

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пропафенон, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пропафенона гидрохлорид.

Каждая таблетка содержит 150 мг пропафенона гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 10,12 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Пропафенон показан к применению у взрослых пациентов и предназначен для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

- Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, в том числе AV-узловая тахикардия, наджелудочковая тахикардия у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) и/или пароксизмальной фибрилляцией предсердий.
- Тяжелая пароксизмальная желудочковая тахикардия, угрожающая жизни.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая начальная суточная доза пропафенона составляет 450 мг.

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

У пациентов с массой тела около 70 кг в период подбора дозы и для поддерживающей терапии рекомендованная суточная доза составляет от 450 до 600 мг пропафенона гидрохлорида, разделенная на 2 или 3 приема в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы - 900 мг пропафенона гидрохлорида. У пациентов с более низкой массой тела суточную дозу необходимо уменьшить соответствующим образом.

Не следует увеличивать дозу препарата, если длительность применения препарата составляет менее 3-4 дней.

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от ответной реакции пациента и полученного эффекта. Индивидуальная поддерживающая доза должна подбираться под кардиологическим наблюдением, включая мониторинг ЭКГ и контроль артериального давления.

Пациентам, у которых наблюдается существенное расширение комплекса QRS или АВ-блокада второй или третьей степени, рекомендуется снизить дозу. Доза препарата должна быть снижена при увеличении длительности интервала QRS более, чем на 20 % ($>0,12$ с) или при увеличении интервала PQ более, чем на 20 % ($>0,24$ с). Доза препарата должна быть снижена или прием препарата должен быть прекращен до тех пор, пока показатели ЭКГ не вернутся к нормальным пределам.

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!

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не было выявлено различий в эффективности и безопасности применения пропафенона в данной группе пациентов, однако нельзя исключать более высокую чувствительность отдельных более пожилых пациентов, поэтому данные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. У пожилых пациентов применение препарата начинают с более низких доз, постепенно увеличивая дозу. Также поступают и при проведении поддерживающей терапии. Не следует начинать увеличение дозы препарата, если длительность применения препарата составляет менее 5-8 дней.

Пациенты с нарушением функции почек и/или печени

У пациентов с нарушением функции почек и/или печени возможно накопление препарата при применении стандартных доз. Тем не менее, подбор дозы пропафенона гидрохлорида в данной группе пациентов необходимо проводить под тщательным клиническим контролем и контролем ЭКГ.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Из-за горького вкуса и местного анестезирующего действия таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая жидкостью. Пропафенон следует принимать после еды или одновременно с приемом пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пропафенону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Синдром Бругада (см. раздел 4.4.);
- Инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3 месяцев;
- Выраженные органические изменения миокарда, такие как:

- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35 %;
- кардиогенный шок, за исключением аритмического шока;
- выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин);
- выраженная артериальная гипотензия;
- синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, нарушения внутрипредсердной проводимости; атриовентрикулярная блокада II-III степени, блокада ножек пучка Гиса, бифасцикулярная блокада или дистальная блокада (у пациентов без электрокардиостимулятора);
- Выраженные нарушения водно-электролитного баланса (например, нарушения метаболизма калия);
- Тяжелые обструктивные заболевания легких;
- Одновременное применение ритонавира;
- Миастения гравис.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Нарушение функции почек и/или печени, пароксизмальная фибрилляция предсердий, применение у пациентов с установленным электрокардиостимулятором/кардиовертером-дефибриллятором, пожилой возраст, органические изменения миокарда, обструктивные заболевания легких, такие как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), брадикардия, артериальная гипотензия, одновременное применение с другими антиаритмическими средствами, препаратами удлиняющими интервал QT на ЭКГ, дигоксином, бета-адреноблокаторами; одновременное применение с ингибиторами и индукторами изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4; беременность и период грудного вскармливания.

Проаритмогенное действие

Пропафенон гидрохлорид может вызывать новые или ухудшать 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 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 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 пропафенона должен составлять не менее 5 периодов полувыведения соответствующего антиаритмического лекарственного средства.

Лечение должен осуществлять кардиолог, 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 другим 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 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 следует провести электрокардиографическое обследование, чтобы исключить наличие синдрома Бругада и бругадоподобных изменений на ЭКГ.

У пациентов с верифицированным синдромом Бругада применение пропафенона противопоказано.

Наджелудочковые нарушения ритма сердца

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

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 пропафенона 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 пропафеноном требует снижения дозы 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 пропафенона могут возникать серьезные побочные эффекты.

Инфаркт миокарда

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

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

Влияние на порог кардиостимуляции

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

Обструктивные заболевания легких

Пропafenона гидрохлорид, как и другие лекарственные средства с бета-адреноблолирующим 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 пропafenона противопоказано.

Нарушение функции печени

Пропafenона гидрохлорид активно метаболизируется в печени. При тяжелых нарушениях функции печени биодоступность пропafenона 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 пропafenона гидрохлорида.

У пациентов с нарушениями функции печени пропafenон 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 пострегистрационном периоде описаны случаи развития поражений печени, связанные с применением препаратов пропafenона 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 приема пропafenона гидрохлорида с благоприятным исходом после прекращения терапии.

Агранулоцитоз

Описаны случаи возникновения агранулоцитоза у пациентов, получающих пропafenон. Как правило, агранулоцитоз развивался в течение первых 2 месяцев применения пропafenона; 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. 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 пропафенона 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 могут 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 приема препарата); заболевание полностью разрешилось после прекращения терапии. Следует тщательно обследовать 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 пропафенон 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.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат, в связи с чем его применение противопоказано пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Препараты, удлиняющие интервал QT на ЭКГ, и антиаритмические препараты

Совместное применение пропафенона гидрохлорида с другими антиаритмическими препаратами или препаратами, удлиняющими интервал QT, не изучалось подробно. Такие препараты могут включать в себя многие антиаритмические средства, некоторые фенотиазины, трициклические антидепрессанты и макролиды для приема внутрь. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом и, в зависимости от терапевтического ответа, может потребоваться изменение дозы каждого препарата.

Амиодарон

Комбинированная терапия амиодароном и пропафенона гидрохлоридом может влиять на проводимость и реполяризацию и приводить к отклонениям, которые потенциально могут быть проаритмогенными. В этом случае может потребоваться корректировка дозы обоих препаратов исходя из терапевтического ответа.

Лидокаин

Существенного влияния на фармакокинетику пропафенона или лидокаина не наблюдалось при их совместном применении у пациентов. Однако при их совместном применении сообщалось о повышенном риске развития побочных эффектов лидокаина со стороны центральной нервной системы.

Прочие препараты

При совместном применении пропафенона гидрохлорида с местными анестетиками (например, при имплантации электрокардиостимулятора, при хирургических вмешательствах или в стоматологии) или другими лекарственными средствами, которые урежают ЧСС и/или снижают сократимость миокарда (например, бета-адреноблокаторами, трициклическими антидепрессантами), возможно усиление побочных эффектов препарата.

Фармакокинетические взаимодействия

Ингибиторы изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4

Препараты, которые ингибируют изоферменты CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4, например, кетоконазол, циметидин, хинидин, эритромицин и грейпфрутовый сок, могут вызывать повышение концентрации пропафенона гидрохлорида в плазме крови. При одновременном применении пропафенона гидрохлорида с ингибиторами этих изоферментов, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, в случае необходимости дозу лекарственного препарата следует корректировать.

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 фенobarбитал является индуктором изофермента CYP3A4, следует контролировать ответ на терапию в случае присоединения пропафенона к длительной терапии фенobarбиталом.

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 с немедленным высвобождением) приводил 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 препарата 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 в плазме крови и периода полувыведения ($T_{1/2}$) 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 двух указанных бета-адреноблокаторов (также, 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.

Необходимо контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови пациентов, получающих пропафенон и, в случае необходимости, корректировать дозу дигоксина.

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 C_{max} (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 гидрохлорида с флувоксамином может потребоваться снижение дозы пропафенона.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Применение пропафенона во время беременности, возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Пропафенон проникает через плацентарный барьер. Концентрация пропафенона в пуповине составляет 30 % от его концентрации в крови матери. Было установлено, что пропафенон обладает эмбриотоксичностью у кроликов и крыс при введении внутрь в дозах, токсичных для материнского организма - 150 мг/кг/сут (смертность, снижение набора веса и потребления пищи у самок при дозе примерно в 3 раза выше максимальной рекомендуемой дозы у человека (МРДЧ) в пересчете на мг/м² площади поверхности тела) и 600 мг/кг/сут (снижение набора веса и потребления пищи у самок при дозе примерно в 6 раз выше МРДЧ в пересчете на мг/м² площади поверхности тела), соответственно. Также доза, токсичная для материнского организма, в размере 600 мг/кг/сут (примерно в 6 раз выше МРДЧ в пересчете на мг/м² площади поверхности тела) дополнительно вызывала снижение веса плода у крыс. У кроликов при дозе 30 мг/кг/сут (меньше МРДЧ в пересчете на мг/м² площади поверхности тела) в отсутствии материнской токсичности наблюдалось увеличение массы плаценты и задержка оссификации.

Лактация

Исследований выделения пропафенона с грудным молоком не проводилось. Однако имеются ограниченные данные о том, что пропафенон может выделяться с грудным молоком. Пропафенон следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нечеткость зрения, головокружение, повышенная утомляемость и постуральная артериальная гипотензия могут нарушить скорость реакций пациента и способность управлять транспортом и работать с механизмами. Поэтому в период лечения необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами, механизмами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными и очень частыми нежелательными реакциями, связанными с применением пропафенона, являются головокружение, нарушение сердечной проводимости и ощущение сердцебиения.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже приведены нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований и при пострегистрационном опыте применения пропафенона. Все реакции, расцененные как имеющие, по меньшей мере, возможную связь с применением пропафенона, представлены по системам органов и частоте встречаемости согласно следующим критериям: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и частота неизвестна (нежелательные реакции выявлены в ходе пострегистрационного опыта применения; невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных). Внутри каждой группы по частоте встречаемости нежелательные реакции расположены в порядке снижения степени серьезности, в случае если таковую возможно было оценить.

Система органов по классификации медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA)	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	нечасто	тромбоцитопения
	частота неизвестна	лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, увеличение времени кровотечения, проявление антинуклеарных антител
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	частота неизвестна	аллергические реакции, реакции гиперчувствительности ¹
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	нечасто	снижение аппетита
<i>Нарушения психики</i>	часто	тревога, нарушения сна
	нечасто	«кошмарные» сновидения
	частота неизвестна	спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	очень часто	головокружение ²
	часто	головная боль, нарушения вкуса
	нечасто	обморок, атаксия, парестезия
	частота неизвестна	судороги, экстрапирамидные симптомы, беспокойство
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	часто	нечеткость зрения
	частота неизвестна	диплопия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	нечасто	вертиго
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	очень часто	нарушение сердечной проводимости ³ , ощущение сердцебиения
	часто	синусовая брадикардия, брадикардия, тахикардия, трепетание предсердий
	нечасто	желудочковая тахикардия, аритмия ⁴
	частота неизвестна	фибрилляция желудочков, сердечная недостаточность ⁵ , снижение частоты сердечных сокращений
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	нечасто	снижение артериального давления
	частота неизвестна	ортостатическая гипотензия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	часто	одышка
	частота неизвестна	бронхоспазм
<i>Нарушения со стороны</i>	часто	боль в животе, тошнота,

<i>желудочно-кишечного тракта</i>		рвота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея
	нечасто	вздутие живота, метеоризм
	частота неизвестна	отрыжка, горечь во рту, желудочно-кишечные расстройства, позывы на рвоту
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	часто	нарушения функции печени ⁶
	частота неизвестна	гепатоцеллюлярные нарушения, холестаз, гепатит, желтуха
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	нечасто	крапивница, кожная сыпь, кожный зуд, эритема
	частота неизвестна	острый генерализованный экзантематозный пустулёз
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	частота неизвестна	волчаночно-подобный синдром
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	нечасто	эректильная дисфункция
	частота неизвестна	снижение количества сперматозоидов ⁷
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	часто	боль в грудной клетке, слабость, повышенная утомляемость, лихорадка
	частота неизвестна	повышенное потоотделение

¹ Могут проявляться в виде холестаза, дискразии крови и кожной сыпи.

² За исключением вертиго.

³ Включая синоатриальную блокаду, АВ-блокаду и внутрижелудочковую блокаду.

⁴ Прием препарата Пропафенон 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.

⁵ Возможно ухудшение течения сердечной недостаточности.

⁶ В том числе изменения «печеночных проб»: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы.

⁷ Снижение количества сперматозоидов обратимо после отмены пропафенона.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
 109012, г. Москва, Славянская пл., 4, стр. 1
 Телефон: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика
Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, Ереван, проспект Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82 + 10 50

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Со стороны миокарда

Последствия передозировки пропafenона проявляются нарушениями генерации и проведения импульсов, такими как удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, брадикардия, нарушения внутрижелудочковой проводимости, подавление автоматизма синусового узла, синоатриальная блокада, AV-блокада, желудочковая тахикардия (в т.ч. полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), трепетание желудочков, фибрилляция желудочков, асистолия. Снижение сократимости (отрицательный инотропный эффект) может привести к выраженному снижению артериального давления, которое в тяжелых случаях может вызвать коллапс.

Экстракардиальные симптомы

Часто наблюдаются метаболический ацидоз, головная боль, головокружение, тремор, нечеткость зрения, тошнота, рвота, запор и сухость слизистой оболочки полости рта. Могут наблюдаться экстрапирамидные расстройства, спутанность сознания, делирий, миоклонус, отек легких. В очень редких случаях сообщалось о судорогах в результате передозировки. При тяжелом отравлении возможны клонико-тонические судороги, парестезия, сонливость, кома и остановка дыхания. Сообщалось о случае летального исхода.

Лечение

Промывание желудка. 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 мероприятиями являются соответственно дефибрилляция, а также инфузии дофамина. Судороги купируют внутривенным введением диазепамов.

Могут потребоваться общие реанимационные мероприятия, такие как искусственная вентиляция легких и непрямой массаж сердца. При необходимости возможна установка временного электрокардиостимулятора для контроля сердечного ритма.

Поскольку пропafenон имеет большой объем распределения и высокую степень связывания с белками плазмы крови (более 95 %), гемодиализ и гемоперфузия неэффективны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний сердца; антиаритмические средства, класс IC.
Код АТХ: C01BC03

Механизм действия

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, пропафенон 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 Р, удлинение интервалов PQ и QRS на ЭКГ; при этом интервал QTc, как правило, остается неизменным.

Пропафенон 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 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 примерно в 10 раз меньшую бета-адреноблокирующую активность.

N-депропилпропафенон (норпропафенон) проявляет более слабую активность в отношении натриевых каналов, но обладает сопоставимым средством к бета-адренорецепторам.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Максимальная концентрация ($C_{\max}$) препарата в плазме крови достигается в интервале от 2 до 3 часов после приема внутрь. Пропафенон подвергается значительной и насыщаемой пресистемной биотрансформации изоферментом CYP2D6 (эффект «первичного прохождения» через печень), в связи с этим абсолютная биодоступность препарата зависит от дозы и лекарственной формы. Хотя прием пищи вызывал увеличение биодоступности и $C_{\max}$ в плазме крови в исследовании приема однократной дозы, при многократном приеме пропафенона здоровыми добровольцами пища значительно не изменяла биодоступность.

Распределение

Пропафенон быстро распределяется в организме. Объем распределения в равновесном состоянии составляет от 1,9 до 3,0 л/кг. Связь с белками плазмы крови и внутренних органов составляет 85-97 %. Степень связывания пропафенона с белками плазмы крови зависит от концентрации и снижается с 97,3 % при введении дозы 0,25 мкг/мл до 81,3 % при введении дозы 100 мкг/мл.

Биотрансформация и элиминация

Существует два генетически обусловленных типа метаболизма пропафенона. Более чем у 90 % пациентов пропафенон быстро и значительно метаболизируется, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 2 до 10 ч. (так называемые «быстрые метаболизаторы»). У таких пациентов пропафенон метаболизируется с образованием двух активных метаболитов - 5-гидроксипропафенон 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 (так называемые «медленные метаболизаторы»). Расчетный период полувыведения составляет 2 до 10 часов у «быстрых метаболизаторов» и от 10 до 32 часов у «медленных метаболизаторов». Клиренс пропафенона составляет от 0,67 до 0,81 л/ч/кг. Поскольку равновесное состояние достигается через 3-4 дня приема препарата, то рекомендуемый режим дозирования пропафенона гидрохлорида одинаков для всех пациентов независимо от скорости метаболизма («быстрые» или «медленные» метаболизаторы).

Линейность/нелинейность

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

Внутри-/межиндивидуальная вариабельность

Фармакокинетика пропафенона гидрохлорида имеет значительную индивидуальную вариабельность, что обусловлено, главным образом, эффектом «первичного прохождения» через печень, а также нелинейностью фармакокинетики у «быстрых метаболизаторов». Широкая вариабельность концентрации пропафенона в плазме крови требует осторожного титрования дозы и наблюдения за клиническими и электрокардиографическими признаками действия препарата.

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 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 нарушении функции почек пропafenон 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 необходима корректировка дозы пропafenона.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

лактозы моногидрат
натрия лаурилсульфат
карбоксиметилкрахмал натрия
магния стеарат
повидон
тальк
целлюлоза микрокристаллическая
кремния диоксид коллоидный безводный

оболочка:

гипромеллоза (Е 464)
титана диоксид (Е 171)
макрогол 400

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер перфорированный из алюминиевой фольги и пленки ПВХ.
4 блистера (40 таблеток) или 5 блистеров (50 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Северная Македония / Republic of North Macedonia
АЛКАЛОИД АД Скопье / ALKALOID AD Skopje
Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье / Blvd. Aleksandar Makedonski 12,
1000 Skopje
Тел.: +389 2 310 40 00
E-mail: alkaloid@alkaloid.com.mk

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «АЛКАЛОИД-РУС»
115114, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская,
д. 2, стр. 1, этаж 10, помещ./ком. I/1a
Тел.: (495) 502-92-97
E-mail: infoAlk@alkaloid.com.mk

Республика Армения
АЛКАЛОИД АД Скопье
Бульвар Александар Македонски 12
1000 Скопье, Республика Северная Македония
Тел.: + 389 2 310 40 00
E-mail: alkaloid@alkaloid.com.mk

Торговые наименования препарата в государствах-членах
Российская Федерация – Пропафенон
Республика Армения – Пропафенон Алкалоид, Propafenon Alkaloid

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000649)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24.03.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пропафенон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>