

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПРОПАНОРМ® (PROPANORM®)

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛС-001169

Торговое название: Пропанорм® (Propanorm®)

Международное непатентованное название: пропafenон

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – пропafenона гидрохлорид 150,00 мг/300,00 мг;

вспомогательные вещества ядра: целлюлоза микрокристаллическая гранулированная – 21,00 мг/41,50 мг; кукурузный крахмал – 14,70 мг/28,90 мг; натрия кроскармеллоза – 10,50 мг/21,00 мг; коповидон – 10,00 мг/20,00 мг; магния стеарат – 1,00 мг/2,00 мг; натрия лаурилсульфат – 0,80 мг/1,60 мг;

вспомогательные вещества оболочки: Опадрай белый 02F28310 – 7,46 мг/14,92 мг (гипромеллоза 5 – 4,15 мг/8,30 мг; титана диоксид – 2,06 мг/4,12 мг, макрогол 6000 – 1,25 мг/2,50 мг), симетикон (эмульсия диметикона с кремния диоксидом) – 0,04 мг/0,08 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антиаритмическое средство

Код АТХ [C01BC03]

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Пропafenон – это антиаритмический препарат, обладающий мембраностабилизирующими свойствами, свойствами блокатора натриевых каналов (класс IC) и слабо выраженной бета-адреноблокирующей активностью (класс II).

Антиаритмический эффект основывается на местноанестезирующем и прямом мембраностабилизирующем действии на кардиомиоциты, а также на блокаде бета-адренорецепторов и кальциевых каналов.

Пропafenон, блокируя быстрые натриевые каналы, вызывает дозозависимое снижение скорости деполяризации и угнетает фазу 0 потенциала действия и его амплитуду в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков, угнетает автоматизм. Замедляет проведение импульса по волокнам Пуркинье. Удлиняет время проведения по синусноатриальному (SA) узлу и предсердиям. При применении пропafenона происходит удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS (от 15 до 25), а также интервалов AH и HV. Не наблюдается каких-либо значительных изменений интервала QT.

Электрофизиологические эффекты более выражены в ишемизированном, чем в нормальном миокарде. Пропафенон уменьшает скорость увеличения потенциала действия, вследствие чего снижается скорость проводимости импульса (отрицательный дромоторный эффект). Рефрактерный период в предсердии, атриовентрикулярном узле и желудочках удлиняется. Пропафенон удлиняет также рефрактерный период в дополнительных проводящих путях у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

Действие пропафенона начинается через 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 2-3 ч и сохраняется в течение 8-12 ч.

Фармакокинетика

Абсорбция — более 95 %. 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 разовой дозы с 150 мг до 300 мг, а при 450 мг — до 40-50 %.

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) после приема внутрь составляет 1-3,5 ч и ее значение колеблется от 500 до 1500 мкг/л. Равновесная концентрация (C_{ss}) в плазме крови достигается через 3-4 дня после начала терапии.

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 с помощью изофермента CYP2D6 (эффект «первого прохождения» через печень), что приводит к абсолютной биодоступности, зависимой от дозы и лекарственной формы препарата.

Существует 2 модели генетически детерминированного метаболизма пропафенона. Более чем у 90 % пациентов пропафенон быстро и значительно метаболизируется, период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 экстенсивном 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 «первого 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.

Пропафенон выводится почками — 38 % в виде метаболитов (менее 1 % в неизменном виде), через кишечник с желчью — 53 % (в виде глюкуронидов и сульфатов метаболитов и активное вещество). При печеночной недостаточности выведение снижается.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Желудочковые аритмии; пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий; пароксизмальная тахикардия по типу re-entry с вовлечением атриовентрикулярного (AV) узла или дополнительных путей проведения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к пропафенону и другим компонентам препарата;
- синдром слабости синусового узла;
- тяжелая брадикардия и артериальная гипотензия;
- нарушения внутрипредсердной проводимости;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- блокада ножек пучка Гиса или дистальная блокада (у пациентов без электрокардиостимулятора);
- выраженные нарушения водно-электролитного баланса (например, нарушения метаболизма калия);
- тяжелые формы хронической сердечной недостаточности (в стадии декомпенсации), неконтролируемая хроническая сердечная недостаточность;
- тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- одновременное применение ритонавира в дозе 800-1200 мг/сутки;
- миастения;
- выраженные органические изменения миокарда, такие как рефрактерная хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35 % и кардиогенный шок, за исключением аритмического шока;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Миастения gravis, нарушения функции почек и/или печени, хроническая обструктивная болезнь легких легкой и средней степени (с особой осторожностью из-за бета-адреноблокирующего действия), пожилой возраст, пациенты с установленным искусственным водителем ритма сердца.

Одновременное применение пропафенона с дигоксином приводит к повышению концентрации в крови дигоксина, при этом дозу последнего необходимо уменьшить на 25 %.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата Пропанорм® 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 применение препарата Пропанорм® в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Дозу препарата следует подбирать индивидуально, в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости проводимой терапии пациентом.

Рекомендуется начинать терапию в стационаре, предварительно отменив все антиаритмические средства (под контролем артериального давления (АД), ЭКГ, оценки ширины комплекса QRS).

Если на фоне лечения отмечено расширение комплекса QRS или удлинение интервала QT более чем на 20 % по сравнению с исходными значениями, либо удлинение интервала PQ более чем на 50 %, удлинение интервала QT более чем на 500 мс, увеличение частоты и тяжести аритмии, следует уменьшить дозу или временно прекратить применение препарата.

У пациентов со значительно расширенным комплексом QRS и АВ блокадой II и III степени рекомендуется 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 и 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 препарат рекомендуется применять в дозах, составляющих 20-30 % от обычной, при нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) начальная доза должна быть снижена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженная брадикардия, ухудшение течения сердечной недостаточности (у больных со сниженной функцией левого желудочка), SA блокада, АВ блокада, нарушения внутрижелудочковой проводимости, аритмогенный эффект, выраженное снижение АД, включая постуральную и ортостатическую гипотензию (особенно у пожилых пациентов), боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: нарушение вкусовых ощущений, сухость слизистой оболочки полости рта, горький вкус во рту, тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, запор, диарея, нарушения функции печени, в том числе гепатоцеллюлярные нарушения, холестатическая желтуха, холестаз, гепатит.

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, обморок, судороги, диплопия, миоклония, повышенная утомляемость, спутанность сознания, атаксия, парестезии, тревожность, слабость.

Лабораторные показатели: лейкопения и/или гранулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение времени кровотечения, появление антинуклеарных антител, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Со стороны мочеполовой системы: олигоспермия, снижение потенции.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, экзантема, покраснение кожи, крапивница, геморрагические высыпания на коже, волчаночноподобный синдром.

Прочие: нечеткость зрения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Интоксикация может возникнуть при одномоментном приеме дозы, в 2 раза превышающей суточную дозу. Симптомы интоксикации появляются через 1 ч, максимум — через несколько часов.

Симптомы: удлинение интервала QT, расширение комплекса QRS, подавление автоматизма синусового узла, АВ блокада, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, асистолия, выраженное снижение АД, сонливость, судороги, кома.

Лечение: симптоматическое, промывание желудка, дефибрилляция, введение добутина, 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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Усиление побочного действия пропафенона может наблюдаться при его применении одновременно с местными анестетиками (например, при имплантации электрокардиостимулятора, хирургическом вмешательстве, лечении зубов) или другими лекарственными средствами, которые урежают частоту, сердечных сокращений и /или сократимость миокарда (например, бета-адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты).

Одновременное применение пропафенона с препаратами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP2D6 (например, венлафаксином), может вызывать повышение концентрации этих препаратов в плазме крови.

Повышение концентрации пропранолола, метопролола, дезипрамина, циклоспорина, теофиллина и дигоксина также может наблюдаться при одновременном применении с пропафеноном.

Препараты, которые ингибируют изоферменты CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, например, кетоконазол, циметидин, хинидин, эритромицин и грейпфрутовый сок могут вызывать повышение концентрации пропафенона в плазме крови.

Прием ритонавира в дозе 800-1200 мг/сутки одновременно с пропафеноном противопоказан из-за риска повышения концентрации пропафенона в плазме крови.

Одновременная терапия амиодароном и пропафеноном может вызывать нарушение проводимости и реполяризации и сопровождаться аритмогенным эффектом. В этом случае может потребоваться коррекция доз обоих препаратов.

Хотя изменений фармакокинетики пропафенона и лидокаина не отмечалось при их совместном применении, однако сообщалось о повышенном риске развития побочного действия лидокаина (внутривенно) на центральную нервную систему.

Так как фенobarбитал является индуктором изофермента CYP3A4, необходим контроль состояния пациента в случае добавления пропафенона к длительной терапии фенobarбиталом.

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

Необходим контроль показателей свертывающей системы крови у пациентов, одновременно получающих непрямые антикоагулянты (фенпрокумон, варфарин), поскольку пропафенон может повысить эффективность этих препаратов и вызвать увеличение протромбинового времени.

Совместное применение пропафенона и флуоксетина повышает максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») пропафенона S на 39 % и 50 %, а пропафенона R на 71 % и 50 %, соответственно.

При одновременном применении с пароксетином концентрация пропафенона в плазме крови может повыситься, поэтому желаемый терапевтический эффект может быть достигнут при применении препарата в меньших дозах.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение следует начинать в условиях стационара, поскольку повышен риск аритмогенного действия, связанного с применением препарата Пропанорм®. Рекомендуется, чтобы предшествующая антиаритмическая терапия была прекращена до начала лечения в сроки, равные 2-5 периодам полувыведения этих препаратов.

Каждый пациент, который получает Пропанорм®, должен проходить электрокардиографическое и клиническое обследование до начала терапии и в период ее

проведения для раннего выявления побочного действия, оценки эффективности препарата и необходимости продолжения терапии.

Пропанорм® может ухудшить течение миастении.

Электрокардиостимуляторы необходимо проверять и при необходимости перепрограммировать, поскольку препарат может повлиять на порог чувствительности и частотный порог искусственного водителя ритма.

Существует риск конверсии пароксизмальной мерцательной аритмии в трепетание предсердий с АВ блокадой 2:1 или 1:1.

Как и при применении других антиаритмических средств IC класса, пациенты с органическими изменениями миокарда при применении препарата Пропанорм® могут быть предрасположены к развитию серьезных побочных эффектов.

При нарушении функции печени и/или почек из-за возможной кумуляции пропafenона необходимо титрование дозы под контролем ЭКГ и его концентрации в плазме крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 150 мг и 300 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом, защищенном от света месте, при температуре 15-25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ПРО.МЕД. ЦС Прага а.о.

Телчска 1, 140 00 Прага 4, Чешская Республика.

АДРЕС ДЛЯ ПРЕТЕНЗИЙ ПОТРЕБИТЕЛЯ

Уполномоченный представитель фирмы-производителя в России

115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1.

Тел./факс: (495) 679-07-03, 679-56-05, 679-46-91.

Начальник отдела регистрации
ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС»



Н.В. Черных