

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

**ПРОПАНОРМ®
(PROPANORM®)**

**PRO.MED.CS
Praha a.s.**

Склад:

діюча речовина: пропафенон;
1 мл розчину містить пропафенону гідрохлориду 3,5 мг;

допоміжні речовини: глюкози моногідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Кардіологічні препарати. Антиаритмічні засоби IC класу. Пропафенон.

Код АТС C01B C03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування:

– суправентрикулярної тахіаритмії, в т.ч. тахікардії із залученням АВ-вузла, суправентрикулярної тахікардії при синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW), а також пароксизмальної форми тріпотіння/фібриляції передсердь;

– тяжкої симптоматичної вентрикулярної тахіаритмії.

Противопоказання.

- Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату;
- АВ-блокада II та III ступеня за відсутності кардіостимулятора;
- синоатріальна блокада;
- блокада правої ніжки пучка Гіса одночасно з блокадою однієї з гілок лівої ніжки пучка Гіса (біфасцикулярна блокада) за відсутності кардіостимулятора;
- неконтрольована хронічна серцева недостатність (фракція викиду лівого шлуночка < 35 %);
- кардіогенний шок (крім аритмогенного);
- тяжка симптоматична синусова брадикардія (частота серцевих скорочень < 50 уд/хв);
- синдром слабкості синусового вузла;
- артеріальна гіпотензія (при показниках артеріального систолічного тиску < 90 мм рт. ст.);
- гіпокаліємія, гіперкаліємія (необхідна корекція порушень калієвого обміну до початку лікування); інший електролітний дисбаланс;
- тяжкі хронічні обструктивні захворювання легенів;
- бронхоспазм;
- міастенія гравіс;
- тяжка печінкова недостатність;
- порушення функції нирок;
- виявлений синдром Бругада.

Препарат протипоказаний у перші 3 місяці після гострого інфаркту міокарда, а також у пацієнтів зі зниженим серцевим викидом (крім пацієнтів із передсердною аритмією, яка загрожує життю).

Спосіб застосування та дози.

Вводять внутрішньовенно. Терапію Пропанормом рекомендується проводити під контролем лікаря, доведеного в лікуванні аритмій. Індивідуальну підтримуючу дозу слід визначати за умов кардіологічного спостереження, що включає моніторинг ЕКГ (комплекс QRS, інтервали PR і QTc), контроль артеріального тиску та показників системи кровообігу.

Лікування необхідно розпочинати із введення більш низької дози. Бажаний терапевтичний ефект часто настає після введення дози 0,5 мг/кг. Звичайна терапевтична разова доза становить 1 мг/кг маси тіла (при середній масі тіла в 70 кг відповідає 20 мл). За необхідності разову дозу можна збільшити до 2 мг/кг (при середній масі тіла в 70 кг відповідає 40 мл).

Внутрішньовенні ін'єкції необхідно вводити поступово протягом 3–5 хвилин. Інтервал між ін'єкціями – не менше 90–120 хвилин. Якщо буде зареєстровано розширення комплексу QRS або зміни частоти серцевих скорочень, пов'язаних із подовженням інтервалу QT більш ніж на 20 %, внутрішньовенне введення препарату необхідно припинити.

Максимальна добова доза становить 560 мг.

Приготування та зберігання інфузійного розчину.

Препарат повинен бути підготовлений для парентерального застосування в асептичних умовах додаванням стерильного 5 % розчину глюкози.

У зв'язку з можливим утворенням осаду при приготуванні інфузійного розчину не слід використовувати фізіологічний розчин.

Після розкриття ампули рекомендується зберігати препарат при температурі 2–8 °С не більше 24 годин. Хімічна і фізична стабільність розчину препарату після розведення в 5 % розчині глюкози зберігається протягом 72 годин при температурі 25 °С.

Короткочасна інфузія

При введенні препарату у формі короткочасних інфузій протягом 1–3 годин дозування становить 0,5–1 мг/хв. Максимальна доза становить 180 мг.

Повільна внутрішньовенна інфузія

При введенні препарату шляхом повільної внутрішньовенної інфузії максимальна добова доза повинна становити 560 мг (що еквівалентно 160 мл препарату Пропанорм®, розчин для ін'єкцій 3,5 мг/мл).

Особливі випадки лікування

Під час лікування спостерігалися більш високі концентрації пропафенону у плазмі крові. Тому у пацієнтів літнього віку клінічну відповідь на лікування можна отримати при застосуванні препарату в нижчих дозах.

У пацієнтів літнього віку зі значною недостатністю функції лівого шлуночка (фракція викиду < 35 %) або при органічних захворюваннях міокарда лікування слід розпочинати з найменш ефективною дозою з поступовим її збільшенням під ретельним спостереженням лікаря. Це також стосується і підтримуючої дози.

Будь-яке необхідне підвищення дози повинно відбуватися через 5–8 днів лікування.

Порушення функцій нирок та/або печінки

У пацієнтів з порушенням функції нирок та/або печінки може спостерігатися кумуляція активної речовини препарату при застосуванні стандартних терапевтичних доз. Тому таким пацієнтам дозу пропафенону слід підбирати під контролем ЕКГ та концентрації у плазмі крові.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що зустрічаються при застосуванні пропафенону гідрохлориду, систематизовані за класами органів і систем та за частотою їх виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), включаючи поодинокі випадки. Більшість побічних явищ є дозозалежними і виникають при перевищенні дозування на початку терапії та носять зазвичай легкий і мінущий характер, і лише зрідка потребують припинення лікування.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – підвищення рівнів антинуклеарних антитіл, лейкоцитопенія та/або гранулоцитопенія, або тромбоцитопенія; агранулоцитоз. Склад периферичної крові нормалізувався після припинення прийому препарату.

З боку імунної системи: рідко – алергічні реакції, реакції гіперчутливості (що проявляються холестазом, дискразією крові).

З боку серцево-судинної системи: часто – артеріальна гіпотензія, включаючи постуральну гіпотензію та ортостатичну гіпотензію; можливі аритмогенні ефекти (брадикардія, шлуночкові тахікардії, порушення провідності синусового або АВ-вузла (синоатріальна, атріовентрикулярна або інтравентрикулярна блокада), брадиаритмія, застійна серцева недостатність. Особливо у пацієнтів літнього віку з порушеннями функції міокарда можливі циркуляторні порушення з постуральною гіпотензією. Також можуть розвинути проаритмічні ефекти, що проявляються прискоренням серцевого ритму (тахікардія) або вентрикулярною фібриляцією.

З боку травної системи: рідко – особливо при прийомі високих доз можливі скарги з боку шлунково-кишкового тракту, такі як втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм і запор, сухість у роті, гіркотий присмак або втрата чутливості у ротовій порожнині, біль у животі, діарея, здуття живота, позиви на блювання.

З боку нервової системи: рідко – запаморочення, головний біль, парестезія, синкопе, атаксія, неспокій, нічні кошмари та порушення сну, екстрапірамідні симптоми, вертиго, пропасниця.

У дуже рідкісних випадках при передозуванні спостерігалися судими.

З боку психіки: рідко – тривожність та сплутаність свідомості, психічні розлади.

Метаболічні порушення: рідко – анорексія.

З боку органів зору: рідко – затьмарений зір, нечіткість зору.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідко – почервоніння, свербіж, екзантема, шкірні висипання, кропив'янка.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – порушення з боку печінки, включаючи гепатоцелюлярне ураження, холестаза, жовтяницю та гепатит.

З боку кістково-м'язової системи: рідко – лопус-синдром.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: дуже рідко – після прийому високих доз спостерігалася зниження потенції та зменшення кількості сперматозоїдів. Всі ці симптоми є тимчасовими та зникають після відміни препарату.

З боку дихальної системи: рідко – порушення дихання, бронхоспазм.

Лабораторні дослідження: підвищення активності ферментів печінки (трансаміназа, лужної фосфатази) у сироватці крові.

Загальні порушення і реакції у місці аплікації: часто – біль у грудях, нечасто – слабкість, підвищена втомлюваність.

Передозування.

При прийомі препарату у дозах, що значно перевищують терапевтичні, можлива поява симптомів передозування. Досвід лікування передозування обмежений. Специфічний антидот невідомий.

Симптоми:

з боку серцево-судинної системи: порушення генерації та проведення імпульсу (подовження інтервалу PQ, розширення комплексу QRS, пригнічення автоматизму синусового вузла, АВ-блокада, шлуночкова тахікардія, тріпотіння передсердь та фібриляція шлуночків); брадикардія, аритмія, асистолія, порушення внутрішньошлуночкової провідності, серцева недостатність. Зменшення скоротливості (негативний інотропний ефект) може призвести до розвитку артеріальної гіпотензії, яка у тяжких випадках може призвести до кардіогенного шоку;

інші: головний біль, запаморочення, порушення зору, парестезія, тремор, нудота, запор і сухість у роті.

У тяжких випадках отруєння можуть спостерігатися тоніко-клонічні судими, парестезія, сонливість, кома та зупинка дихання.

При появі ознак передозування необхідно знизити дози або відмінити препарат.

Лікування передозування полягає у внутрішньовенному введенні натрію лактату і калію хлориду. Іноді виникає необхідність у введенні глюкозону, адрена-

ліну (епінерфіну) і навіть у застосуванні кардіостимуляції.

Лікування.

Терапевтичні заходи направлені на видалення речовини з організму та відновлення стабільності серцево-судинної системи.

Особливі заходи

Брадикардія: припинення прийому препарату; атропін, якщо показано.

Синоаурикулярна блокада та AV-блокада II та III ступеня: атропін; орципреналін; кардіостимуляція, якщо показана.

Інтравентрикулярна блокада (блокада ніжок пучка Гіса): припинення застосування препарату. Кардіоверсія, якщо необхідна. Якщо застосування електро-стимуляції неможливо, призначають високі дози орципреналіну для зменшення інтервалу QRS.

Серцева недостатність, що супроводжується зниженням артеріального тиску: припинення прийому препарату; серцеві глікозиди; високі дози гліцерилтринітрату у випадку набряку легенів, діуретики, якщо необхідно, катехоламіни (такі як адреналін та/або допамін і добутамін).

Заходи, які необхідно провести у випадку тяжкого отруєння (з метою суїциду): у випадку тяжкої артеріальної гіпотензії та брадикардії (як правило, пацієнти непритомні): атропін 0,5–1 мг внутрішньовенно або, якщо необхідно, адреналін інфузійно. Швидкість інфузії залежить від клінічної відповіді; при церебральних судомогах: діазепам внутрішньовенно. Вентиляція легенів. Інтубація, якщо необхідно, та кероване дихання (міорелаксація – 2 мг панкуроніуму).

Зупинка кровообігу, спричинена асистолією або фібриляцією шлуночків.

Загальні заходи з відновлення серцево-судинної та дихальних функцій (ABC правило):

A – дихальні шляхи, наприклад вільне дихання та/або інтубація;

B – дихання, наприклад підвищення доставки кисню, якщо можливо;

C – циркуляція, наприклад масаж серця (якщо необхідно, протягом декількох годин);

адреналін 0,5 мг в/в або 1,5 мг розведеного у 10 мл фізіологічного розчину через трахеальну трубку. Повторити, якщо необхідно, залежно від клінічної відповіді; 8,4 % розчин бікарбонату натрію з розрахунку 1 мл/кг маси тіла внутрішньовенно. Повторити через 15 хвилин.

Дефібриляція у випадку фібриляції шлуночків. Якщо це не є дієвим, повторити після введення внутрішньовенно розчину калію хлориду (5–15 ммоль/л); інфузійне введення катехоламінів (адреналін та/або допаміну/добутаміну); якщо показано, інфузійне введення концентрованого розчину натрію хлориду (80–100 ммоль/л) до досягнення рівня натрію у плазмі 145–150 ммоль/л.

Лаваж шлункового вмісту.

Дексаметазон 25–50 мг внутрішньовенно.

40 % розчин сорбітолу внутрішньовенно з розрахунку 1 мл/кг маси тіла.

Кардіостимуляція.

Гемодіаліз не показаний, оскільки пропafenон зв'язується з білками плазми (> 95 %) і має великий об'єм розподілу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Діти.

Препарат не застосовують дітям.

Особливості застосування.

Дорослим доза та кількість прийомів встановлюється індивідуально і коригується лікарем під контролем артеріального тиску і ЕКГ.

Перед початком лікуванням і під час лікування необхідно проводити моніторинг ЕКГ і регулярні клінічні обстеження кожного пацієнта для оцінки терапевтичної реакції та вирішення питання про подальше продовження лікування.

Лікування пропafenоном гідрохлоридом може відбитися на роботі кардіостимулятора: його ритмі і порозі чутливості до стимулу. Робота кардіостимулятора повинна знаходитися під постійним контролем і, при необхідності, пристрій повинен бути перепрограмований.

Не виключається можливість конверсії пароксизмальної фібриляції передсердь на тріпотіння передсердь з блокадою проведення 2:1 або 1:1.

Так само як і для інших антиаритмічних засобів класу ІС у пацієнтів з прогресуючим захворюванням серця, що супроводжується структурними змінами міокарда, можуть виникати дуже тяжкі побічні реакції.

Пацієнтам літнього віку або пацієнтам з порушеннями функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка < 35 %), або хворим з тяжкими ураженнями міокарда на початку лікування дозу необхідно збільшувати поступово (з інтервалом 5–8 днів) і з обережністю.

У пацієнтів з порушеннями функції печінки або нирок може відбуватися накопичення ліків. Таким пацієнтам дозу слід підбирати індивідуально з обережністю під контролем ЕКГ і рівня пропafenону у плазмі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Рекомендовано утримуватися від керування автотранспортом та займатися потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій, оскільки артеріальна гіпотензія, включаючи постуральну гіпотензію та ортостатичну гіпотензію, запаморочення, підвищену втомлюваність, затьмарений зір, можуть зменшувати рівень уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні пропafenону з препаратами, які впливають на частоту серцевих скорочень (ЧСС), внутрішньосерцеву провідність та/або пригнічують скоротливість міокарда (антиаритмічні препарати III класу, недигідропіридинові антагоністи каль-

цію, бета-блокатори), можливе взаємне посилення дії. Описані випадки підвищення рівнів пропранололу, метопрололу, дезипраміну, циклоспорину та дигоксину в плазмі крові при одночасному застосуванні пропafenону. Активність пропafenону збільшується при одночасному прийомі з циметидином, хінідином, еритромицином, кетоканазолом або грейпфрутовим соком. При одночасному використанні місцевих анестетиків (наприклад, при імплантації кардіостимуляторів або при хірургічних чи стоматологічних операціях), а також препаратів, що знижують ЧСС і пригнічують скоротливість міокарда (блокатори β-адренорецепторів, трициклічні антидепресанти), необхідно враховувати можливість взаємного посилення кардіодепресивної дії. При одночасному застосуванні пропafenону і внутрішньовенному введенні лідокаїну підвищується можливість негативного впливу лідокаїну на центральну нервову систему. Одночасний прийом ритонавіру підвищує частоту побічних явищ Пропанорму. Одночасне застосування пропafenону та фенобарбіталу та/або рифампіцину може призвести до зниження антиаритмічної ефективності пропafenону.

Пропafenон підвищує активність пероральних антикоагулянтів (наприклад варфарину), потенціює ефект варфарину, блокує його біотрансформацію.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Пропafenон гідрохлорид є антиаритмічним засобом ІС класу (за класифікацією Williams) з помірним блокуючим впливом на бета-адренорецептори. Зменшує максимальну швидкість деполаризації та амплітуду потенціалу дії у волокнах Пуркінє, не впливає на потенціал спокою. Найбільш виражений ефект реєструється в системі Гіса-Пуркінє.

Фармакокінетика. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 2–3 години після введення пропafenону гідрохлориду. Пропafenон значною мірою метаболізується (під впливом CYP2D6 при першому проходженні через печінку), його абсолютна біодоступність залежить від величини дози і способу введення. Пропafenон метаболізується двома генетично обумовленими способами. Більш ніж у 90 % пацієнтів активна речовина препарату метаболізується з періодом напіввиведення 2–10 годин. При цьому утворюються два активних метаболіти, під впливом CYP2D6 виникає 5-гідроксипропafenон, а за допомогою CYP3A4 і CYP1A2 утворюється N-дипропілпропafenон (норпропafenон). У менш ніж 10 % пацієнтів метаболізм пропafenону відбувається більш повільно, при цьому утворення 5-гідроксипропafenону взагалі не відбувається або він виникає у незначній кількості. У швидких метаболізаторів період напіввиведення становить 2,8–11 годин, а у повільних метаболізаторів – близько 17 годин. У швидких метаболізаторів насичене гідроксилування (CYP2D6) визначає нелінійність фармакокінетичних процесів, у той час як у повільних метаболізаторів фармакокінетика відрізняється лінійністю.

Рівновага досягається в усіх пацієнтів через 3–4 дні, тому рекомендовані дози однакові для всіх пацієнтів. Значні індивідуальні відмінності у фармакокінетиці пропafenону гідрохлориду значною мірою визначаються першим проходженням через печінку і нелінійністю фармакокінетики у швидких метаболізаторів. Через велику різницю в рівнях ліків у крові дозування препарат необхідно ретельно титрувати, особливу увагу при цьому слід приділяти проведенню клінічних та ЕКГ-тестів на прояв токсичності.

Звичайні дослідження з безпечності, токсичності при повторних дозах, генотоксичності, канцерогенного потенціалу та репродуктивної токсичності препарату не виявили особливої небезпеки для людини.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

прозорий, безбарвний розчин, практично без частинки.

Несумісність.

Пропанорм® розчин для ін'єкцій 3,5 мг/мл не слід розводити 0,9 % розчином натрію хлориду (фізіологічним розчином) оскільки можливе утворення осаду.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Не потрібні спеціальні умови зберігання.

Упаковка.

По 10 мл у скляній ампулі. По 5 ампул у прозорих формованих контейнерах із плівки ПВХ, по 2 контейнери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПРО.МЕД.ЦС Прага а. т. / PRO.MED.CS Praha a. s.

Місцезнаходження.

Телська 1, 140 00 Прага 4, Чеська Республіка /

Telčská 1, 140 00 Praha 4, Czech Republic.

Дата останнього перегляду.