.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек содержание пропафенона и 5-гидроксипропафенона было сходным по сравнению со здоровыми добровольцами, однако наблюдалась кумуляция метаболитов глюкуронида. При нарушениях функции почек пропафенон следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени при приеме внутрь повышается биодоступность (на 70%) и увеличивается $T_{1/2}$. При нарушениях функции печени требуется коррекция дозы пропафенона.

Показания к применению

- Пароксизмальные наджелудочковые тахиаритмии, в том числе атриовентрикулярная (AV) узловая тахикардия, наджелудочковая тахикардия у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и/или пароксизмальной фибрилляцией предсердий (в тех случаях, когда стандартное лечение неэффективно или противопоказано).
- Тяжелая пароксизмальная желудочковая тахиаритмия, угрожающая жизни.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к пропафенону и другим компонентам препарата;
- синдром Бругада;
- инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3 месяцев;
- значительные органические изменения миокарда, такие как:
  - декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35%;
  - кардиогенный шок, за исключением аритмического шока;
  - выраженная брадикардия;
  - синдром слабости синусового узла, нарушение внутрисердечной проводимости, AV блокада II-III степени, блокада ножек пучка Гиса, бифасцикулярная блокада или дистальная блокада (у пациентов без электрокардиостимулятора);
  - выраженная артериальная гипотензия;

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

- выраженные нарушения водно-электролитного баланса (например, нарушения метаболизма калия);
- тяжелые обструктивные заболевания легких;
- одновременное применение ритонавира;
- миастения гравис;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость галактозы, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы (препарат содержит лактозы моногидрат).

С осторожностью

- Нарушение функции печени и/или почек.
- Пароксизмальная фибрилляция предсердий.
- Применение у пациентов с электрокардиостимулятором/кардиовертером - дефибриллятором.
- Брадикардия.
- Артериальная гипотензия.
- Пожилой возраст.
- Органические изменения миокарда.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Обструктивные заболевания легких, такие как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).
- Одновременное применение с другими антиаритмическими препаратами, препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ, дигоксином, бета-адреноблокаторами.
- Одновременное применение с ингибиторами и индукторами изоферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Соответствующих и строго контролируемых исследований у беременных не проводилось. Применение препарата Пропафенон во время беременности, особенно в I триместре беременности, возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005930-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

Пропафенон проникает через плацентарный барьер. Концентрация пропафенона в пупочном канатике составляет 30% от его концентрации в крови матери.

Было установлено, что пропафенона гидрохлорид обладает эмбриотоксичностью у крыс при назначении дозе 600 мг/кг (примерно в шесть раз выше максимальной рекомендуемой дозы у человека в пересчете на мг/м^2 площади поверхности тела) и у кроликов при назначении в дозе 150 мг/кг (примерно в три раза выше максимальной рекомендуемой дозы у человека в пересчете на мг/м^2 площади поверхности тела). В исследовании у крыс пропафенона гидрохлорид в перинатальном и постнатальном периодах вызывал дозозависимое увеличение смертности самок и детенышей, снижение веса самок, увеличения веса детенышей, а также замедление физиологического развития новорожденных крысят.

Период грудного вскармливания

Исследований выделения пропафенона с грудным молоком не проводилось. Однако имеются ограниченные данные о том, что пропафенон выделяется в грудное молоко. Пропафенон следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания. При необходимости применения препарата Пропафенон в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Из-за горького вкуса и местного анестезирующего действия пропафенона таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая жидкостью. Возможен прием препарата Пропафенон одновременно с приемом пищи.

Применение препарата Пропафенон следует начинать в условиях стационара. Лечение должен осуществлять аритмолог, имеющий опыт лечения соответствующих нарушений сердечного ритма.

Предшествующая антиаритмическая терапия должна быть прекращена до начала лечения. Период между отменой ранее назначенного антиаритмического препарата и назначением препарата Пропафенон должен составлять не менее 5 периодов полувыведения соответствующего антиаритмического лекарственного средства.

Поддерживающая доза должна подбираться индивидуально, под кардиологическим наблюдением (включая мониторинг ЭКГ и контроль артериального давления) в зависимости от ответной реакции пациента и полученного эффекта.

При увеличении длительности интервала QRS более чем на 20% (>0,12 с) или при увеличении длительности интервала PQ более чем на 20% (>0,24 с) доза препарата должна

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

быть снижена или прием препарата должен быть прекращен до тех пор, пока показатели ЭКГ не вернутся к нормальным значениям.

Режим дозирования

Пациенты с массой тела 70 кг и более

Начальная доза - 150 мг 3 раза в сутки.

Доза может быть увеличена с интервалами, по крайней мере, 3-4 суток, до 300 мг 2 раза в сутки, а при необходимости - до максимальной дозы 300 мг 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза пропафенона гидрохлорида - 900 мг. Не следует увеличивать дозу, если длительность применения препарата Пропафенон составляет менее 3-4 дней.

Пациенты с массой тела менее 70 кг

Лечение следует начинать с более низких доз пропафенона. Не следует увеличивать дозу, если длительность применения препарата Пропафенон составляет менее 3-4 дней.

Пациенты пожилого возраста

Не было выявлено различий в эффективности и безопасности применения пропафенона у пациентов пожилого возраста и пациентов более молодого возраста. Однако нельзя исключать более высокую чувствительность к пропафенону у некоторых пожилых пациентов. Поэтому терапия препаратом Пропафенон должна проводиться под тщательным контролем врача. Тщательный контроль необходим и при проведении поддерживающей терапии. Не следует увеличивать дозу, если длительность применения препарата Пропафенон составляет менее 5-8 дней.

Пациенты с нарушением функции почек и/или печени

У пациентов с нарушением функции почек и/или печени возможна кумуляция пропафенона при применении стандартных доз. Подбор дозы пропафенона гидрохлорида необходимо осуществлять под тщательным клиническим наблюдением и контролем ЭКГ.

Пропуск приема очередной дозы

Если пациент забыл принять очередную дозу препарата Пропафенон, то пропущенную дозу следует принять сразу после того, как пациент об этом вспомнил, если только это не произошло незадолго до времени приема следующей дозы. В последнем случае пропущенную дозу принимать не следует. Никогда не удваивайте пропущенную дозу!

Побочное действие

Побочные действия систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100), *нечасто* (≥1/1000,

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005930-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

<1/100), *редко* (≥1/10000, <1/1000), *очень редко* (<1/10000, включая единичные случаи), *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – тромбоцитопения; частота неизвестна – агранулоцитоз, лейкопения, гранулоцитопения, увеличение времени кровотечения, появление антинуклеарных антител.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – аллергические реакции, реакции повышенной чувствительности (могут проявляться в виде холестаза, патологических изменений крови, кожной сыпи).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *нечасто* – снижение аппетита.

Нарушения психики: часто – тревога, нарушения сна; *нечасто* – кошмарные сновидения; *частота неизвестна* – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение (за исключением вертиго); *часто* – головная боль, нарушения вкуса; *нечасто* – обморок, нарушение координации движений, парестезия; *частота неизвестна* – судороги, экстрапирамидные симптомы, беспокойство.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения; *частота неизвестна* - диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго.

Нарушения со стороны сердца: *очень часто* – нарушения сердечной проводимости (в том числе синоатриальная блокада, AV блокада или внутрижелудочковая блокада), ощущение сердцебиения; *часто* – синусовая брадикардия, брадикардия, тахикардия, трепетание предсердий; *нечасто* – желудочковая тахикардия, аритмия[1]; *частота неизвестна* – фибрилляция желудочков, сердечная недостаточность (в том числе возможно ухудшение течения сердечной недостаточности), снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Нарушения со стороны сосудов: *нечасто* – выраженное снижение АД; *частота неизвестна* – ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка; *частота неизвестна* - бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, рвота, тошнота, диарея, запор, сухость во рту; *нечасто* – вздутие живота, метеоризм; *частота неизвестна* – позывы на рвоту, желудочно-кишечные заболевания, отрыжка, горечь во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – нарушения функции печени (в том числе повышение активности АЛТ (аланинаминотрансферазы), АСТ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО

119579

(аспартатаминотранферазы), гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы); *частота неизвестна* – гепатоцеллюлярные нарушения, холестаз, гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, эритема (покраснение кожи); *частота неизвестна* – геморрагические высыпания на коже.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна – волчаночноподобный синдром.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – эректильная дисфункция; *частота неизвестна* - обратимое снижение количества сперматозоидов (возвращается к норме после отмены препарата).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – боль в грудной клетке, слабость, повышенная утомляемость, лихорадка; *частота неизвестна* - повышенное потоотделение.

[1] – прием препарата может быть связан с проаритмическими эффектами, которые проявляются увеличением частоты сердечных сокращений (тахикардия) или фибрилляцией желудочков. Некоторые из этих аритмий могут быть жизнеугрожающими и могут потребовать проведения реанимационных мероприятий для предотвращения потенциального летального исхода.

Передозировка

Симптомы

Со стороны сердца

Последствия передозировки пропафенона для миокарда проявляются такими нарушениями как удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, подавление автоматизма синусового узла, AV блокада, желудочковая тахикардия (в том числе полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, асистолия. Снижение сократимости (отрицательный инотропный эффект) может привести к выраженному снижению артериального давления, которое в тяжелых случаях может привести к коллапсу.

Экстракардиальные симптомы

Часто могут наблюдаться головная боль, головокружение, нечеткость зрения, тремор, тошнота, рвота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта. Могут наблюдаться экстрапирамидные расстройства, спутанность сознания, делирий, мидриаз, отек легких. В очень редких случаях сообщалось о судорогах в результате передозировки. В случаях тяжелого отравления возможны клонико-тонические судороги, парестезия, сонливость,

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО

кома и остановка дыхания. Сообщалось в случае летального исхода.

Лечение

Попытки выведения пропафенона из организма посредством гемоперфузии маловероятны. Поскольку пропафенон имеет большой объем распределения и высокую степень связывания с белками плазмы крови (более 95%), то проведение гемодиализа неэффективно.

Помимо проведения общих неотложных мероприятий, необходимо контролировать жизненно важные показатели в палате интенсивной терапии и корректировать их в случае необходимости.

Для контроля сердечного ритма и артериального давления эффективными мерами являются дефибрилляция, установка временного электрокардиостимулятора, а также инфузии дофамина. Судороги купируются внутривенным введением диазепама.

Могут потребоваться общие поддерживающие мероприятия, такие как подключение к аппарату искусственного дыхания и непрямой массаж сердца.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Антиаритмические препараты

Рекомендуется избегать одновременного применения пропафенона гидрохлорида с антиаритмическими препаратами классов IA и III (включая хинидин, прокаинамид и амиодарон). Перед назначением препарата Пропафенон прием антиаритмических препаратов классов IA и III должен быть прекращен заранее; период между отменой ранее назначенного препарата и назначением препарата Пропафенон должен составлять не менее 5 периодов полувыведения соответствующего антиаритмического лекарственного средства.

Существует лишь ограниченный опыт одновременного применения антиаритмических средств классов IB или IC с пропафеноном. Одновременное применение препарата Пропафенон с препаратами классов IB или IC следует осуществлять с особой осторожностью и только тех в случаях, когда ожидаемая польза для пациента превышает возможный риск проаритмогенного действия.

Препараты, удлиняющие интервал QT на ЭКГ

Применение пропафенона гидрохлорида в сочетании с другими лекарственными препаратами, увеличивающими продолжительность интервала QT, изучено недостаточно. К таким препаратам, в частности, относятся многие антиаритмические средства, некоторые антиангинальные средства (ранолазин), некоторые нейролептики

119579

(производные фенотиазина, бензамиды, бутирофеноны), трициклические антидепрессанты, некоторые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам), антибактериальные средства (фторхинолоны, макролиды, ко-тримоксазол), противогрибковые средства (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол), противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин), противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении), противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус), противорвотные средства (домперидон, ондансетрон), средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд) и прочие лекарственные средства (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

При одновременном применении препарата Пропафенон с указанными лекарственными средствами следует соблюдать особую осторожность.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО

Амиодарон

При одновременном приеме амиодарона и пропафенона могут возникать нарушения проводимости и реполяризации, а также проаритмогенный эффект. Совместное применение препарата Пропафенон с амиодароном не рекомендуется.

Лидокаин

Хотя изменений фармакокинетики пропафенона и лидокаина не отмечалось при их совместном применении, сообщалось о повышенном риске развития побочных эффектов лидокаина со стороны центральной нервной системы.

Миорелаксанты

Одновременное применение пропафенона и миорелаксантов может увеличить влияние последних на расслабление мышц.

Прочие препараты

Одновременное применение пропафенона со средствами для наркоза, местными анестетиками (например, при имплантации электрокардиостимулятора, при хирургических вмешательствах, в стоматологии), трициклическими антидепрессантами, нейролептиками (такими как тиоридазин) или другими лекарственными средствами, которые урежают ЧСС и/или снижают сократимость миокарда, может увеличить отрицательное воздействие на сократимость миокарда и усиление побочных эффектов.

Лекарственные средства, угнетающие костномозговое кроветворение, увеличивают риск миелосупрессии.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Ингибиторы изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4

119579

Препараты, которые ингибируют изоферменты CYP2D6 (например, ритонавир, дезипрамин, пароксетин, сертралин), CYP1A2 (например, ципрофлоксацин, флувоксамин, верапамил) и CYP3A4 (например, кетоконазол, ритонавир, саквинавир, эритромицин, циметидин, грейпфрутовый сок), могут вызвать повышение концентрации пропафенона в плазме крови. При одновременном применении пропафенона с ингибиторами этих изоферментов возрастает риск развития побочных эффектов пропафенона, включая проаритмогенное действие.

Одновременное применение препарата Пропафенон с ингибиторами изофермента CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4 не рекомендуется. Если такая терапия является необходимой, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. В случае необходимости следует корректировать дозу пропафенона.

Одновременное применение пропафенона гидрохлорида с ритонавиром противопоказано в связи с высоким потенциальным риском увеличения концентрации пропафенона в плазме крови.

Субстраты изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4

Одновременное применение пропафенона с препаратами, которые метаболизируются с помощью изоферментов CYP2D6 (например, венлафаксин, дезипрамин), CYP1A2 (например, теофиллин) или CYP3A4 (например, циклоспорин) может вызывать повышение концентрации этих препаратов в плазме крови.

Индукторы изоферментов CYP2D6 и CYP3A4

Одновременное применение пропафенона и рифампицина может снизить концентрацию пропафенона в плазме крови и, как следствие, снизить его антиаритмическую активность.

Одновременное назначение рифампицина и пропафенона у «быстрых метаболизаторов» приводило к снижению плазменных концентраций пропафенона на 67% с одновременным снижением концентрации 5-гидроксипропафенона на 65%. Концентрация норпропафенона увеличилась на 30%. У «медленных метаболизаторов», отмечалось уменьшение концентрации пропафенона в плазме крови на 50%, а также увеличение AUC и C_{max} норпропафенона соответственно на 74% и 20%. Почечная экскреция пропафенона и его метаболитов значительно снижалась. Аналогичные результаты были отмечены и у пожилых пациентов: AUC и C_{max} пропафенона снижались на 84% с одновременным уменьшением AUC и C_{max} 5-гидроксипропафенона на 69% и 57% соответственно.

Так как фенобарбитал является индуктором изофермента CYP3A4, следует контролировать ответ на терапию в случае присоединения пропафенона к длительной терапии фенобарбиталом.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО

119579

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Пропафенон совместно с растительными препаратами, способными модифицировать активность изоферментов цитохрома Р450 (например, с препаратами Зверобоя Продырявленного).

Хинидин

Хинидин в небольших дозах полностью ингибирует гидроксилирование пропафенона с помощью изофермента CYP2D6. Одновременный прием хинидина в дозе 50 мг 3 раза в сутки с пропафеноном в дозе 150 мг 3 раза в сутки (в форме таблеток в немедленным высвобождением) приводило к уменьшению клиренса пропафенона на 60% у «быстрых метаболизаторов» (делая последних, по сути, «медленными метаболизаторами»). При этом более чем в два раза увеличивалась равновесная концентрация пропафенона в плазме крови и на 50% снижалась равновесная концентрация 5-гидроксипропафенона. Одновременный прием хинидина в дозе 100 мг в три раза увеличивает равновесные концентрации пропафенона. Рекомендуется избегать одновременного применения препаратов пропафенона гидрохлорида с хинидином.

Бета-адреноблокаторы

В клиническом исследовании у здоровых добровольцев было установлено, что одновременный прием пропафенона гидрохлорида и пропранолола приводит к существенному (113%) увеличению равновесной концентрации плазмы крови и периода полувыведения ($T_{½}$) пропранолола без изменения концентрации пропафенона в плазме относительно контрольных значений. Аналогичные изменения были описаны при одновременном применении пропафенона гидрохлорида с метопрололом.

Пропафенон, по-видимому, ингибирует гидроксилирование у указанных бета-адреноблокаторов (так же, как хинидин ингибирует метаболизм пропафенона). Повышение плазменной концентрации метопролола может привести к утрате последним относительной кардиоселективности.

В клинических испытаниях, у пациентов, которые получали одновременно пропафенона гидрохлорид (в форме таблеток с немедленным высвобождением) и бета-адреноблокаторы, не отмечалась повышенная частота побочных эффектов.

Дигоксин

Было установлено, что пропафенона гидрохлорид вызывает дозозависимое увеличение концентрации дигоксина в сыворотке крови в диапазоне от ~ 35% (при приеме пропафенона в дозе 450 мг/сутки) до 85% (при приеме пропафенона в дозе 900 мг/сутки), не влияя на почечный клиренс дигоксина. Повышенные концентрации дигоксина сохранялись на протяжении до 16 месяцев при одновременном применении с пропафеноном.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

При необходимости совместного применения следует контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови пациента. После назначения пропафенона гидрохлорида дозировка дигоксина обычно должна быть уменьшена, особенно если последний применялся в достаточно высокой дозе или если концентрация дигоксина в плазме крови относительно велика.

Антикоагулянты непрямого действия

В исследовании у 8 здоровых добровольцев, одновременно получавших пропафенона гидрохлорид и варфарин, средняя равновесная концентрация варфарина в плазме крови увеличилась на 39%, что сопровождалось удлинением протромбинового времени примерно на 25%.

Необходимо контролировать состояние свертывающей системы крови у пациентов, одновременно получающих непрямые антикоагулянты (фенпрокумон, варфарин), поскольку пропафенон может усилить фармакологическое действие этих препаратов и вызвать удлинение протромбинового времени. При необходимости, в случае выявления симптомов передозировки, дозы этих лекарственных препаратов следует уменьшать.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

При совместном применении пропафенона и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (таких как флуоксетин или пароксетин) может происходить повышение концентрации пропафенона в плазме крови. Совместное применение пропафенона и флуоксетина у «быстрых метаболизаторов» повышает Cmax (максимальную концентрацию в плазме крови) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) S-пропафенона на 39% и 50%, а R-пропафенона на 71% и 50% соответственно. Таким образом, желаемый терапевтический эффект может быть достигнут при применении пропафенона в меньших дозах. У «медленных метаболизаторов» при одновременном применении пропафенона гидрохлориида с флувоксамином может потребоваться снижение дозы пропафенона.

Орлистат

Орлистат может ограничивать фракцию пропафенона, доступную для абсорбции в кишечнике. По данным постмаркетинговых сообщений, резкое прекращение приема орлистата у пациентов, стабилизированных на терапии пропафеноном, приводило к развитию серьезных нежелательных реакций, включая судороги, атриовентрикулярную блокаду и острую сердечную недостаточность.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

Особые указания

Проаритмогенное действие

Пропафенона гидрохлорид может вызывать новые или ухудшить существующие нарушения сердечного ритма. Такое проаритмогенное действие варьирует от увеличения частоты преждевременных желудочковых сокращений (желудочковых экстрасистол) до развития желудочковой тахикардии (включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт») и фибрилляции желудочков. Некоторые из этих аритмий опасны для жизни и могут потребовать проведения реанимационных мероприятий для того, чтобы предотвратить смертельный исход.

Поэтому каждый пациент, которому планируется назначить или который уже получает препарат Пропафенон, должен проходить электрокардиографическое и клиническое обследование до начала терапии и в период ее проведения для раннего выявления побочного действия, оценки эффективности препарата и целесообразности продолжения терапии.

Лечение следует начинать в условиях стационара. До назначения препарата Пропафенон должны быть устранены нарушения водно-электролитного баланса. Рекомендуется, чтобы предшествующая антиаритмическая терапия была прекращена до начала лечения. Период между отменой ранее назначенного антиаритмического препарата и назначением препарата Пропафенон должен составлять не менее 5 периодов полувыведения соответствующего антиаритмического лекарственного средства.

Лечение должен осуществлять аритмолог, имеющий опыт лечения соответствующих нарушений сердечного ритма. При лечении пароксизмальных желудочковых тахиаритмий пациент должен находиться под тщательным кардиологическим наблюдением (включая мониторинг ЭКГ и контроль артериального давления) в условиях специализированного отделения, оснащенного дефибриллятором и прочим оборудованием для оказания экстренной медицинской помощи.

Необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения при появлении любого из указанных ниже изменений ЭКГ: 1) расширение комплекса QRS или удлинение интервала QT более чем на 25% от исходного; 2) удлинение интервала PQ интервала более чем на 50% от исходного; 3) удлинение интервала QT свыше 500 мсек или 4) увеличение частоты или тяжести аритмий.

Синдром Бругада

Применение пропафенона гидрохлорида может выявить бессимптомное течение синдрома Бругада и вызвать бругадоподобные изменения на ЭКГ. Поэтому после начала терапии

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005936-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

следует провести электрокардиографическое обследование, чтобы исключить наличие синдрома Бругада и бругадоподобных изменений на ЭКГ.

У пациентов с верифицированным синдромом Бругада применение препарата Пропафенон противопоказано.

Наджелудочковые нарушения ритма сердца

Применение пропафенона у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий, у пациентов с изолированным трепетанием предсердий или пароксизмальной наджелудочковой тахикардией не изучено.

Не следует применять препарат Пропафенон для контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий.

Опыт применения пропафенона у пациентов с синдромом слабости синусового узла ограничен, в связи с чем назначение препарата Пропафенон противопоказано (за исключением пациентов с функционирующим электрокардиостимулятором).

Существует риск конверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий в трепетание предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1 или 1:1.

У некоторых пациентов с трепетанием предсердий при применении пропафенона развивалось проведение импульсов в соотношении 1:1, приводящее к увеличению частоты желудочковых сокращений. В таких случаях возможно одновременное применение препаратов, увеличивающих функциональный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения.

Желудочковые нарушения ритма сердца

В связи с риском проаритмогенного действия применение препарата Пропафенон у пациентов с менее тяжелыми (нежизнеугрожающими) желудочковыми аритмиями не рекомендуется, даже если эти нарушения ритма сопровождаются неприятными для пациента симптомами.

Применение препарата Пропафенон показано только пациентам, у которых, по мнению врача, потенциальные преимущества перевешивают возможные риски.

Влияние терапии пропафенона гидрохлоридом на смертность пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца не установлено.

Нарушения проводимости сердца

Пропафенона гидрохлорид замедляет сердечную проводимость, что может привести к дозозависимому удлинению интервала PQ, расширению комплекса QRS, развитию атриовентрикулярной блокады первой или более высокой степени, блокаде ножек пучка Гиса и внутрижелудочковому нарушению проведения. Появление нарушений проводимости сердца во время терапии препаратом Пропафенон требует снижения дозы

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

или прекращения приема препарата (за исключением тех случаев, когда частота сердечных сокращений адекватно контролируется электрокардиостимулятором).

Сердечная недостаточность

Пропафенона гидрохлорид оказывает отрицательное инотропное действие на миокард, обладает бета-адреноблокирующей активностью и может вызвать декомпенсацию сердечной недостаточности.

Как и при применении других антиаритмических средств класса IC, у пациентов со значительными органическими изменениями миокарда при приеме препарата Пропафенон могут возникать серьезные побочные эффекты.

Инфаркт миокарда

Эффективность и безопасность применения пропафенона гидрохлорида у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда изучены недостаточно, в связи с чем применение препарата Пропафенон у таких пациентов противопоказано.

Отсутствуют результаты контролируемых клинических исследований, подтверждающие благоприятное влияние препарата Пропафенон на выживаемость или частоту внезапной смерти пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Влияние на порог кардиостимуляции

Пропафенон может повышать пороги кардиостимуляции и детекции электрокардиостимулятора или имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. Во время терапии пропафеноном и после ее прекращения необходимо регулярно проверять и, при необходимости, перепрограммировать, параметры указанных устройств.

Обструктивные заболевания легких

Пропафенона гидрохлорид, как и другие лекарственные средства с бета-адреноблокирующим действием, следует с особой осторожностью применять у пациентов с обструктивными заболеваниями легких, такими как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). При тяжелых обструктивных заболеваниях легких применение препарата Пропафенон противопоказано.

Нарушение функции печени

Пропафенона гидрохлорид активно метаболизируется в печени. При тяжелых нарушениях функции печени биодоступность пропафенона увеличивается приблизительно до 70% (по сравнению с 3%-40% у пациентов с нормальной функцией печени). У 8 пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени, средний период полувыведения составлял приблизительно 9 часов. При нарушениях функции печени также отмечается снижение системного клиренса препарата и уменьшение связывания с белками плазмы крови. Это приводит к избыточной аккумуляции пропафенона гидрохлорида.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

У пациентов с нарушениями функции печени препарат Пропафенон следует применять с осторожностью. Доза препарата должна быть уменьшена. Рекомендуется регулярно контролировать клинические и электрокардиографические показатели для признаков избыточного фармакологического действия и/или побочных эффектов, до тех пор, пока не будет определен индивидуализированный режим дозирования.

В постмаркетинговом периоде описаны случаи развития поражений печени, связанные с применением препаратов пропафенона гидрохлорида. У некоторых пациентов имело место гепатоцеллюлярное поражение печени, другие случаи были связаны с холестазом, а некоторые имели смешанную природу. В некоторых случаях поражение печени было выявлено только при биохимическом анализе крови, другие проявлялись клиническими симптомами. В одном случае отмечалось повторное развитие поражения печени после возобновления приёма пропафенона гидрохлорида с благоприятным исходом после прекращения терапии.

Агранулоцитоз

Описаны случаи возникновения агранулоцитоза у пациентов, получающих пропафенон. Как правило, агранулоцитоз развивался в течение первых 2 месяцев применения пропафенона; при прекращении терапии количество лейкоцитов обычно нормализовалось в течение 14 дней. Необъяснимая лихорадка или уменьшение количества лейкоцитов, особенно в течение первых 3 месяцев терапии, требуют проведения тщательного обследования для выявления возможного агранулоцитоза или гранулоцитопении. При подозрении на агранулоцитоз необходимо немедленно прекратить прием препарата Пропафенон. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления любых признаков инфекционного заболевания (например, лихорадки, боли в горле или озноба).

Миастения гравис

При применении пропафенона отмечалось обострение миастении гравис, в связи с чем применение препарата Пропафенон у таких пациентов противопоказано.

Повышение титра антинуклеарных антител

У пациентов, получающих пропафенон, были зарегистрированы положительные титры антинуклеарных антител. Они были обратимыми после прекращения лечения и могли исчезать даже на фоне продолжающегося применения пропафенона. Эти лабораторные показатели, как правило, не были связаны с клиническими симптомами. Однако известен один опубликованный случай медикаментозной красной волчанки (с повторным возникновением симптомов после возобновления приёма препарата); заболевание полностью разрешилось после прекращения терапии. Следует тщательно обследовать

ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

пациентов, у которых появились аномальные антинуклеарные антитела. Если повышенный титр антинуклеарных антител сохраняется или увеличивается, то следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии.

Нарушение сперматогенеза

Была проведена клиническая оценка сперматогенеза у 11 здоровых добровольцев, получавших пропафенона гидрохлорид внутрь в дозе 300 мг два раза в сутки в течение четырех дней, с последующим увеличением дозы до 300 мг три раза в сутки в течение дополнительных четырех дней. Добровольцы наблюдались в течение 128 дней после лечения. Было продемонстрировано снижение объема эякулята на 28% после приема последней дозы пропафенона (день 8) и снижение количества сперматозоидов на 27% на 72-й день. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и содержание тестостерона в крови также были незначительно снижены. Ни уменьшение количества сперматозоидов, ни уменьшение объема эякулята не были выявлены на других визитах. Оба показателя оставались в пределах нормального референтного диапазона лаборатории. Снижение сперматогенеза также наблюдалось в экспериментах на животных. Клиническое значение этих результатов остается неопределенным.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При применении пропафенона могут возникать нечеткость зрения, головокружение, повышенная утомляемость и ортостатическая артериальная гипотензия, которые способны нарушить скорость реакций пациента и повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Поэтому в период применения препарата Пропафенон следует воздерживаться от управления транспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг и 300 мг.

По 10, 20, 25 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО
119579

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

Держатель РУ: **ООО «Атолл»**,

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества: **ООО «Озон»**, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Все претензии потребителей следует направлять представителю держателя регистрационного удостоверения: ООО «Озон»

445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail:ozon@ozon-pharm.ru

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005938-251119
СОГЛАСОВАНО

Директор ООО «Атолл»

ООО «Управляющая компания» в лице Секретаря Правления Грядунова П.Е.

20.09.2019 г.

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0000000007

119579