

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства
ПРОПАФЕНОН

Торговое название: Пропафенон.

Международное непатентованное наименование: Propafenone.

Форма выпуска: таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета.

Состав: одна таблетка содержит: *действующего вещества:* пропафенона гидрохлорида – 150 мг; *вспомогательные вещества:* гипромеллоза 2910, кроскармеллоза натрия, крахмал кукурузный, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), опадрай II (в т. ч. гипромеллоза, лактозы моногидрат, макрогол 4000, окрашивающий пигмент белого цвета (содержит титана диоксид E 171)).

Фармакотерапевтическая группа: антиаритмическое средство, класс IC.

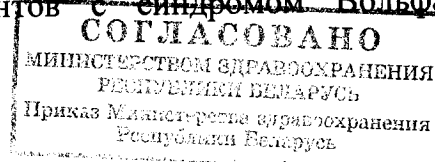
Код АТХ: C01BC03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Пропафенон обладает мембраностабилизирующими свойствами, свойствами блокатора натриевых каналов (класс IC) и слабо выраженной бета-адреноблокирующей активностью (класс II).

Он замедляет нарастание потенциала действия, вследствие чего снижается скорость проведения импульса (отрицательный дромотропный эффект). Рефрактерный период в предсердии, атриовентрикулярном (AV) узле и желудочках удлиняется. Пропафенон удлиняет также рефрактерный период в дополнительных проводящих путях у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.



Фармакокинетика

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

Всасывание

Максимальная концентрация (C_{\max}) пропафенона в плазме крови создается в интервале от 2 ч до 3 ч 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 зависит от дозы и лекарственной формы. Хотя прием пищи вызывает увеличение биодоступности и C_{\max} в плазме крови в исследовании приема однократной дозы, длительное применение пропафенона с пищей у здоровых добровольцев не приводит к значимому изменению биодоступности.

Распределение

Пропафенон быстро распределяется в организме. Объем распределения в равновесном состоянии составляет от 1,9 л/кг до 3,0 л/кг. Степень связывания пропафенона с белками плазмы крови зависит от концентрации и снижается с 97,3 % при концентрации 0,25 нг/мл до 91,3 % при 100 нг/мл.

Метаболизм и выведение

Существует два генетически обусловленных пути метаболизма пропафенона. Более чем у 90 % пациентов лекарственное средство быстро и значительно метаболизируется, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 2 ч до 10 ч (так называемые «быстрые метаболизаторы»). У таких пациентов пропафенон метаболизируется с образованием 2 активных метаболитов —

5- гидроксипропафенона 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»). При этом типе метаболизма $T_{1/2}$ составляет от 10 ч до 32 ч. Клиренс пропафенона составляет от 0,67 л/ч/кг до 0,81 л/ч/кг. Поскольку равновесное состояние фармакокинетических параметров или показателей достигается через 3–4 дня после приема лекарственного средства у всех пациентов, то режимы дозирования пропафенона одинаковы для всех пациентов независимо от скорости метаболизма («быстрые» или «медленные» метаболизаторы).

Линейность/нелинейность

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

Межиндивидуальная/внутрииндивидуальная вариабельность

Фармакокинетика пропафенона имеет значительную индивидуальную вариабельность, что обусловлено, главным образом, эффектом «первичного прохождения» через печень, а также нелинейностью фармакокинетики при значительном метаболизме. Вариабельность концентрации пропафенона в крови требует осторожного титрования дозы и наблюдения за клиническими и электрокардиографическими признаками действия лекарственного средства. Терапевтические концентрации в плазме крови составляют от 100 до 1500 нг/мл.

Беременность/грудное вскармливание

Было показано, что пропафенона гидрохлорид у человека проникает через плацентарный барьер, а также выводится с грудным молоком. Влияние на плод: описан случай, в котором концентрация пропафенона гидрохлорида в пуповинной крови составляла около 30 % от концентрации в материнской крови. Экскреция через грудное молоко: описан случай, в котором концен-

трация пропafenона гидрохлорида в грудном молоке составляла от 4 до 9 % от концентрации в материнской крови.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек содержание пропafenона сильно варьировало и существенно не отличалось от такового у здоровых пациентов молодого возраста. Содержание 5-гидроксипропafenона было примерно сходным, однако содержание глюкуронидов пропafenона было в два раза выше.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек содержание пропafenона и 5-гидроксипропafenона было сходным по сравнению со здоровыми добровольцами, однако наблюдалась кумуляция метаболитов глюкуронида. При нарушении функции почек пропafenон следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени

Биодоступность и $T_{1/2}$ при приеме внутрь повышаются у пациентов с нарушением функции печени. Необходима корректировка дозы пропafenона при нарушениях функции печени.

Показания к применению

- пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, в том числе AV-узловая тахикардия, наджелудочковая тахикардия у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и/или пароксизмальной фибрилляцией предсердий;
- тяжелая пароксизмальная желудочковая тахикардия, угрожающая жизни.

Противопоказания

- известная повышенная чувствительность к пропafenону или любому другому компоненту лекарственного средства;
- синдром Бругада (см. раздел «Особые указания»);
- инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3 месяцев;



- значительные органические изменения миокарда, такие как: рефрактерная хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35 %; кардиогенный шок, за исключением аритмического шока; выраженная брадикардия; синдром слабости синусового узла, нарушения внутрисердечной проводимости, АВ-блокада, блокада ножек пучка Гиса или дистальная блокада (у больных без электрокардиостимулятора); выраженная артериальная гипотензия;

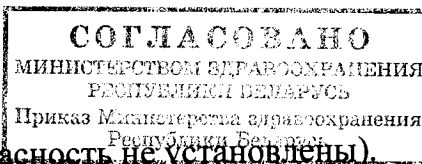
- выраженные нарушения водно-электролитного баланса (например, нарушения метаболизма калия);

- тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);

- одновременное применение ритонавира;

- миастения гравис;

- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).



С осторожностью

Нарушение функции печени и/или почек, пароксизмальная мерцательная аритмия (см. раздел «Особые указания»), применение у пациентов с электрокардиостимулятором, пожилой возраст, органические изменения миокарда (см. раздел «Способ применения и дозы»), беременность и период грудного вскармливания, обструктивные заболевания дыхательных путей, в т. ч. бронхиальная астма.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Из-за горького вкуса и местного анестезирующего действия лекарственное средство следует проглатывать целиком, не разжёвывая и запивая жидкостью (водой). Продолжительность лечения определяется лечащим врачом.

Дозу лекарственного средства следует подбирать индивидуально в зависимости от ответной реакции пациента и полученного эффекта.

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

У пациентов со значительно расширенными комплексами QRS и AV-блокадой рекомендуется снизить дозу.

Во время лечения необходим регулярный контроль ЭКГ. В случае изменения параметров ЭКГ, таких как, расширение комплекса QRS или удлинение интервала QT более чем на 25 %, или интервала PQ более чем на 50 %, или удлинение интервала QT более 500 мс, или увеличение количества или степени тяжести пароксизмов аритмии, необходимо внесение изменений в схему лечения.

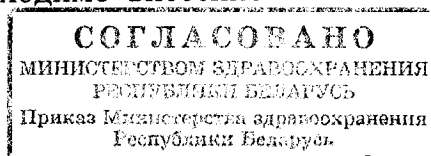
Взрослые.

При массе тела пациента 70 кг и более начальная доза – 150 мг 3 раза в сутки (в стационаре под контролем ЭКГ и АД). Доза может быть увеличена с интервалами, по крайней мере, 3–4 суток, до 300 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки, а при необходимости – до максимальной дозы 300 мг 3 раза в сутки.

При массе тела пациента менее 70 кг лечение следует начинать с более низких доз лекарственного средства. Не следует начинать увеличение дозы, если длительность применения лекарственного средства составляет менее 3–4 дней.

Пациенты пожилого возраста

Не было выявлено различий в эффективности и безопасности применения лекарственного средства у пациентов пожилого возраста и пациентов более молодого возраста. Однако нельзя исключать отдельные реакции повышенной чувствительности к пропafenону или любому другому компоненту лекарственного средства, поэтому терапия лекарственным средством должна проводиться под тщательным контролем врача. Также поступают и при проведении поддерживающей терапии. Не следует начинать увеличение дозы, если длительность применения лекарственного средства составляет менее 5–8 дней.



Нарушение функции почек и/или печени

Пациентам с нарушением функции почек и/или печени из-за возможной кумуляции лекарственного средства необходимо титрование дозы под тщательным клиническим контролем и контролем ЭКГ.

Особые указания

Лечение следует начинать в условиях стационара, поскольку повышен риск аритмогенного действия, связанного с применением лекарственного средства. Рекомендуется, чтобы предшествующая антиаритмическая терапия была прекращена до начала лечения в сроки, равные 2–5 периодам полувыведения этих лекарственных средств. Каждый пациент, который получает Пропафенон, должен проходить электрокардиографическое и клиническое обследование до начала терапии и в период ее проведения для раннего выявления побочного действия, оценки эффективности лекарственного средства и необходимости продолжения терапии.

Прием Пропафенона может выявить бессимптомное течение синдрома Бругада и вызвать бругадоподобные изменения на ЭКГ. Поэтому после начала терапии лекарственным средством следует провести электрокардиографическое обследование, чтобы исключить наличие синдрома Бругада и бругадоподобных изменений на ЭКГ.

Электрокардиостимуляторы необходимо проверять и, при необходимости, перепрограммировать, поскольку лекарственное средство может повлиять на порог чувствительности и частотный порог искусственных водителей ритма.

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

Как и при применении других антиаритмических средств класса IC, у пациентов со значительными органическими изменениями миокарда при приеме лекарственного средства могут возникать серьезные побочные эффекты (см. раздел «Противопоказания»).

В связи с содержанием лактозы лекарственное средство не следует назначать пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Соответствующих и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Лекарственное средство может быть назначено при беременности только по жизненным показаниям, в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Пропафенон проникает через плацентарный барьер. Концентрация пропафенона в пуповине составляет примерно 30 % от концентрации в крови матери.

Период грудного вскармливания

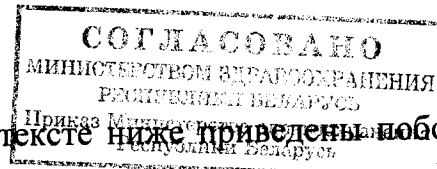
Исследований выделения пропафенона с грудным молоком не проводилось. Однако имеются ограниченные данные о том, что пропафенон может выделяться с грудным молоком. Лекарственное средство может быть назначено в период грудного вскармливания только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка, во время лечения следует соблюдать осторожность.

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 применения лекарственного средства следует воздерживаться от управления транспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Побочное действие

Наиболее распространенными побочными эффектами при применении лекарственного средства являются головокружение, нарушение сердечной



проводимости и ощущение сердцебиения. В тексте ниже приведены побочные эффекты, зарегистрированные в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении лекарственного средства. Все реакции, расцененные как имеющие, по меньшей мере, возможную связь с применением лекарственного средства, представлены по системам органов и частоте встречаемости: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), частота не известна (не могут быть оценены по доступным данным).

Внутри каждой группы побочные эффекты расположены в порядке снижения степени серьезности, в случае если таковая поддавалась оценке.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто: тромбоцитопения; частота неизвестна: агранулоцитоз, лейкопения, гранулоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна: реакции гиперчувствительности (могут проявляться в виде холестаза, дискразии крови, кожной сыпи).

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

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

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

Нарушения со стороны органа зрения: часто: нечеткость зрения.

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

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто: нарушение сердечной проводимости (в т. ч. синоатриальная блокада, AV-блокада или внутрижелудочковая блокада), ощущение сердцебиения; часто:

синусовая брадикардия, брадикардия, тахикардия, трепетание предсердий; нечасто: желудочковая тахикардия, аритмия¹, выраженное снижение АД; частота неизвестна: фибрилляция желудочков, сердечная недостаточность (в том числе возможно ухудшение течения сердечной недостаточности), снижение частоты сердечных сокращений, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: боль в животе, рвота, тошнота, диарея, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; нечасто: вздутие живота, метеоризм; частота неизвестна: позывы на рвоту, желудочно-кишечные заболевания.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто: нарушения функции печени²; частота неизвестна: гепатоцеллюлярные нарушения, холестаза, гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто: крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, эритема.

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

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто: эректильная дисфункция; частота неизвестна: обратимое снижение количества сперматозоидов³.

Общие расстройства: часто: боль в грудной клетке, слабость, повышенная утомляемость, лихорадка.

Сообщение о нежелательных реакциях

¹ Прием лекарственного средства 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.

² В том числе изменения «печеночных проб»: повышение активности АЛТ (аланинаминотрансферазы), АСТ (аспартатаминотрансферазы), гаммаглутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы.

³ Возвращается к норме после отмены лекарственного средства.

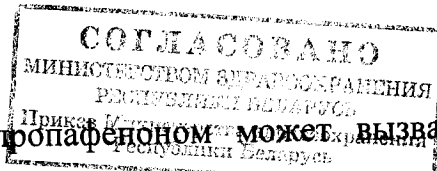
Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях, включая случаи неэффективности лекарственного средства, через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», e-mail: rcpl@rceth.by.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

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

Одновременное применение Пропафенона с лекарственными средствами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP2D6 (например, венлафаксином), может вызывать повышение концентрации этих лекарственных средств в плазме крови. Повышение концентрации пропранолола, метопролола, дезипрамина, циклоспорина, теофиллина и дигоксина в плазме крови также может наблюдаться при одновременном приеме с пропафеноном. При необходимости, в случае выявления симптомов передозировки, дозы этих лекарственных средств следует уменьшать.

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



Сочетанная терапия амиодароном и пропafenоном может вызвать нарушение проводимости и реполяризации, а также сопровождаться проаритмогенным эффектом. В этом случае может потребоваться корректировка дозы обоих лекарственных средств. Хотя изменений фармакокинетики пропafenона и лидокаина не отмечалось при их совместном применении, сообщалось о повышенном риске развития побочных эффектов лидокаина со стороны центральной нервной системы.

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

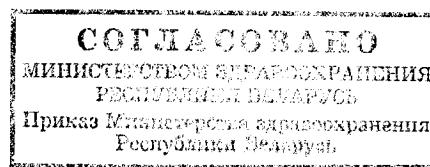
Одновременное применение пропafenона и рифампицина может снизить концентрацию пропafenона в плазме крови и, как следствие, снизить его антиаритмическую активность. Необходимо контролировать состояние свертывающей системы крови у пациентов, одновременно получающих непрямые антикоагулянты (фенпрокумон, варфарин), поскольку пропafenон может усилить фармакологическое действие этих лекарственных средств и вызвать удлинение протромбинового времени.

При необходимости, в случае выявления симптомов передозировки, дозы этих лекарственных средств следует уменьшать. 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.

Совместное применение ритонавира с пропафеноном противопоказано из-за риска повышения концентрации лекарственного средства в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»).

Передозировка

Со стороны миокарда



Последствия передозировки пропафенона для миокарда проявляются такими нарушениями, как удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, подавление автоматизма синусового узла, AV-блокада, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков. Снижение сократимости (отрицательный инотропный эффект) может привести к выраженному снижению артериального давления, которое в тяжелых случаях может вызвать коллапс.

Экстракардиальные симптомы: часто могут наблюдаться головная боль, головокружение, нечеткость зрения, парестезия, тремор, тошнота, запор и сухость слизистой оболочки полости рта. В очень редких случаях сообщалось о судорогах в результате передозировки. Так же сообщалось о случае летального исхода. В случаях тяжелого отравления возможны клонико-тонические судороги, парестезия, сонливость, кома и остановка дыхания.

Лечение

Попытки выведения пропафенона из организма посредством гемоперфузии малоэффективны.

Поскольку пропафенон имеет большой объем распределения и высокую степень 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 и изопротеренола. Судороги купируют внутривенным введением диазепама.

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

Упаковка

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

3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10х3, №10х6).

Условия хранения

В защищённом от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Лекарственное средство не применять после окончания срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева 64, тел/факс + 375(177)735612, 731156.

