

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

Пропанорм (Propanorm), 3,5 мг/мл, раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: пропафенона гидрохлорид.

Каждый мл раствора содержит 3,5 мг пропафенона гидрохлорида.

Каждая ампула содержит 35 мг пропафенона гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная бесцветная жидкость.

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

Купирование пароксизмов:

- фибрилляции предсердий;
- трепетания предсердий;
- наджелудочковых тахикардий (в том числе, при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW));
- желудочковых тахикардий (при сохраненной сократительной функции левого желудочка).

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Рекомендуется начинать лечение в условиях стационара, предварительно отменив все антиаритмические средства, под контролем артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиограммы (ЭКГ) (оценки ширины комплекса QRS, интервала QT и интервала PQ).

У пожилых пациентов с массой тела менее 70 кг применение препарата начинают с более низких доз, постепенно увеличивая дозу.

Режим дозирования устанавливается индивидуально и корректируется врачом.

Внутривенные инъекции: дозу препарата из расчета 1,5–2,0 мг/кг вводят медленно, в течение 10 минут. При отсутствии терапевтического эффекта данную дозу можно ввести повторно через 90–120 минут.

Если на фоне введения отмечено расширение комплекса QRS или удлинение интервала QT более чем на 20 % по сравнению с исходными значениями, или удлинение интервала PQ более чем на 50 %, введение препарата необходимо немедленно прекратить.

Кратковременные внутривенные инфузии: препарат вводят в дозе 0,5–2,0 мг/кг со скоростью 0,5–1,0 мг/мин в течение 1–3 часов. При необходимости инфузию повторяют через 1–2 часа.

Продолжительные внутривенные инфузии: максимальная суточная доза составляет 560 мг (эквивалент 160 мл препарата Пропанорм, раствор для внутривенного введения).

Продолжительные инфузии назначают внутривенно капельно через 3–5 минут после внутривенного введения. При тяжелой аритмии применяют кратковременные или продолжительные инфузии пропафенона в 5 % растворе глюкозы или фруктозы.

Если на фоне внутривенной инфузии будет зарегистрировано расширение комплекса QRS на 25 % и более, значительное изменение ЧСС или удлинение интервала QT более чем на 20 % по сравнению с исходными значениями, либо удлинение интервала PQ более чем на 50 %, инфузию препарата необходимо немедленно прекратить!

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов, пациентов со значительными нарушениями сократительной функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка менее 35 %) или у пожилых пациентов с органическими поражениями миокарда, лечение следует начинать постепенно, с крайней осторожностью, незначительно увеличивая дозы препарата в процессе титрования. Любое увеличение дозы препарата Пропанорм у таких пациентов следует осуществлять не ранее, чем через 5–8 дней применения препарата в более низкой дозе.

Пациенты с нарушением функции печени и/или почек

У пациентов с нарушениями функции печени и/или почек может произойти кумуляция активного вещества в организме даже при применении обычных терапевтических доз. У таких пациентов могут применяться титрационные дозы пропafenона, но при тщательном контроле ЭКГ и концентраций пропafenона в плазме крови.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Пропанорм у детей в возрасте до 18 лет не установлены (см. раздел 4.3). Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат применяется только парентерально: внутривенно струйно или в виде инфузий.

Для приготовления инфузионного раствора необходимо использовать исключительно раствор 5 % глюкозы или фруктозы. ***Нельзя смешивать с 0,9 % раствором натрия хлорида*** ввиду возможного образования осадка!

Приготовленный раствор должен быть использован немедленно (условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к пропafenону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- синдром Бругада (см. раздел 4.4);
- выраженные нарушения водно-электролитного баланса (например, нарушения метаболизма калия);
- тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3 месяцев;
- значительные органические изменения миокарда, такие как:
 - тяжелая рефрактерная хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35 %;
 - кардиогенный шок, за исключением аритмического шока;
 - тяжелая брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин) и тяжелая артериальная гипотензия;
 - синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, нарушение внутрипредсердной проводимости, атриовентрикулярная блокада II степени и выше, блокада ножек пучка Гиса или дистальная блокада при условии отсутствия электрокардиостимулятора;
- миастения гравис;

- одновременное применение ритонавира;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Пропанорм у пациентов со следующими заболеваниями: нарушение функции печени и/или почек; гипо- и гиперкалиемия; обструктивные заболевания легких, такие как бронхиальная астма и ХОБЛ; брадикардия, артериальная гипотензия; применение у пациентов с электрокардиостимулятором/кардиовертером-дефибриллятором; пожилой возраст; беременность и период грудного вскармливания; органические поражения миокарда; одновременное применение с другими антиаритмическими препаратами, препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ, дигоксином, бета-адреноблокаторами; одновременное применение с ингибиторами и индукторами изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4.

Проаритмогенное действие

Пропафенона 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.

Учитывая вероятное проаритмогенное воздействие препарата, лечение препаратом Пропанорм рекомендуется проводить только по назначению и под контролем врача.

В течение курса лечения, особенно в начале терапии – необходимо проводить ЭКГ-мониторирование и клиническое обследование для раннего выявления побочного действия, оценки эффективности препарата и целесообразности продолжения терапии. 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 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 АД) 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 препарата Пропанорм может выявить бессимптомное течение синдрома Бругада и вызвать бругадоподобные изменения на ЭКГ. Поэтому после начала терапии препаратом следует провести электрокардиологическое обследование, чтобы исключить синдром Бругада и бругадоподобные изменения на ЭКГ.

У пациентов с верифицированным синдромом Бругада применение препарата Пропанорм противопоказано (см. раздел 4.3).

Наджелудочковые нарушения ритма сердца

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

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

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

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

Желудочковые нарушения ритма сердца

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

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

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

Нарушения проводимости сердца

Пропafenон 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 внутрисердечному 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

Пропafenон 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 возникнуть серьезные побочные эффекты.

Инфаркт миокарда

Эффективность и безопасность применения пропafenона у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда изучены недостаточно, в связи с чем применение препарата Пропанорм у таких пациентов противопоказано (см. раздел 4.3).

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

Влияние на порог кардиостимуляции

Препарат 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

Пропанорм, 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 ХОБЛ. При тяжелых обструктивных заболеваниях легких применение препарата Пропанорм противопоказано (см. раздел 4.3).

Нарушения функции печени

Пропафенон активно метаболизируется в печени. При тяжелых нарушениях функции печени биодоступность пропафенона увеличивается 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 кумуляции пропафенона гидрохлорида.

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 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 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

Пропанорм может ухудшить состояние пациента с миастенией гравис, в связи с чем применение препарата Пропанорм у таких пациентов противопоказано (см. раздел 4.3).

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 здоровых добровольцев. Было продемонстрировано снижение объема эякулята и снижение количества сперматозоидов.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и содержание тестостерона в крови также были незначительно снижены. Оба показателя оставались в пределах нормального референтного диапазона лаборатории. Снижение сперматогенеза также наблюдалось в экспериментах на животных. Клиническое значение этих результатов остается неопределенным.

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 с другими антиаритмическими препаратами или препаратами, удлиняющими интервал QT, не изучалось подробно. В случае одновременного применения пропафенона с антиаритмическими средствами или препаратами, удлиняющими интервал QT (в т.ч. фенотиазины, цизаприд, бепридил, трициклические антидепрессанты и макролиды для приема внутрь), необходимо тщательное наблюдение за пациентом и, в зависимости от терапевтического ответа, может потребоваться изменение дозы каждого препарата.

Лекарственные препараты, угнетающие костномозговое кроветворение, увеличивают риск миелосупрессии.

Амиодарон

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

Лидокаин

Существенного влияния на фармакокинетику пропафенона и 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 пропафенона может наблюдаться при одновременном применении с местными анестетиками (например, при имплантации электрокардиостимулятора, при хирургических вмешательствах или в стоматологии) или с другими лекарственными препаратами, которые урежают ЧСС и/или снижают сократимость миокарда (например, β -адреноблокаторами, трициклическими антидепрессантами).

Фармакокинетические взаимодействия

Ингибиторы изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4

Уровень пропафенона в плазме крови могут увеличивать препараты, которые ингибируют изоферменты CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4. Например, кетоконазол, циметидин, хинидин, эритромицин и грейпфрутовый сок повышают его концентрацию в плазме крови на 20 %. В случае необходимости дозу лекарственного препарата следует корректировать.

Совместное применение ритонавира с пропафеноном противопоказано из-за риска повышения концентрации препаратов в плазме крови.

Субстраты изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4

Одновременное введение пропафенона с препаратами, метаболизирующимися 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

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

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

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

Хинидин

Хинидин в небольших дозах полностью ингибирует гидроксилирование пропafenона с помощью изофермента CYP2D6. Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Пропанорм с хинидином.

Бета-адреноблокаторы

В клиническом исследовании у здоровых добровольцев было установлено, что одновременный прием пропafenона гидрохлорида и пропранолола приводит к существенному (113 %) увеличению равновесной концентрации в плазме крови и периода полувыведения ($T_{1/2}$) пропранолола без изменения концентрации пропafenона в плазме относительно контрольных значений. Аналогичные изменения были описаны при одновременном применении пропafenона с метопрололом.

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

В клинических испытаниях пациентов, которые получали одновременно пропafenона гидрохлорид и бета-адреноблокаторы, не отмечалась повышенная частота побочных эффектов.

Дигоксин

Одновременное применение пропafenона с дигоксином приводит к повышению концентрации дигоксина в плазме крови. Необходимо контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови пациентов, получающих пропafenон и в случае необходимости дозу дигоксина необходимо корректировать.

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 на 25 %.

Необходимо контролировать состояние свертывающей системы крови (протромбиновое время) у пациентов, одновременно получающих непрямые коагулянты (фенпрокумон, варфарин), поскольку пропafenон может усилить фармакологическое действие этих препаратов и вызвать удлинение протромбинового времени. В случае выявления симптомов передозировки, дозы этих лекарственных препаратов следует уменьшить.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

При одновременном применении пропafenона и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как флуоксетин и пароксетин, может повышаться максимальная концентрация пропafenона в плазме крови. Одновременное применение

пропафенона и флуоксетина у пациентов с «быстрым метаболизмом» повышает максимальную концентрацию (C_{max}) и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») S-пропафенона на 39 % и 50 %, а R-пропафенона – на 71 % и 50 %, соответственно. При одновременном применении пропафенона с пароксетином происходит повышение концентрации пропафенона в плазме крови. Таким образом, необходимый терапевтический эффект может быть достигнут при применении пропафенона в меньших дозах. У «медленных метаболизаторов» при одновременном применении пропафенона с флувоксамином может потребоваться снижение дозы пропафенона.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Во время беременности Пропанорм следует применять только в тех случаях, 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.

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 три раза выше максимальной рекомендуемой дозы у человека (МРДЧ) в пересчете на мг/м² площади поверхности тела) и 600 мг/кг/сутки (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/сутки (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

Пропафенон выделяется в грудное молоко, поэтому в случае необходимости применения препарата в период лактации, пропафенон следует применять с осторожностью.

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

Нечеткость зрения, головокружение, повышенная утомляемость и постуральная артериальная гипотензия могут повлиять на скорость реакций и способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, поэтому в период лечения необходимо воздерживаться от данных видов деятельности и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции приведены ниже в соответствии с системно-органной классификацией и с указанием частоты их возникновения. Частота возникновения нежелательных реакций классифицирована следующим образом: 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).

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Нечасто
	Агранулоцитоз, лейкопения, гранулоцитопения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (могут проявляться в виде холестаза, дискразии крови и кожной сыпи)	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Нечасто
Психические нарушения	Тревога, нарушения сна	Часто
	«Кошмарные сновидения»	Нечасто
	Спутанность сознания	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение (за исключением вертиго)	Очень часто
	Головная боль, нарушения вкуса	Часто
	Обморок, атаксия, парестезия	Нечасто
	Судороги, экстрапирамидные симптомы, беспокойство	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Нарушение сердечной проводимости (включая SA блокаду, AV блокаду, нарушения внутрижелудочковой проводимости и внутрижелудочковую блокаду), ощущение сердцебиения	Очень часто
	Синусовая брадикардия, брадикардия, тахикардия, трепетание предсердий	Часто
	Желудочковая тахикардия, аритмия (проаритмические эффекты, которые проявляются в виде учащения пульса (тахикардия) или фибрилляции желудочков. Некоторые из этих аритмий могут быть жизнеугрожающими и могут потребовать проведения реанимационных мероприятий для предотвращения потенциального летального исхода)	Нечасто
	Фибрилляция желудочков, ухудшение течения хронической сердечной недостаточности,	Частота неизвестна

	снижение частоты сердечных сокращений	
Нарушения со стороны сосудов	Снижение артериального давления	Нечасто
	Ортостатическая гипотензия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто
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 со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушения функции печени, в том числе изменения «печеночных проб», т.е. повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы	Часто
	Гепатоцеллюлярные нарушения, холестаз, гепатит, желтуха	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Эритема, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница	Нечасто
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 (возвращаются к норме после прекращения применения пропафенона)	Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в грудной клетке, слабость, повышенная утомляемость, лихорадка	Часто

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. 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

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, AV-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: 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 случае тяжелого отравления возможны клонико-тонические судороги, парестезия, сонливость, кома и остановка дыхания.

Лечение

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, инфузии дофамина, внутривенное введение диазепама (при судорогах).

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. Поскольку пропafenон имеет большой объем распределения и высокую степень связывания с белками плазмы крови (более 95 %), то гемодиализ и гемоперфузия для выведения препарата не эффективны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний сердца; антиаритмические средства, классы I и III; антиаритмические средства, класс IC.

Код АТХ: C01BC03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Пропafenон – это антиаритмический препарат, обладающий мембраностабилизирующими свойствами, свойствами блокатора натриевых каналов (класс IC) и слабо выраженной β -адреноблокирующей активностью (класс II). Антиаритмический эффект основывается на местноанестезирующем и прямом мембраностабилизирующем действии на кардиомиоциты, а также на блокаде β -адренорецепторов и кальциевых каналов.

Пропафенон, 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 синоатриальному (SA) узлу и предсердиям. Не влияет или незначительно увеличивает скорректированное время восстановления функции синусового узла при программируемой электрической стимуляции. При применении пропафенона может происходить удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS, а также удлинение 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 дромоторпный эффект). Рефрактерный период в предсердии, атриовентрикулярном узле и желудочках удлиняется. Повышается порог стимуляции желудочков. Пропафенон также удлиняет рефрактерный период в дополнительных проводящих путях у пациентов с синдромом WPW.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика имеет значительную индивидуальную вариабельность, что обусловлено, главным образом, эффектом «первичного прохождения» через печень, а также ее нелинейностью при экстенсивном метаболизме. При внутривенном введении максимальная концентрация пропафенона в плазме крови достигается в течение первой минуты. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры низкая.

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 (печень, легкие и др.) – 85–97 %. Степень связывания пропафенона с белками плазмы крови зависит от концентрации и снижается с 97,3 % при введении дозы 0,25 нг/мл до 91,3 % при введении дозы 100 нг/мл.

Биотрансформация

Пропафенон подвергается значительной и насыщаемой пресистемной биотрансформации с помощью изофермента CYP2D6 (эффект «первичного прохождения» через печень).

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. 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 от 10 до 32 часов.

Поскольку равновесное состояние фармакокинетических параметров достигается через 3–4 дня после приема препарата у всех пациентов, рекомендуемые дозы одинаковы для всех пациентов, независимо от скорости метаболизма.

Элиминация

Клиренс пропафенона составляет от 0,67 до 0,81 л/ч/кг. Пропафенон выводится почками – 38 % в виде метаболитов (менее 1 % в неизмененном виде), через кишечник с желчью – 53 % (в виде глюкуронидов и сульфатов метаболитов и активного вещества). При печеночной недостаточности выведение снижается.

Линейность (нелинейность)

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

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.

Почечная недостаточность

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 пропафенон следует применять с осторожностью.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени увеличивается $T_{1/2}$. При нарушениях функции печени необходима корректировка дозы пропафенона.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Декстрозы (глюкозы) моногидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность препарата Пропанорм после разведения в 5 % растворе глюкозы сохраняется при 25 °С в течение 72 часов. Однако с микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. Если раствор не используется немедленно, в этом случае рекомендуется использовать препарат не позднее 24 часов при температурных условиях его хранения – 2–8 °С, и только в том случае, если разведение раствора было проведено при соблюдении контролируемых асептических условий.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не требует специальных условий хранения.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл в ампулах нейтрального стекла (тип I) с точкой разлома, соответствующих ISO 9187 и Ph. Eur. Допускается на головке ампулы наличие одного или нескольких цветных колец разлома.

5 ампул в упаковке ячейковой контурной из пленки ПВХ.

2 упаковки ячейковые контурные вместе с инструкцией по медицинскому применению 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.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Чешская Республика

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска 377/1, Михле, 140 00 Прага 4, Чешская Республика

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой 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/>