

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Пропанорм[®] (Propanorm[®])

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Пропанорм[®] (Propanorm[®])

Международное непатентованное наименование: пропafenон

Химическое наименование: 1-[2-[(2RS)-2-гидрокси-3-(пропиламино)пропокси]фенил]-3-фенилпропан-1-он гидрохлорид

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав на 1 миллилитр

Активное вещество

пропafenона гидрохлорид 3,50 мг

Вспомогательные вещества

декстрозы (глюкозы) моногидрат 48,50 мг

вода для инъекций до 1,00 мл

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость

Фармакотерапевтическая группа: антиаритмическое средство

Код АТХ: C01BC03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Антиаритмический эффект основывается на местноанестезирующем и прямом мембраностабилизирующем действии на кардиомиоциты, а также на блокаде β -адрено-рецепторов 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. 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 дромотропный эффект). Рефрактерный период в предсердии, атриовентрикулярном узле и желудочках удлиняется. Пропафенон также удлиняет рефрактерный период в дополнительных проводящих путях у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

Фармакокинетика

При внутривенном введении максимальная концентрация пропафенона в плазме крови достигается в течение первой минуты.

Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Объем распределения – 3-4 л/кг. Связь с белками плазмы крови и внутренних органов (печень, легкие и др.) – 85-97 %.

Пропафенон подвергается значительной и насыщаемой пресистемной биотрансформации с помощью изофермента CYP2D6 (эффект «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 2,8 до 11 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 около 17 часов.

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

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.

Фармакокинетика имеет значительную индивидуальную вариабельность, что обусловлено, главным образом, эффектом «первичного прохождения» через печень, а также ее нелинейностью при экстенсивном метаболизме.

Пропafenон выводится почками – 38 % в виде метаболитов (менее 1 % в неизменном виде), через кишечник с желчью – 53 % (в виде глюкуронидов и сульфатов метаболитов и активного вещества). При печеночной недостаточности выведение снижается.

Показания к применению

Купирование пароксизмов:

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к пропafenону и вспомогательным компонентам препарата;
- синдром Бругада;
- синдром слабости синусового узла, нарушение проведения возбуждения между предсердиями и желудочками, а также внутрижелудочкового проведения (синоатриальная, атриовентрикулярная II и III степени и внутрижелудочковые блокады) при условии отсутствия электрокардиостимулятора;
- удлинение интервала QT и одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (в т.ч. фенотиазины, цизаприд, бепридил, трициклические антидепрессанты и макролиды для приема внутрь);
- острый коронарный синдром;
- тяжелая брадикардия и тяжелая артериальная гипотензия;

- выраженные нарушения водно-электролитного баланса (например, нарушения метаболизма калия) – должны быть устранены до введения препарата;
- тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- значительные органические изменения миокарда, такие как тяжелая рефрактерная хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35 %.
- кардиогенный шок, за исключением аритмического шока;
- миастения gravis;
- одновременное применение ритонавира;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Бронхиальная астма, ХОБЛ, гипо- и гиперкалиемия, артериальная гипотензия, применение у пациентов с электрокардиостимулятором, пожилой возраст, органические поражения миокарда, печеночная и/или почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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. Пропафенон выделяется в грудное молоко, поэтому в случае необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат применяется только парентерально: внутривенно струйно или в виде инфузий. Максимальная суточная доза составляет 560 мг.

У каждого пациента, получающего препарат Пропанорм[®] внутривенно, необходимо провести ЭКГ-исследование и оценить клиническое состояние до начала терапии и в период ее проведения для раннего выявления побочного действия, оценки эффективности препарата и необходимости продолжения терапии.

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.

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 пропafenона в 5 % растворе глюкозы.

Для приготовления инфузионного раствора необходимо использовать исключительно раствор 5 % глюкозы (при смешивании с 0,9 % раствором натрия хлорида возможно образование осадка!).

Если во время инфузии будет зарегистрировано расширение комплекса QRS на 25 % и более, значительное изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) или удлинение интервала QT более чем на 20 %, введение препарата необходимо немедленно прекратить!

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.

Побочное действие

Частота встречаемости побочных эффектов (количество случаев/число наблюдений): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – нарушения проводимости, ощущение сердцебиения; часто – брадикардия, ухудшение течения сердечной недостаточности (у пациентов со сниженной сократительной функцией левого желудочка), SA блокада, AV блокада, нарушения внутрижелудочковой проводимости, желудочковые тахикардии, наджелудочковые тахикардии, при приеме в высоких дозах – выраженное снижение артериального давления, включая постуральную и ортостатическую гипотензию;

редко – проаритмии, которые проявляются в виде учащения пульса (тахикардия) или фибрилляции желудочков; частота неизвестна – ухудшение течения хронической сердечной недостаточности.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспептические расстройства, нарушение вкусовых ощущений, сухость слизистой оболочки полости рта; нечасто – заболевания печени, холестаза, желтуха, гепатит; частота неизвестна – позывы на рвоту.

Со стороны центральной нервной системы: очень часто – головокружение; часто – обморок; нечасто – тревога, спутанность сознания, головная боль, атаксия, парестезия; редко – диплопия, нечеткость зрительного восприятия; частота неизвестна – судороги, экстрапирамидные симптомы.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: редко – синдром, напоминающий системную красную волчанку.

Со стороны половых органов и молочных желез: редко – импотенция; частота неизвестна – снижение количества сперматозоидов (возвращаются к норме после прекращения применения пропифенона).

Аллергические реакции: нечасто – покраснение кожи, сыпь, зуд, крапивница.

Лабораторные исследования: нечасто – увеличение активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы), тромбоцитопения; редко – лейкопения, агранулоцитоз; частота неизвестна – гранулоцитопения.

Прочие: слабость, бронхоспазм, артралгия.

Передозировка

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

Симптомы: выраженное снижение АД, спутанность сознания, брадикардия, нарушения внутрипредсердной и внутривентрикулярной проводимости, экстрапирамидные расстройства, желудочковые тахикардии, асистолия; экстракардиальные симптомы: головная боль, головокружение, нечеткость зрения, парестезия, тремор, тошнота, в исключительных случаях – судороги; сообщалось о летальном исходе. В случае тяжелого отравления возможны клонико-тонические судороги, сонливость, кома и остановка дыхания.

Лечение: дефибрилляция, введение добутамина, диазепама (при судорогах); при необходимости – искусственная вентиляция легких и непрямой массаж сердца. Поскольку пропафенон имеет большой объем распределения и высокую степень связывания с белками плазмы крови (более 95 %), то гемодиализ и гемоперфузия для выведения препарата не эффективны.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Усиление побочного действия пропафенона может наблюдаться при одновременном применении с местными анестетиками (например, при имплантации электрокардиостимулятора, при хирургических вмешательствах, при экстирпации зубов) или с другими лекарственными препаратами, которые урежают ЧСС и/или сократимость миокарда (например, β -адреноблокаторами, трициклическими антидепрессантами).

Пропафенон повышает концентрации пропранолола, метопролола, циклоспорина, дезипрамина, теофиллина в плазме крови.

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

Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов (фенпрокумон, варфарин) за счет блокирования их метаболизма – необходим контроль протромбинового времени.

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

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 %.

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

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

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

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

Не рекомендуется одновременный прием пропafenона с препаратами, удлиняющими интервал QT (в т.ч. фенотиазины, цизаприд, бепридил, трициклические антидепрессанты и макролиды для приема внутрь).

Лекарственные препараты, угнетающие костномозговое кроветворение, увеличивают риск миелосупрессии.

Особые указания

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

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, контроль водно-электролитного баланса (особенно содержание калия) и периодически определять активность **микросомальных** ферментов печени, особенно трансаминаз.

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

При лечении пароксизмальной мерцательной аритмии может возникнуть переход от мерцания предсердий к трепетанию предсердий с проведением к желудочкам 2:1 или 1:1 с очень высокой частотой сокращения желудочков (т.е. > 180 уд./мин).

Пропанорм® может ухудшить состояние пациента с миастенией gravis.

За пациентами, проходящими долгосрочное лечение антикоагулянтами и гипогликемическими препаратами, необходимо вести тщательное как клиническое, так и лабораторное наблюдение.

У пожилых пациентов лечение следует начинать постепенно, дозу препарата титровать с особой осторожностью и увеличивать ее постепенно. То же относится и к поддерживающей терапии. Любое увеличение дозы, которое может потребоваться, следует производить только после 5-8 дней терапии.

Показания и дозу препарата особенно осторожно необходимо определять для пациентов с искусственным кардиостимулятором.

У пациентов с нарушениями функции печени и/или почек может произойти кумуляция пропафенона в организме даже при применении обычных терапевтических доз. Для таких пациентов рекомендуется снизить дозу и регулярно проводить ЭКГ-мониторирование и регулярный контроль лабораторных параметров.

Применение Пропанорма® 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.

В случае если в ходе терапии проявятся SA блокада или AV блокада II-III степени или часто повторяющаяся экстрасистолия, лечение препаратом Пропанорм® необходимо прекратить!

Следует учитывать, что при лечении желудочковых нарушений ритма препарат Пропанорм® эффективнее антиаритмических препаратов IA и IB классов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами

Нарушение зрения, головокружение, утомляемость и постуральная гипотензия могут повлиять на способность к управлению автотранспортом и механизмами, поэтому в период лечения необходимо воздержаться от данных видов деятельности.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения, 3,5 мг/мл.

По 10 мл в ампулы из нейтрального стекла I-го гидролитического класса с точкой разлома, соответствующие ISO 9187 и Ph.Eur. Допускается на головке ампулы наличие одного или нескольких цветных колец.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

ГБМ Фарма с.р.о., Склабинска 30

036 80 Мартин

Словацкая Республика

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска 1, 140 00 Прага 4, Чешская Республика

Выпускающий контроль качества

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска 1, 140 00 Прага 4, Чешская Республика

Адрес для претензий потребителя

Уполномоченный представитель владельца регистрационного удостоверения в России:

ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС»

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

Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15

e-mail: info@promedcs.ru

сайт: www.promedcs.ru

Специалист по регистрации

ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС»

Н.И. Рабинович