Пропанорм (раствор)



Код АТХ:

- C01BC03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Пропафенон

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг и 300 мг. В блистере по 10 шт. 5 блистеров в картонной пачке.

Состав:

Таблетки, покрытые оболочкой	1 табл.
активное вещество:	
пропафенона гидрохлорид	150 мг
	300 мг
(эквивалентно 135,7/271,05 мг пропафенона соответственно)	
вспомогательные вещества: МКЦ гранулированная; крахмал кукурузный; коповидон; натрия кроскармеллоза; магния стеарат; натрия	

лаурилсульфат; гипромеллоза 5; макрогол 6000; титана диоксид; эмульсия диметикона с кремния диоксидом	

Описание:

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

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакологическое действие — антиаритмическое.

Фармакодинамика

Антиаритмический препарат IC класса, блокирует быстрые натриевые каналы. Обладает слабой бета-адреноблокирующей активностью и м-холиноблокирующим действием. Антиаритмический эффект основывается на местноанестезирующем и прямом мембраностабилизирующем действии на миокардиоциты, а также на блокаде бета-адренорецепторов и кальциевых каналов.

Вызывает дозозависимое снижение скорости деполяризации, угнетает фазу 0 потенциала действия и его амплитуду в волокнах Пуркинье и сократительных волокнах желудочков, угнетает автоматизм. Замедляет проведение по волокнам Пуркинье. Удлиняет время проведения по синоатриальному (SA) узлу и предсердиям. При применении пропафенона происходит удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS (от 15 до 25), а также интервалов AH и HV. Препарат удлиняет эффективный рефрактерный период в предсердиях, в AV узле, в дополнительных пучках и, в меньшей степени, в желудочках. Не наблюдается значительных изменений интервала QT. Электрофизиологические эффекты более выражены в ишемизированном, чем в нормальном миокарде. Оказывает отрицательное инотропное действие, которое обычно проявляется при снижении фракции выброса левого желудочка ниже 40%.

Действие начинается через 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 2–3 ч и длится 8–12 ч.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

При приеме внутрь абсорбция - более 95%. Системная биодоступность - 5-50%. Прием с пищей увеличивает биодоступность у пациентов с интенсивным метаболизмом. Биодоступность пропафенона характеризуется дозозависимостью, которая повышается нелинейно с увеличением дозы: возрастает с 5% до 12% при увеличении разовой дозы с 150 мг до 300 мг, а при 450 мг - до 40-50%. Время достижения C_{max} после приема внутрь составляет 1-3/5 ч и ее значение колеблется от 500 до 1500 мкг/л. C_{ss} в плазме крови достигается через 3-4 дня после начала терапии.

При в/в C_{max} пропафенона в плазме крови достигается в течение первой минуты.

Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая. Концентрация пропафенона в пупочном канатике составляет 30% от его концентрации в крови матери.

V_d - 3-4 л/кг. Связывание с белками плазмы крови и внутренних органов (печень, легкие) - 85-97%.

Метаболизм и выведение

Пропафенон подвергается значительной и насыщаемой пресистемной биотрансформации с помощью изофермента CYP2D6 (эффект "первого прохождения" через печень), что приводит к абсолютной биодоступности, зависимой от дозы и лекарственной формы препарата.

Существует 2 модели генетически детерминированного метаболизма пропафенона. Более чем у 90 % пациентов пропафенон быстро и значительно метаболизируется, $T_{1/2}$ составляет от 2.8 до 11 ч. 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 $T_{1/2}$ составляет около 17 ч. При экстенсивном метаболизме с циклом насыщаемого гидроксилирования с помощью изофермента CYP2D6 фармакокинетика пропафенона нелинейная, а при медленном метаболизме - линейная.

Поскольку равновесное состояние фармакокинетических параметров достигается через 3-4 дня после приема

препарата внутрь у всех пациентов, режим дозирования препарата одинаков для всех пациентов независимо от скорости метаболизма.

Фармакокинетика характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью, что обусловлено, главным образом, эффектом "первого прохождения" через печень, а также ее нелинейностью при экстенсивном метаболизме. Вариабельность концентрации пропафенона в крови требует осторожного титрования дозы и наблюдения за пациентами, включая ЭКГ-контроль.

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).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При печеночной недостаточности выведение снижается.

Показания к применению:

Для приема внутрь

— желудочковые аритмии;

— пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий;

— пароксизмальная тахикардия по типу re-entry с вовлечением AV-узла или дополнительных путей проведения.

Для в/в введения

Купирование пароксизмов:

— фибрилляции предсердий;

— трепетания предсердий;

— наджелудочковых тахикардий (в т.ч. при синдроме WPW);

— желудочковых тахикардий (при сохраненной сократительной функции левого желудочка).

Относится к болезням:

- Аритмия
- Желудочковая тахикардия
- Пароксизм
- Тахикардия
- Фибрилляция предсердий
- Фиброз

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к пропафенону и другим компонентам препарата;

— синдром Бругада;

— СССУ;

— нарушение проведения возбуждения между предсердиями и желудочками, а также внутрижелудочкового проведения (синоатриальная, атриовентрикулярная II и III степени и внутрижелудочковые блокады) при условии отсутствия электрокардиостимулятора;

— блокада ножек пучка Гиса или дистальная блокада (у пациентов без (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 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;

— одновременное применение ритонавира;

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

С осторожностью: бронхиальная астма, ХОБЛ легкой и средней степени тяжести (с особой осторожностью из-за бета-адреноблокирующего действия), органические поражения миокарда, пациенты с установленным кардиостимулятором, при печеночной и/или почечной недостаточности, пациенты пожилого возраста.

Одновременное применение пропафенона (внутрь) и дигоксина приводит к повышению концентрации в крови дигоксина, при этом дозу последнего необходимо уменьшить на 25%.

Способ применения и дозы:

Для приема внутрь

Внутрь, после еды. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

Дозу препарата следует подбирать индивидуально, в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости проводимой терапии пациентом.

Рекомендуется начинать терапию в стационаре, предварительно отменив все антиаритмические средства (под контролем АД, ЭКГ, оценки широты комплекса QRS).

Если на фоне лечения отмечено расширение комплекса QRS или удлинение интервала QT более чем на 20% по сравнению с исходными значениями, либо удлинение интервала PQ более чем на 50%, удлинение интервала QT более чем на 500 мс, увеличение частоты и тяжести аритмии, следует уменьшить дозу или временно прекратить применение препарата.

У пациентов со значительно расширенным комплексом QRS и AV-блокадой II и III степени рекомендуется снизить дозу.

При **массе тела пациента 70 кг и более** начальная доза составляет 150 мг 3 раза/сут (в стационаре под контролем АД, ЭКГ). Доза может быть увеличена постепенно, с интервалами 3-4 сут до 300 мг 2 раза/сут, а при необходимости - до максимальной дозы 300 мг 3 раза/сут.

У **пациентов пожилого возраста и пациентов с массой тела менее 70 кг** применение препарата начинают с более низких доз, постепенно увеличивая дозу. Такой же тактики следует придерживаться и при проведении поддерживающей терапии.

Не следует начинать увеличение дозы препарата, если длительность применения препарата составляет менее 5-8 дней.

При **нарушении функции печени** препарат рекомендуется применять в дозах, составляющих 20-30% от обычной. При **нарушении функции почек (КК менее 10 мл/мин)** начальная доза должна быть снижена.

При в/в введении

Препарат в форме р-ра для в/в введения применяется только парентерально: в/в струйно или в виде инфузий.

Максимальная суточная доза составляет 560 мг.

У каждого пациента, получающего препарат Пропанорм в/в, 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.

В/в инъекции: дозу препарата из расчета 1.5-2.0 мг/кг вводят медленно, в течение 10 мин. При отсутствии терапевтического эффекта данную дозу можно ввести повторно через 90-120 мин.

Кратковременные в/в инфузии: препарат вводят в дозе 0.5-2.0 мг/кг со скоростью 0.5-1.0 мг/мин в течение 1-3 ч. При необходимости инфузию повторяют через 1-2 ч.

Продолжительные в/в инфузии: максимальная суточная доза составляет 560 мг (эквивалент 160 мл препарата Пропанорм, р-р для в/в введения).

Продолжительные инфузии назначают в/в капельно через 3-5 мин после в/в введения. При тяжелой аритмии применяют кратковременные или продолжительные инфузии пропафенона в 5% растворе глюкозы.

Для приготовления инфузионного раствора необходимо использовать исключительно 5% раствор 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 ЧСС или удлинение интервала QT более чем на 20%, то 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 следует проводить титрование дозы пропафенона под тщательным контролем ЭКГ и концентрации пропафенона в плазме крови.

Побочное действие:

Определение частоты побочных эффектов (количество случаев/число наблюдений): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10 000 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), синоатриальная блокада, AV-блокада, нарушения внутрижелудочковой проводимости, желудочковые тахиаритмии, наджелудочковые тахиаритмии, при приеме в высоких дозах - выраженное снижение АД, 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 симптомы, нарушение вкусовых ощущений, сухость слизистой оболочки полости рта; нечасто - заболевания печени, холестаз, желтуха, гепатит; частота неизвестна - позывы на рвоту.

Со стороны 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 пропафенона).

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

Лабораторные исследования: нечасто - увеличение активности ферментов печени (АЛТ, АСТ, ЩФ), тромбоцитопения; редко - лейкопения, агранулоцитоз; частота неизвестна - гранулоцитопения.

Прочие: слабость, бронхоспазм, артралгия.

Передозировка:

При одномоментном приеме дозы, в 2 раза превышающей суточную, симптомы интоксикации могут появляться через 1 ч, максимум - через несколько часов.

Симптомы: выраженное снижение АД, спутанность сознания, брадикардия, удлинение интервала QT, расширение комплекса QRS, нарушения внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости, экстрапирамидные расстройства, желудочковые тахиаритмии, фибрилляция желудочков, 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: промывание желудка (в случае приема внутрь); дефибрилляция, введение добутамина, диазепама (при судорогах); при необходимости - ИВЛ и непрямой массаж сердца. Гемодиализ неэффективен. Поскольку пропафенон имеет большой V_d и высокую степень связывания с белками плазмы крови (более 95%), гемодиализ и гемоперфузия

для выведения препарата не эффективны.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Применение препарата Пропанорм при беременности, особенно в I триместре, возможно только в том случае, 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 с грудным молоком, поэтому в случае необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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 уменьшают ЧСС и/или сократимость миокарда (например, бета-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.

Концентрацию 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 пропафенона и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как флуоксетин и пароксетин, может повышаться C_{max} пропафенона в плазме крови. Одновременное применение пропафенона и флуоксетина у пациентов с "быстрым метаболизмом" увеличивает C_{max} и AUC 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.

Не рекомендуется одновременный прием пропафенона 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 и меры предосторожности:

Лечение следует начинать в условиях стационара, поскольку повышен риск аритмогенного действия, связанного с применением препарата Пропанорм.

При назначении препарата внутрь рекомендуется, чтобы предшествующая антиаритмическая терапия была прекращена до начала лечения в сроки, равные 2-5 периодам полувыведения этих препаратов.

У каждого пациента, который получает Пропанорм, следует провести ЭКГ и клиническое обследование до начала терапии и в период ее проведения (в т.ч. ЭКГ-мониторирование) для раннего выявления побочного действия, оценки эффективности препарата и необходимости продолжения терапии (контроль водно-электролитного баланса, периодическое определение активности микросомальных ферментов печени, особенно трансаминаз).

Учитывая вероятное проаритмогенное воздействие препарата, в/в введение препарата Пропанорм рекомендуется проводить только по назначению и под контролем врача.

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

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

Существует риск конверсии пароксизмальной мерцательной аритмии в трепетание предсердий с AV блокадой 2:1 или 1:1, с очень высокой частотой сокращения желудочков (т.е.> 180 уд./мин).

Как и при применении других антиаритмических средств I C класса, пациенты с органическими изменениями миокарда при применении препарата Пропанорм могут быть предрасположены к развитию серьезных побочных эффектов.

Пропанорм может ухудшить течение миастении.

У пациентов пожилого возраста 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.

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

Применение препарата Пропанорм может выявить бессимптомное течение синдрома Бругада и вызвать бругадоподобные изменения на ЭКГ. Поэтому, после начала терапии препаратом следует провести ЭКГ обследование, чтобы исключить синдром Бругада и бругадоподобные изменения на ЭКГ.

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

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

Химическая и физическая стабильность препарата Пропанорм после разведения в 5% растворе глюкозы сохраняется при 25°C в течение 72 ч. Однако с микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. В этом случае рекомендуется использовать препарат не позднее 24 ч при температурных условиях его хранения от 2° до 8°C, и только в том случае, если разведение раствора было проведено при соблюдении Нарушение зрения, головокружение, утомляемость и постуральная гипотензия могут повлиять на способность контролируемых асептических условий.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

управлению автотранспортом и механизмами, поэтому в период лечения необходимо воздержаться от данных видов деятельности.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности таблеток - 3 года, раствора для в/в введения - 4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Propanorm_rastvor