

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

Пропанорм, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Пропанорм, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пропafenон.

Пропанорм, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг пропafenона в виде гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия кроскармеллоза – 10,5 мг, натрия лаурилсульфат – 0,8 мг (см. раздел 4.4).

Пропанорм, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг пропafenона в виде гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия кроскармеллоза – 21 мг, натрия лаурилсульфат – 1,6 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Пропанорм, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Пропанорм, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

Пропанорм показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет 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.
- Желудочковые аритмии, в том числе тяжелая пароксизмальная желудочковая тахикардия, угрожающая жизни.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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

Пациентам, у которых наблюдается существенное расширение комплекса QRS или AV-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.

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 пропafenона, разделенная на 2 или 3 приема в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы – 900 мг пропafenона. У пациентов с более низкой массой тела суточную дозу необходимо уменьшить соответствующим образом. Не следует начинать увеличение дозы, если длительность применения препарата составляет менее 3–4 дней.

Пропуск приема очередной дозы

Если пациент забыл принять очередную дозу препарата Пропанорм, 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 или безопасности применения препарата в данной группе пациентов, однако нельзя исключать более высокую чувствительность отдельных пациентов более старшего возраста, поэтому данные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Такой же тактики придерживаются 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 пропafenона в данной группе пациентов необходимо проводить под тщательным клиническим контролем и контролем ЭКГ.

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

Из-за горького вкуса и местного анестезирующего действия пропафенона таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая жидкостью. Препарат Пропанорм может приниматься 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.
- Значительные органические изменения миокарда, такие как:
 - декомпенсированная сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35 %;
 - кардиогенный шок, за исключением аритмического шока;
 - выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин);
 - синдром слабости синусового узла, нарушения внутрипредсердной проводимости, AV – блокада второй степени и выше, блокада ножек пучка Гиса или дистальная блокада (у пациентов без электрокардиостимулятора);
 - выраженная артериальная гипотензия.
- 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 печени и/или почек;
- применение у пациентов с электрокардиостимулятором/кардиовертером-дефибриллятором;
- применение у пациентов пожилого возраста;
- органические изменения миокарда (см. раздел 4.2);
- беременность и период грудного вскармливания;
- обструктивные заболевания легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ));
- брадикардия;
- артериальная гипотензия;
- одновременное применение с другими антиаритмическими препаратами, препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ, дигоксином, бета-адреноблокаторами;
- одновременное применение с ингибиторами и индукторами изоферментов CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4.

Проаритмогенное действие

Пропафенон 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 препарат Пропанорм, 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. Рекомендуются, чтобы предшествующая антиаритмическая терапия была прекращена до начала лечения. Период между отменой ранее назначенного антиаритмического препарата и назначением препарата Пропанорм 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 тахикардий 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 более чем на 50 % от исходного; 3) удлинение интервала QT свыше 500 мсек или 4) увеличение частоты или тяжести аритмий.

Синдром Бругада

Применение пропафенона 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 препарата Пропанорм 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 Пропанорм 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

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

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

Нарушения проводимости сердца

Пропафенон 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 Пропанорм требует снижения дозы или прекращения приема препарата (за исключением тех случаев, когда частота сердечных сокращений адекватно контролируется электрокардиостимулятором).

Сердечная недостаточность

Пропафенон 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 Пропанорм могут возникать серьезные побочные эффекты.

Инфаркт миокарда

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

Отсутствуют результаты контролируемых клинических исследований, подтверждающие благоприятное влияние препарата Пропанорм 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

Пропафенон, 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 ХОБЛ. При тяжелых обструктивных заболеваниях легких применение препарата Пропанорм противопоказано.

Нарушение функции печени

Пропафенон 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.

У пациентов с нарушениями функции печени препарат Пропанорм 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 пропафенона. 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 пропафенона 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 нормализовывалось 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 Пропанорм. 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 Пропанорм у таких пациентов противопоказано.

Повышения 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 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

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 пропafenона 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, в зависимости от терапевтического ответа, может потребоваться изменение дозы каждого препарата.

Амиодарон

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

Лидокаин

Существенного влияния на фармакокинетику пропafenона 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

Усиление побочного действия пропafenона может наблюдаться при его применении одновременно с местными анестетиками (например, при имплантации электрокардиостимулятора, хирургических вмешательствах, или в стоматологии) или другими лекарственными средствами, которые урежают частоту сердечных сокращений (ЧСС) и /или снижают сократимость миокарда (например, бета-адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты).

Фармакокинетические взаимодействия

Ингибиторы изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4

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

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

Субстраты изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4

Одновременное применение пропafenона с препаратами, метаболизирующимися с помощью изофермента 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 Пропанорм с хинидином.

Бета-адреноблокаторы

В клиническом исследовании у здоровых добровольцев было установлено, что одновременный прием пропафенона 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 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 пропафенон (в форме таблеток с немедленным высвобождением) и бета-адреноблокаторы, не отмечалась повышенная частота побочных эффектов.

Дигоксин

Было установлено, что пропафенон 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 пропafenон, в случае необходимости, корректировать дозу дигоксина.

Антикоагулянты непрямого действия

В исследовании у 8 здоровых добровольцев, одновременно получавших пропafenон 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 пропafenон 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 пропafenона и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (таких как флуоксетин или пароксетин) может происходить повышение концентрации пропafenона в плазме крови. Совместное применение пропafenона и флуоксетина у «быстрых метаболизаторов» повышает C_{max} (максимальную концентрацию в плазме крови) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) S-пропafenона на 39 % и 50 %, а R-пропafenона на 71 % и 50 % соответственно. Таким образом, желаемый терапевтический эффект может быть достигнут при применении пропafenона в меньших дозах. У «медленных метаболизаторов» при одновременном применении пропafenона с флувоксамином может потребоваться снижение дозы пропafenона.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Соответствующих и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Применение препарата Пропанорм во время беременности возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Пропafenон проникает через плацентарный барьер. Концентрация действующего вещества в пуповине составляет около 30 % от концентрации в крови матери.

Было установлено, что пропafenон 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 пропafenона с грудным молоком не проводилось. Однако имеются ограниченные данные о том, что пропafenон может выделяться с грудным молоком. Пропafenон 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 реакции пациента и способность управлять транспортом и работать с механизмами, поэтому в период применения препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Внутри каждой группы по частоте встречаемости нежелательные реакции расположены в порядке снижения степени серьезности, в случае если таковую возможно было оценить.

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Нечасто
	Агранулоцитоз	Частота неизвестна
	Лейкопения	
	Гранулоцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности ¹	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Нечасто
Психические нарушения	Тревога	Часто
	Нарушения сна	Нечасто
	«Кошмарные» сновидения	
	Спутанность сознания	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение ²	Очень часто
	Головная боль	Часто
	Нарушение вкуса	
	Обморок	Нечасто
	Атаксия	
	Парестезия	
	Судороги	Частота неизвестна
	Экстрапирамидные расстройства	
	Беспокойство	
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения	Часто

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Нарушение сердечной проводимости ³ Ощущение сердцебиения	Очень часто
	Синусовая брадикардия Брадикардия Тахикардия Трепетание предсердий	Часто
	Желудочковая тахикардия Аритмия ⁴	Нечасто
	Фибрилляция желудочков Сердечная недостаточность ⁵ Снижение частоты сердечных сокращений	Частота неизвестна
	Снижение артериального давления	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатическая гипотензия	Частота неизвестна
	Одышка	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе Рвота Тошнота Диарея Запор Сухость слизистой оболочки полости рта	Часто
	Вздутие живота Метеоризм	Нечасто
	Позывы на рвоту Желудочно-кишечные расстройства	Частота неизвестна
	Нарушения функции печени ⁶	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатоцеллюлярные нарушения Холестаз Гепатит Желтуха	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Крапивница Кожный зуд Кожная сыпь Эритема	Нечасто
	Острый генерализованный экзантематозный пустулез	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Волчаночноподобный синдром	Частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто
	Снижение количества сперматозоидов ⁷	Частота неизвестна

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в грудной клетке Слабость Повышенная утомляемость Лихорадка	Часто

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 Применение пропафенона может быть связано 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 летального исхода.

⁵ Возможно ухудшение течения сердечной недостаточности.

⁶ В том числе изменения «печеночных проб»: повышение активности аспаратаминотрансферазы (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

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Со стороны миокарда

Последствия передозировки пропafenона для миокарда проявляются нарушениями генерации и проведения импульсов, такими как удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, подавление автоматизма синусового узла, АВ-блокада, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков и остановка сердца. Снижение сократимости (отрицательный инотропный эффект) может привести к выраженному снижению артериального давления, которое в тяжелых случаях может вызвать кардиогенный шок.

Экстракардиальные признаки и симптомы

При передозировке были описаны метаболический ацидоз, головная боль, головокружение, нечеткость зрения, парестезия, тремор, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта и судороги. Также сообщалось о случае летального исхода.

В случаях тяжелого отравления возможны клонико-тонические судороги, парестезия, сонливость, кома и остановка дыхания.

Лечение

Попытки выведения препарата из организма посредством гемоперфузии мало эффективны. В связи с большим объемом распределения и высокой степенью связывания с белками плазмы крови (>95 %) 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 мероприятиями являются дефибрилляция, а также инфузии дофамина. Судороги купируют внутривенным введением диазепама.

Могут потребоваться общие поддерживающие мероприятия, такие как подключение к аппарату искусственного дыхания и непрямой массаж сердца. При необходимости возможна установка временного электрокардиостимулятора для контроля сердечного ритма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний сердца. Антиаритмические препараты, классы I и III. Антиаритмические препараты, класс IC
Код АТХ: C01BC03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Пропafenон 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). Пропafenон также обладает прямым мембраностабилизирующим действием, слабо выраженной бета-адреноблокирующей активностью и местноанестезирующим действием, примерно равным эффекту прокаина. Кроме того, пропafenон 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, 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 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 Пропанорм 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.

Н-депропилпропафенон (норпропафенон) проявляет более слабую активность в отношении натриевых каналов, но обладает сопоставимым сродством 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 с помощью изофермента 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 значимо не изменяла биодоступность.

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

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 до 10 часов (так называемые «быстрые метаболизаторы»). У таких пациентов пропафенон метаболизируется до двух активных метаболитов: 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 (так называемые «медленные метаболизаторы»). Расчетный период полувыведения составляет от 2 до 10 часов у «быстрых метаболизаторов» и от 10 до 32 у «медленных метаболизаторов». Клиренс пропафенона составляет от 0,67 до 0,81 л/ч/кг.

Поскольку равновесное состояние фармакокинетических параметров достигается через 3–4 дня приема препарата, то режим дозирования пропафенона одинаков для всех пациентов независимо от скорости метаболизма («быстрые» или «медленные» метаболизаторы).

Линейность/нелинейность

У «быстрых метаболизаторов» путь насыщаемого гидроксилирования (с помощью изофермента CYP2D6) обеспечивает нелинейную фармакокинетику пропафенона, а у «медленных метаболизаторов» – линейную.

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 сходным, однако содержание глюкуронидов пропафенона было в два раза выше.

Нарушение функции печени

Биодоступность и период полувыведения пропафенона при приеме внутрь повышаются у пациентов с нарушением функции печени. Необходима корректировка дозы препарата при нарушениях функции печени.

Нарушение функции почек

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая гранулированная

Крахмал кукурузный

Натрия кроскармеллоза

Коповидон

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Оболочка

Симетикона эмульсия водная, 23 %

Опадрай белый 02F28310, содержащий:

Гипромеллоза 5

Титана диоксид

Макрогол 6000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в упаковке ячейковой контурной из ПВХ пленки и алюминиевой фольги.

5 упаковок ячейковых контурных вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

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

Особых требований нет.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Чешская Республика

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.,

Телчска 377/1, Михле, 140 00 Прага 4.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ПРО.МЕД.ЦС»

115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1, этаж 4, помещение 4

Тел.: +7 (495) 664-44-11, +7 (929) 546-90-29

Эл. почта: info@promedcs.ru

Республика Беларусь

ООО «MED-INTERPLAST» (Республика Польша), Представительство в Республике Беларусь

223060, Минская область, Минский район,

Новодворский с/с, р-н д. Большое Стиклево, 40/2-61
Тел.: +375 17 227 10 00
Эл. почта: a.sharets@med-interplast.com

Республика Казахстан

ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ.»

г. Алматы, район Наурызбайский, Микрорайон Рахат, ул. Асанбай Аскаров, д.21/1, н.п.1а

Тел.: 8(727)260-89-36

Эл. почта: sekretar@prommedic.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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