

PROPANORM®

comprimate filmate



DENUMIREA COMERCIALĂ

Propanorm®

DCI-ul substanței active

propafenonium

COMPOZIȚIA

1 comprimat filmat conține:

substanța activă: clorhidrat de propafenonă 150 mg;

excipienți: celuloză microcristalină granulată, amidon de porumb, croscarmeloză de sodiu, copovidonă, stearat de magneziu, laurilsulfat de sodiu; **filmul:** hipromeloză 2506/5, dioxid de titan (E171), macrogol 6000, emulsie de simeticonă.

FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

DESCRIEREA MEDICAMENTULUI

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă.

GRUPA FARMACOTERAPEUTICĂ și codul ATC

Antiaritmice, clasa I și III. Antiaritmice, clasa IC, C01BC03.

PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Proprietăți farmacodinamice

Clorhidratul de propafenonă aparține clasei de antiaritmice membranstabilizatoare IC al clasificării după Vaughan Williams. Propafenonă este un remediu antiaritmice cu efect anestezic local și direct stabilizator al membranei celulelor miocardice. Prolungirea intervalului PQ, QT și a complexului QRS apare prin acțiunea directă a propafenonei pe celulele miocardice, aceasta legându-se strâns (dar lent) de canalele de sodiu. Blochează pătrunderea Na⁺ mai ales în faza rapidă a depolarizării (faza 0 a potențialului de acțiune), inhibând puternic viteza de depolarizare. În plus, are și un oarecare efect beta-blocant și blocant al ionului de calciu, efect care nu este relevant la concentrațiile terapeutice.

Propafenonă, în funcție de doză, produce reducerea nivelului maxim de depolarizare. Scade viteza de conducere a impulsului, crește pragul de excitație și prelungește perioada refractară efectivă. Propafenonă scurtează durata potențialului de acțiune a celulelor cardiace, inclusiv a celulelor Purkinje. Propafenonă, ca și alte medicamente din clasa I, blochează selectiv conducerea anterogradă prin căile accesorii. Un efect fix (și dependent de doză) beta-blocant la doză mai mare se poate manifesta prin scăderea frecvenței cardiace, ușoară scădere a tensiunii arteriale și, la pacienții susceptibili, și prin insuficiență cardiacă sau insuficiență respiratorie. Efectul beta-blocant apare mai ales la doze mari (peste 1 200 mg/zi). Efectul blocant asupra receptorilor beta-adrenergici explică aritmoгенitatea evident mai redusă a propafenonei, comparativ cu alte antiaritmice din clasa IC. Influența propafenonei asupra canalelor de calciu se manifestă printr-un efect inotrop negativ slab.

Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, propafenonă este complet absorbită din tractul gastrointestinal, iar biodisponibilitatea după administrare orală este diminuată semnificativ după primul pasaj hepatic, fiind și dependentă de doză administrată. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la aproximativ trei ore după administrarea orală. Propafenonă se distribuie foarte rapid în țesuturi. Are un volum de distribuție relativ mare (1,2–4,0 l/kg în faza de echilibru) și, datorită naturii sale bazice, este legată într-un procent de 96–97 % de alfa₁-glicoproteina acidă. Procentul fracțiunii libere crește cu concentrația plasmatică de propafenonă și este mai mare la pacienții cu insuficiență renală. Propafenonă are un caracter lipofil și este biotransformată intens, în special în 5-hidroxi-propafenonă.

Hidroxilarea are loc în ficat, prin intermediul izoenzimei P450 CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2. O altă parte din propafenonă este deproilată, cu apariția de N-depropilpropafenonă. Au fost depistați, în plasma și urina umană, 11 metaboliți, dintre care 5-hidroxi-propafenonă și N-depropilpropafenonă au efecte asupra ECG similare cu substanța din care provin. Concentrațiile plasmatice ale celor doi metaboliți ating, totuși, numai 20 % din concentrația plasmatică maximă a substanței din care provin. Polimorfismul biotransformării a fost demonstrat la populația umană. În grupul de oxidatori rapizi, timpul de înjumătățire este între cinci și șase ore, iar în grupul de metabolizatori lenti, timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 17 ore. Propafenonă și cei doi metaboliți principali sunt în mare parte conjugați în ficat și eliminați prin fecale sub formă conjugată (până la 50 % din doza administrată). Aproximativ 1 % din propafenonă nemodificată este eliminată prin urină. Propafenonă are un clearance general relativ mare (0,72 l/oră și kg după administrare orală repetată), iar timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 6,2 ore, cu variații între 2,3 și 11,8 ore (la metabolizatori lenti este prelungit de aproximativ două ori). Insuficiența renală influențează într-o oarecare măsură excreția unor metaboliți ai propafenonei. Hemodializa nu influențează eliminarea propafenonei, nici a celor doi metaboliți principali ai săi. O formă mai gravă de insuficiență hepatică produce creșterea concentrației plasmatice de propafenonă și prelungirea timpului său de înjumătățire plasmatică.

INDICAȚII TERAPEUTICE

Tahicardie ventriculară și extrasistolie ventriculară complexă, sindrom de pre-excitare, tahicardie re-entry a nodului atrioventricular, tahicardie supraventriculară și paroxistică, fibrilație atrială.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Adulți

Pentru faza de titrare și terapia de întreținere pentru pacienții cu greutatea corporală de circa 70 kg doza zilnică recomandată constituie 450–600 mg, divizată în 2–3 prize. Uneori este necesară creșterea dozei până la 900 mg. La pacienții cu greutatea mai mică se recomandă reducerea dozei. Doza trebuie crescută doar peste 3–4 zile de tratament.

Dacă are loc lărgirea considerabilă a complexului QRS, sau apare bloc atrio-ventricular de grad II sau III, se va evalua posibilitatea reducerii dozei.

Doza de întreținere se va stabili sub monitorizare medicală, a ECG și tensiunii arteriale (în faza de titrare a dozei).

Copii

Pentru faza de titrare a dozei și terapia de întreținere doza zilnică recomandată constituie 10–20 mg/kg, administrată de 3–4 ori pe zi. Doza trebuie crescută doar peste 3–4 zile de tratament. Doza de întreținere se va stabili sub monitorizare medicală, a ECG și tensiunii arteriale (în faza de titrare a dozei).

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici cu tulburări considerabile ale funcției ventriculului stâng (fracția de ejeție sub 35 %), de asemenea la pacienții cu afecțiuni deosebite ale miocardului tratamentul se va iniția lent, cu precauție deosebită și cu majorarea treptată cu pași mici a dozei. Acest lucru se referă și la terapia de întreținere. Orice creștere a dozei se va efectua doar peste 5–8 zile de tratament.

Pacienți cu tulburări ale funcției renale și/sau hepatice

La pacienții cu tulburări ale funcției renale și/sau hepatice poate avea loc cumularul preparatului în organism, chiar la utilizarea dozelor uzuale. Faza de titrare a propafenonei se va iniția doar după controlul atent al ECG și concentrației plasmatice.

REAȚII ADVERSE

Profilul de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt: amețeli, tulburări de conducibilitate, palpitații.

Reacțiile adverse prezentate provind din studiile clinice și din experiența postmarketing și sunt clasificate conform convenției MedDRA pe clase de organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvență, în ordinea descrescătoare a severității:

Foarte frecvente (≥ 1/10)

Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)

Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)

Foarte rare (< 1/10 000)

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: trombocitopenie.

Cu frecvență necunoscută: agranulocitoză, leucocitopenie, granulocitopenie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: hipersensibilitate.¹

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: inapetență.

Tulburări psihice

Frecvente: anxietate, tulburări de somn.

Mai puțin frecvente: coșmaruri nocturne.

Cu frecvență necunoscută: confuzie mentală.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: amețeli.²

Frecvente: cefalee, disgeuzie.

Mai puțin frecvente: sincopă, ataxie, parestezii.

Cu frecvență necunoscută: convulsii, semne extrapiramidale, neliniște.

Tulburări oculare

Frecvente: înțepșoarea vederii.

Tulburări acutoase și vestibulare

Mai puțin frecvente: vertij.

Tulburări cardiace

Foarte frecvente: tulburări de conducere,³ palpitații.

Frecvente: bradicardie sinuzală, bradicardie, tahicardie, fibrilație atrială.

Mai puțin frecvente: tahicardie ventriculară, aritmii.⁴

Cu frecvență necunoscută: fibrilație ventriculară, insuficiență cardiacă,⁵ bradicardie.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială.

Cu frecvență necunoscută: hipotensiune arterială ortostatică.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: dispnee.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, constipație, xerostomie.

Mai puțin frecvente: flatulență, meteorism.

Cu frecvență necunoscută: eructații gust amar, tulburări gastrointestinale.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: tulburări ale funcției hepatice.⁶

Cu frecvență necunoscută: colestaza, icter, hepatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: urticarie, prurit, erupție cutanată, eritem.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: sindrom lupus-like.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: tulburări erectile.

Cu frecvență necunoscută: oligospermie.⁷

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: dureri retrosternale, astenie, fatigabilitate, febră.

¹ Se pot manifesta sub formă de colestază, discrazii sanguine și erupții.

² Cu excepția vertijului.

³ Inclusiv bloc sinoatrial, bloc A-V, bloc intraventricular.

⁴ Propafenonă poate determina efecte proaritmogene, care se manifestă sub formă de tahicardie sau fibrilație ventriculară. Unele dintre aceste aritmii pot prezenta pericol pentru viață și pentru a evita consecințele fatale uneori sunt necesare măsuri de resuscitare.

⁵ Pot determina exacerbaria insuficienței cardiace.

⁶ Includ valoare anormale ale 4 testelor funcției hepatice: majorarea AST, ALT, γ-GT, fosfatazei alcaline.

⁷ Oligospermia este reversibilă după finisarea tratamentului cu propafenonă.

CONTRAINDICAȚII

Hipersensibilitate la clorhidrat de propafenonă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

Sindrom Brugada.

Afecțiuni organice severe ale miocardului, inclusiv:

- infarct miocardic pe parcursul ultimelor 3 luni;
- insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, cu fracția de ejeție a ventriculului stâng redusă până la mai jos de 35 %;
- șoc cardiogen, cu excepția șocului produs de aritmie;
- bradicardie simptomatică severă;
- boala nodului sinusal, bloc sinoatrial, bloc atrioventricular de grad II și mai mult, bloc de ramură sau bloc intraventricular în lipsa cardiostimulatorului;
- hipotensiune arterială severă.

Tulburări electrolitice (de exemplu, ale metabolismului potasiului).

Boli pulmonare obstructive severe.

Miaștenia gravă.

Administrarea concomitentă cu ritonavir.

SUPRADOZARE

Simptome cardiace:

Efectele toxice ale propafenonei se manifestă prin generarea de impulsuri și modificarea conducerii impulsului, evidențiate prin prelungirea intervalului PQ; lărgirea complexului QRS; depriarea automatismului nodului sinusal, bloc AV, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară. Reducerea contractilității miocardice (efect inotrop negativ) produce hipotensiune arterială, mergând până la șoc cardiogen.

Simptome extracardiac:

Cefalee, amețeli, vedere înțepșoată, parestezii, tremor, greață, constipație, uscăciunea mucoasei bucale. În cazuri foarte rare – convulsii.

Ș-au înregistrat cazuri de deces.

În cazuri severe pot să apară convulsii tonico-clonice, parestezii, somnolență, comă și apnee.

Tratament

În plus față de măsurile generale, trebuie monitorizate semnele vitale și, dacă este necesar, acestea vor fi corectate.

Pentru normalizarea ritmului cardiac și a tensiunii arteriale – defibrilație, perfuzii intravenoase cu dopamină și izoproterenol. Pentru abolirea convulsiilor se administrează diazepam intravenos. Pot fi utile respirația artificială și masajul indirect al cordului.

Hemoperfuzia are o eficacitate joasă. Datorită legării în proporție mare de proteinele plasmatice (> 95 %) și volumului mare de distribuție, hemodializa este ineface.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE DE UTILIZARE

Înainte de administrare și pe parcursul tratamentului se va monitoriza ECG și indicii clinici, pentru a evalua eficacitatea tratamentului și necesitatea prelungirii acestuia.

După administrarea propafenonei poate apărea sindromul Brugada sau modificări pe ECG similare sindromului Brugada în caz de absență a simptomelor acestui sindrom. După înțierea tratamentului se va efectua ECG, pentru a exclude modificările pe ECG similare sindromului Brugada.

Tratamentul cu propafenonă poate influența activitatea pacemaker-ului artificial. De aceea funcția pacemaker-ului trebuie verificată și, la nevoie, reprogramată.

Există probabilitatea de trecere a fibrilației paroxistice ventriculare în flutter ventricular cu bloc de conducere 2:1 sau 1:1.

Ca și în cazul altor aritmice din clasa IC, la pacienții cu maladii cardiace pot apărea reacții adverse grave. La asemenea pacienți medicamentul este contraindicat.

Se recomandă administrarea cu precauție pacienților cu astm bronșic.

Administrarea în sarcină și perioada de lactație

Studii adecvate și bine controlate la gravide nu s-au efectuat. Preparatul se va administra în timpul sarcinii sau alăptării doar în cazurile, când beneficiul scontat pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt/sugar.

Propafenonă traversează bariera placentară. Concentrația în sângele ombilical atinge 30 % din concentrația în plasmă la mamă.

Propafenonă se poate elimina în laptele matern. Se recomandă administrarea cu precauție deosebită în perioada de alăptare.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Încețoșarea vederii, amețelile, slăbiciunea și hipotensiunea ortostatică pot influența asupra vitezei reacției pacienților și altera capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

INTERACȚIUNI CU ALTE MEDICAMENTE, ALTE TIPURI DE INTERACȚIUNE

Concentrația de propafenonă o pot majora medicamentele, care inhibă activitatea izoenzimelor citocromului P450 – CYP2D6, CYP1A2 și CYP3A4 (de ex., ketoconazol, cimetidina, chinidina, eritromicina, sucul de grapefruit). Administrarea concomitentă a propafenonei cu inhibitorii acestor enzime se va efectua cu monitorizarea stării pacientului și ajustarea dozei în caz de necesitate.

La administrarea concomitentă cu lidocaină nu s-au observat interacțiuni semnificative la nivel farmacocinetic, cu toate acestea, există un risc crescut de efecte adverse ale lidocainei din partea sistemului nervos central.

Terapia combinată cu amiodaronă și propafenonă poate afecta transmiterea excitației și repolarizarea, care poate conduce la anomalii proaritmogene potențiale. În asemenea cazuri, se vor ajusta dozele ambelor preparate, în funcție de reacția terapeutică.

Administrarea concomitentă cu inhibitorii recaptării serotoninei, de ex., paroxetina, poate conduce la majorarea concentrației plasmatice a propafenonei. Administrarea concomitentă cu fluoxetina la metabolizatorii rapizi conduce la majorarea în cazul S-propafenonei a C_{max} cu 39 %, ASC – cu 50 %; în cazul R-propafenonei a C_{max} cu 71 %, ASC – cu 50 %. Pentru atingerea efectului terapeutic scontat pot fi necesare doze mai mici de propafenonă.

Administrarea concomitentă cu medicamente, metabolizate prin intermediul CYP2D6 (vanlafaxină) poate duce la majorarea concentrației acestor preparate.

În timpul terapiei concomitente s-a înregistrat majorarea concentrațiilor plasmatice de propranolol, metoprolol, deziramină, ciclosporină, teofilină, diltiazem. La apariția semnelor de supradozare se va reduce doza acestora.

Administrarea concomitentă cu rifampicină sau fenobarbital reduce efectul antiaritmice al propafenonei, datorită reducerii concentrației plasmatice a acesteia. La utilizarea îndelungată concomitentă a fenobarbitalului și/sau rifampicinei se va monitoriza răspunsul terapeutic la propafenonă.

Deoarece propafenonă poate majora concentrația plasmatică a anticoagulanților perorale (fenprocumonă, warfarină), ce conduce la prelungirea timpului protrombinc, se recomandă monitorizarea riguroasă a coagulogramei la pacienții, care administrează concomitent aceste medicamente și ajustarea, la necesitate, a dozei.

PREZENTARE, AMBALAJ

Comprimate filmate 150 mg. Câte 10 comprimate în blister. Câte 5 blistere în cutie de carton.

PĂSTRARE

A se păstra la loc uscat, ferit de lumină, la temperatura 15–25 °C.

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor!

TERMEN DE VALABILITATE

3 ani.

A nu se administra după data de expirare indicată pe ambalaj.

STATUTUL LEGAL

Cu prescripție medicală.

DATA ULTIMEI VERIFICĂRI A TEXTULUI

Februarie 2014

DETINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

PRO.MED.CS Praha a. s., Cehia

NUMELE ȘI ADRESA PRODUCĂTORULUI

PRO.MED.CS Praha a. s., Cehia

La apariția oricărei reacții adverse informați secția de farmacovigilență a Agenției Medicamentului și Dispozitivelor medicale (tel.: 022 88 43 38)

PROPANORM®

таблетки, покрытые оболочкой

PRO.MED.CS
Praha a.s.

КОММЕРЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Пропанорм® (Propanorm®)

НАУЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА

пропанормит

СОСТАВ

1 таблетка содержит:

Активное вещество: гидрохлорид пропafenона 150 мг;

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, гранулированный кукурузный крахмал, кроскармеллоза натрия, коповидон, стеарат магния, лаурилсульфат натрия; **оболочка:** гипромеллоза 2506/5, диоксид титана (E171), макрогол 6000, эмульсия симетикона.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА, код АТС

Антиаритмические лекарственные средства, класс I и III. Антиаритмические лекарственные средства, класс IC, C01BC03.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакологические свойства

Пропafenона гидрохлорид принадлежит к классу антиаритмических мембраностабилизирующих лекарственных средств IC по классификации Вогана-Уильямса. Пропafenон является антиаритмическим лекарством с местно-анестезирующим и прямым мембрано-стабилизирующим воздействием. Удлинение интервала PQ, QT и комплекса QRS происходит путем прямого воздействия пропafenона на клетки миокарда, связывая их плотно (но медленно) натриевыми каналами. Блокирует проникновение Na⁺, особенно в фазе быстрой деполаризации (фаза 0 потенциала действия), значительно тормозит скорость деполаризации. Кроме того, препарат имеет слабое ингибирующее действие на бета-рецепторы и ионы кальция, данный эффект не относится к терапевтической концентрации.

Пропafenон в зависимости от дозы снижает максимальный уровень деполаризации. Уменьшает скорость проведения импульса, увеличивает порог возбуждения и продлевает эффективный рефрактерный период. Пропafenон сокращает продолжительность потенциала действия сердечных клеток, в том числе клеток Пуркинье. Пропafenон, как и другие препараты класса I, выборочно блокирует anterogradное проведение по вспомогательным путям.

Заксифицированный эффект (в зависимости от дозы) бета-блокатора при высокой дозе может привести к снижению частоты сердечных сокращений, значительно снижением артериального давления, и у восприимчивых пациентов – к сердечной или дыхательной недостаточности. Бета-блокирующий эффект происходит в основном при высоких дозах (выше 1 200 мг/день). Эффект блокирования бета-адренергических рецепторов объясняется, очевидно, несколько сниженной аритмогенностью пропafenона по сравнению с другими антиаритмическими препаратами класса IC. Воздействие пропafenона на кальциевые каналы обнаруживается посредством слабого отрицательного инотропного эффекта.

Фармакокинетические свойства

После перорального применения пропafenон полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, но биодоступность после орального применения значительно снижается после первого круга метаболизма в печени, и зависит от дозы. Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через три часа после перорального приема. Пропafenон быстро распределяется в тканях. Он имеет относительно большой объем распределения (1,2 до 4,0 л/кг в фазе равновесия) и, из-за своей основной природы, связан на 96–97 % с кислотным альфа-гликопротеином. Процент свободных фракций растет с увеличением концентрации пропafenона в плазме, у пациентов с недостатками почечной функции этот процент больше. Пропafenон имеет липофильный характер и активно биотрансформируется, в частности, в 5-гидроксипропafenон. Гидроксипропafenон происходит в печени посредством ферментов P450, CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2. Другая часть Пропafenона депропилируется с появлением N-депропилипропafenона. В человеческой плазме и моче были обнаружены 11 метаболитов, из которых 5-гидроксипропafenон и N-депропилипропafenон имеют воздействие на ЭКГ, аналогичное веществу, из которого они образовались. Концентрация в плазме двух метаболитов составляет, однако, только 20 % от максимальной концентрации в плазме от исходного вещества. У людей был обнаружен полиморфизм биотрансформации. В группе быстрых метаболитов время полувыведения составляет 5–6 часов, в группе медленных метаболитов время полувыведения составляет около 17 часов.

Пропafenон и его два основных метаболита в основном конъюгируются в печени и выводятся из организма с калом в конъюгированной форме (до 50 % от принятой дозы). Примерно 1 % пропafenона выводится в неизменном виде с мочой. Пропafenон имеет относительно большое время выведения в целом (0,72 л/час и кг после повторного перорального приема), а период полувыведения составляет приблизительно 6,2 часа, с вариациями между 2,3 и 11,8 часов (у медленных метаболитов период увеличивается примерно в два раза). Почечная недостаточность влияет, в некоторой степени, на экскрецию метаболитов пропafenона. Гемодиализ не влияет на элиминацию пропafenона и его метаболитов. Более тяжелая форма печеночной недостаточности приводит к увеличению концентрации в плазме пропafenона и к продлению периода его полувыведения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Желудочковая тахикардия и желудочковая комплексная экстрасистолия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), тахикардия атриовентрикулярного узла, тахикардия пароксизмальная суправентрикулярная, фибрилляции предсердий.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Взрослые

Для фазы титрования и поддерживающей терапии для пациентов с массой тела около 70 кг рекомендуемая доза составляет 450–600 мг в день, ее необходимо разделить на 2–3 приема. В некоторых случаях необходимо увеличить дозу до 900 мг. У пациентов с меньшей массой тела рекомендуется снижение дозы. Доза должна быть увеличена только через 3–4 дня лечения.

Если существует значительное расширение комплекса QRS, или появляется атриовентрикулярная блокада II или III степени, будет оцениваться возможность снижения дозы.

Поддерживающая доза будет определяться в соответствии тщательным контролем сердечной деятельности по ЭКГ и артериального давления (в фазе титрования дозы).

Дети

Для фазы титрования и поддерживающей терапии рекомендуемая суточная доза составляет от 10 до 20 мг/кг, прием разделить на 3–4 раза в день. Дозу можно увеличить только через 3–4 дня лечения. Поддерживающая доза будет определяться в соответствии с медицинским наблюдением, ЭКГ и артериальным давлением (в фазе титрования дозы).

Пожилые люди

У пожилых пациентов со значительными расстройствами функции левого желудочка (фракция выброса менее 35 %), также у пациентов с органическими повреждениями миокарда лечение следует начинать медленно, с особой осторожностью, и увеличивать дозу постепенно. Это относится к поддерживающей терапии. Любое увеличение дозы следует производить только через 5–8 дней лечения.

Пациенты с недостаточностью функции почек и/или печени

У пациентов с недостаточностью функции почек и/или печени возможна кумуляция препарата в организме даже при использовании обычных доз. Фаза титрования пропafenона будет начата только после тщательного контроля ЭКГ и концентрации плазмы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Профиль безопасности

Наиболее распространенными побочными эффектами являются головокружение, нарушение проводимости, сердцебиение.

Перечисленные побочные эффекты выявлены в результате клинических исследований и опыта использования, они классифицированы на основании частоты встречаемости при использовании следующих конвенций в зависимости от частоты и в порядке убывания важности:

Очень часто (≥ 1/10)

Часто (≥ 1/100 и < 1/10)

Иногда (≥ 1/1 000, < 1/100)

Редко (≥ 1/10 000 и < 1/1 000)

Очень редко (< 1/10 000)

Нарушения кроветворной и лимфатической систем

Иногда: тромбоцитопения.

С неизвестной частотой: агранулоцитоз, лейкопения, гранулоцитопения.

Нарушения иммунной системы

С неизвестной частотой: гиперчувствительность.¹

Нарушения метаболизма и питания

С неизвестной частотой: потеря аппетита.

Психические расстройства

Часто: тревога, нарушения сна.

Иногда: ночные кошмары.

С неизвестной частотой: спутанность сознания.

Расстройства нервной системы

Очень часто: головокружение.²

Часто: головная боль, расстройство вкуса.

Иногда: обмороки, атаксия, парестезии.

С неизвестной частотой: судороги, экстрапиримидные признаки, беспокойство.

Расстройства глаз

Часто: затуманенное зрение.

Нарушения нервной системы

Иногда: головокружение.

Сердечные заболевания

Очень часто: нарушения проводимости,³ сердцебиение.

Часто: брадикардия, синусовая брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий.

Иногда: желудочковая тахикардия, аритмия.⁴

С неизвестной частотой: фибрилляция желудочков, сердечная недостаточность,⁵ брадикардия.

Сосудистые расстройства

Иногда: артериальная гипотензия.

С неизвестной частотой: ортостатическая гипотензия.

Дыхательные, грудные и медиастинальные расстройства

Часто: одышка.

Желудочно-кишечные расстройства

Часто: боли в животе, тошнота, рвота, диарея, запор, сухость во рту.

Иногда: метеоризм, вздутие живота.

С неизвестной частотой: отрыжка горьким вкусом, желудочно-кишечные расстройства.

Гепатобилиарные расстройства

Часто: расстройство почечной функции.⁶

С неизвестной частотой: холестаз, желтуха, гепатит.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Иногда: крапивница, зуд, сыпь, эритема.

Нарушения опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

С неизвестной частотой: синдром волчанки.

Расстройства репродуктивной системы и молочных желез

Иногда: эректильные расстройства.

С неизвестной частотой: олигоспермия.⁷

Общие нарушения и расстройства в месте использования

Часто: боль в груди, астения, усталость, лихорадка.

¹ Может проявиться в виде холестазы, дискразии крови и сыпи.

² За исключением головокружения.

³ Включая синоатриальный блок, АВ блок, внутрижелудочковый блок.

⁴ Пропafenон может вызывать проаритмогенный эффект, который проявляется как желудочковая тахикардия или фибрилляция. Некоторые из этих аритмий могут быть опасными для жизни и иногда повлечь за собой смертельные последствия, чтобы их избежать, требуются реанимационные меры.

⁵ Может привести к обострению сердечной недостаточности.

⁶ Включают аномальные значения тестов функции печени: увеличение АСТ, АЛТ, гамма-GT, печеночной фосфатазы.

⁷ Олигоспермия является обратимой после завершения лечения пропafenоном.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к гидрохлориду пропafenона или к любому из компонентов препарата.

Синдром Бругада.

Тяжелые органические заболевания миокарда, в том числе:

- инфаркт миокарда в течение последних трех месяцев;
- неконтролируемая стойкая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка, сниженной ниже 35 %;
- кардиогенный шок, кроме шока аритмии;
- тяжелая симптоматическая брадикардия;
- болезнь синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II степени и более, блокада ножки пучка Гиса или внутрижелудочковая блокада без кардиостимулятора;
- тяжелая артериальная гипотония.

Электролитные нарушения (например, метаболизма калия).

Тяжелая обструктивная болезнь легких.

Миастения.

Совместное использование с ритонавиром.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сердечные симптомы:

Токсическое действие пропafenона проявляется посредством генерации импульсов и изменения проводимости импульса, что определяется посредством удлинения интервала PQ; расширения комплекса QRS; угнетенности автоматизма синусового узла, блокады АВ, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков. Снижение сокращений миокарда (отрицательный инотропный эффект) провоцирует артериальную гипотензию, вплоть до кардиогенного шока.

Симптомы экстракардиальные:

Головная боль, головокружение, помутнение зрения, парестезия, тремор, тошнота, запор, сухость во рту. В очень редких случаях – судороги. Были зарегистрированы смертельные случаи.

В тяжелых случаях могут возникнуть тонико-клонические судороги, парестезия, сонливость, кома и апноэ.

Лечение

В дополнение к общим мерам следует контролировать показатели жизненно важных функций и, при необходимости, корректировать их.

Для нормализации сердечного ритма и артериального давления – дефибрилляция, внутривенные вливания допамина и изопроterenола. Для подавления судорог диазепам вводят внутривенно. Может быть полезным искусственное дыхание и непрямой массаж сердца.

Гемоперфузия имеет низкую эффективность. Благодаря привязке в больших порциях к белкам плазмы (> 95 %) и большому объему распределения, гемодиализ неэффективен.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

До применения и во время лечения будет необходимо контролировать ЭКГ и клинические показатели для оценки эффективности лечения и необходимости его продления.

Применение пропafenона может вызвать бессимптомное течение синдрома Бругада и вызвать бругадоподобные изменения на ЭКГ. Поэтому после начала терапии препаратом Пропанорм® следует провести электрокардиографическое обследование, чтобы исключить наличие синдрома Бругада и бругадоподобных изменений на ЭКГ.

Лечение пропafenоном может повлиять на работу искусственного кардиостимулятора. Поэтому функции кардиостимулятора должны быть проверены и, при необходимости, перепрограммированы.

Не исключается возможность конверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий на фаттер предсердий с блокадой проведения 2:1 или 1:1.

Так же, как и у других антиаритмических средств класса Ic, у пациентов с прогрессирующим заболеванием сердца, сопровождаемым структуральными изменениями миокарда, могут возникать весьма тяжелые побочные реакции.

У таких пациентов применение препарата противопоказано.

Применение с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой.

Использование во время беременности и в период лактации

Адекватные и контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Препарат может быть использован во время беременности или в период лактации только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка.

Пропafenон проникает через плацентарный барьер. Концентрация в пуповинной крови достигает 30 % от концентрации в плазме матери.

Пропafenон выводится с грудным молоком. Он должен приниматься с особой осторожностью в период лактации.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать со сложными механизмами

Затуманенное зрение, головокружение, слабость и ортостатическая гипотония может влиять на скорость реакции пациентов и изменять способность управлять или работать со сложными механизмами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Концентрация пропafenона может увеличить лекарства, которые ингибируют активность изоэнзимом цитохрома P450 – CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4 (например, кетоназол, циметидин, хинидин, эритромицин, грейпфрутовый сок). Одновременное использование пропafenона с ингибиторами этих ферментов необходимо осуществлять с мониторингом состояния пациента и при необходимости корректировать дозу лекарства.

При совместном применении лидокаина не были замечены значительные взаимодействия на фармакокинетическом уровне, однако существует высокий риск побочных эффектов воздействия лидокаина на нервную систему.

Комбинированная терапия с амiodароном и пропafenоном может повлиять на передачу возбуждения и реполяризацию, что может привести к потенциальным проаритмогенным нарушениям.

В таких случаях дозы обоих препаратов должны быть отрегулированы в зависимости от терапевтического ответа.

Одновременное применение ингибиторов обратного захвата серотонина, например, пароксетина, может привести к повышению концентрации в плазме (C_{max}) пропafenона. При совместном применении пропafenона с флуоксетином у людей с быстрым метаболизмом может привести к увеличению концентрации в случае 5-пропafenона C_{max} и AUC пропafenона S на 39 % и 50 %; а пропafenона R – на 71 % и 50 %, соответственно.

Таким образом, желаемый терапевтический эффект может быть достигнут при применении пропafenона в меньших дозах.

Совместное введение с лекарствами, метаболизируемыми посредством CYP2D6 (вандалакин), может привести к увеличению концентрации этих препаратов.

Во время сопутствующей терапии было зарегистрировано увеличение концентрации пропанолола, метопролола, дезипрамина, циклоспорина, теофиллина, дилтиазема. При появлении признаков передозировки их доза снижается. Совместное использование совместно с рифампицином, фенотербалом уменьшает антиаритмический эффект пропafenона из-за снижения его концентрации. При длительном совместном использовании с фенотербалом и/или рифампицином необходимо будет контролировать терапевтический ответ на пропafenон.

Так как пропafenон может увеличить концентрацию антикоагулянтов в плазме крови при длительном приеме перорально (варфарин, фенпрокумон), это приводит к увеличению протромботического времени. Тщательный мониторинг свертываемости рекомендуется пациентам, которые принимают эти препараты одновременно и, при необходимости, корректировать дозу препаратов.

ВНЕШНИЙ ВИД, УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг. По 10 таблеток в блистере. По 5 блистеров в картонной упаковке.

ХРАНЕНИЕ

Хранить в сухом месте вдали от света, при 15–25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРАВОВОЙ СТАТУС

По назначению врача.

ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ КОРРЕКТИРОВКИ ТЕКСТА

Февраль, 2014 г.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО СЕРТИФИКАТА

«PRO.MED.CS Praha a.s.», Чешская Республика

НАЗВАНИЕ И АДРЕС ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

«PRO.MED.CS Praha a.s.», Чешская Республика

При возникновении каких-либо побочных реакций сообщите в отдел фармаконадзора Агентства по Медицинским приборам и лекарствам (тел.: 022 8643 38)