МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **РЕФРАЛОН®**

Регистрационный номер: ЛП-002510 от 24.06.2014 г.
Торговое наименование: Рефралон®
Международное непатентованное наименование: отсутствует
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения
Состав:
действующее вещество – 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил]бензамида гидрохлорид 1 мг;
вспомогательные вещества – лимонной кислоты моногидрат 0,33 мг; натрия цитрата дигидрат 6,49 мг; полисорбат-80 (твин-80) 2 мг; вода для инъекций до 1 мл.
Описание: прозрачная слегка желтоватая жидкость
Фармакотерапевтическая группа: антиаритмическое средство
Код АТХ: C01BD

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Основным механизмом действия препарата Рефралон® является подавление выходящего калиевого тока задержанного выпрямления, что приводит к удлинению фазы реполяризации потенциала действия и к удлинению рефрактерных периодов волокон сердца. Именно удлинение рефрактерных периодов миокарда является механизмом антиаритмического действия препаратов III класса. Препарат Рефралон® не оказывает существенного влияния на автоматизм синусового узла, не замедляет скорость проведения импульсов по проводящей системе сердца, в том числе в атриовентрикулярном узле. Препарат не влияет на интервалы PQ и QRS в комплексах синусового происхождения. Однако действие препарата может сопровождаться частотно-зависимым нарушением внутрижелудочкового проведения в виде аберрантных желудочковых комплексов в ответ на преждевременные предсердные импульсы. Основным электрокардиографическим проявлением действия препарата является удлинение интервалов QT и QTc. В ряде случаев может наблюдаться появление волны U.
Антиаритмический эффект (купирование аритмии) может развиваться непосредственно после введения первой дозы препарата, но может быть отсроченным и по отношению ко времени введения повторных доз.

140067

Длительность интервала QT (QTc) – основного показателя выраженности фармакологического эффекта препарата и контроля его безопасности, начинает увеличиваться уже во время введения раствора, и после его прекращения достигает максимума к 15 мин от начала введения. После этого она мало меняется на протяжении от 1 часа до 6 – 7 часов в зависимости от суммарной дозы введенного препарата. В дальнейшем длительность интервала QT (QTc) плавно снижается, достигая нормальных значений в сроки от 3 до 24 часов в зависимости от введенной дозы препарата и индивидуальной реакции пациента.

В терапевтических дозах препарат не влияет на артериальное давление, не оказывает неблагоприятного воздействия на основные системы и функции организма.

Фармакокинетика. Препарат Рефралон® при внутривенном введении быстро исчезает из кровяного русла с периодом полураспределения 5,13 мин. Время полуэлиминации из крови составило 23,3 мин. Препарат очень быстро проникает в такие органы, как печень, почки, сердце. Кумуляции в этих органах не наблюдалось. Период полуэлиминации препарата из органов составил около 1 часа. Препарат в тканях мозга не обнаружен.

Данные по изучению метаболизма препарата показывают, что его биотрансформация идет по пути дезэтилирования, восстановления NO_2-группы до NH_2 с последующим ацетилированием.

При внутривенном введении препарат выводится почками, как в неизмененном виде, так и в виде метаболитов. В фекалиях препарат отсутствует.

Специальных исследований по оценке фармакокинетики препарата Рефралон® у лиц пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек и (или) печени не проводилось.

Показания к применению

Купирование пароксизмальной и персистирующей (в том числе, длительно персистирующей) формы фибрилляции и трепетания предсердий.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях более 440 мс;
- брадисистолическая форма фибрилляции или трепетания предсердий с ЧСС < 50 уд. в мин или паузы > 3 сек, зарегистрированные на ЭКГ или выявленные по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру;

- синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), зарегистрированные ранее на фоне синусового ритма, за исключением случаев их коррекции электрокардиостимулятором;
- атриовентрикулярная блокада II – III степени, двух- и трехпучковые блокады при отсутствии электрокардиостимулятора;
- гипокалиемия, гипомагниемия;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены);
- острый коронарный синдром (эффективность и безопасность не изучены);
- декомпенсированная или тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III – IV функциональный класс по классификации NYHA) (эффективность и безопасность не изучены);
- бронхиальная астма, тяжелая дыхательная недостаточность (эффективность и безопасность не изучены);
- беременность и период грудного вскармливания;
- прием антиаритмических препаратов класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);
- прием антиаритмических препаратов класса III (дофетилид, амиодарон, соталол, дронедарон, ибутилид, бретилия тозилат);
- прием не антиаритмических препаратов, способных вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»;
- прием сердечных гликозидов;
- противопоказания к восстановлению синусового ритма.

С осторожностью

- при нарушении функции печени;
- при нарушении функции почек;
- у пациентов пожилого возраста;
- атриовентрикулярная блокада I степени;
- ХСН I – II ФК по классификации NYHA;
- у пациентов, постоянно принимающих антиаритмические препараты класса Ic, бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (рекомендуется пропустить как минимум один прием поддерживающей антиаритмической терапии);
- у пациентов с синдромом Бругада;
- у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и кардиовертерами-дефибрилляторами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В связи с отсутствием необходимых клинических данных применение препарата Рефралон® не рекомендуется при беременности.

Период грудного вскармливания

Сведения о проникновении препарата в грудное молоко отсутствуют. При необходимости назначения препарата в период грудного вскармливания, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Только для внутривенного введения.

Введение препарата Рефралон® должно производиться в условиях палаты интенсивной терапии с последующим наблюдением в течение 24 часов под непрерывным контролем ЭКГ для своевременного выявления возможных нежелательных явлений. До введения препарата и после введения каждой из последовательных доз препарата необходимо проводить регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях для контроля за ЧСС, длительностью интервалов QRS, QT, QTc.

Перед применением препарат Рефралон® необходимо развести в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Введение препарата проводится в виде трёх последовательных этапов:

- введение в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела, внутривенно в течение 2 – 3 мин;
- при отсутствии эффекта (восстановление синусового ритма не произошло) через 15 мин повторное внутривенное введение в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (суммарная доза препарата 20 мкг/кг массы тела);
- при отсутствии эффекта (восстановление синусового ритма не произошло) через 15 мин повторное внутривенное введение в дозе 10 мкг на 1 кг массы тела (максимальная суммарная доза препарата 30 мкг/кг массы тела).

Введение препарата прекращается на любом из этапов в случае:

- восстановления синусового ритма;
- урежения ЧСС < 50 уд./мин;
- увеличения длительности интервала QT > 500 мс;
- развития проаритмических эффектов.

В случае рецидивирования фибрилляции предсердий после восстановления синусового ритма и при отсутствии противопоказаний возможно повторное введение препарата Рефралон®, при этом максимальная суммарная суточная доза препарата (с момента первого введения препарата) не должна превышать 30 мкг/кг массы тела.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных лекарственных реакций определена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, ≤ 1/10), нечасто (> 1/1000, ≤ 1/100), редко (> 1/10000, ≤ 1/1000), очень редко (менее 1/10000), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны сердца: очень часто – увеличение длительности интервала QT > 500 мс; часто – появление желудочковых нарушений ритма сердца, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»; нечасто – снижение ЧСС на фоне синусового ритма менее 50 уд./мин.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – повышение активности аспартат- и аланинаминотрансферазы.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко – во время введения препарата возможно появление «ощущения жара».

Передозировка

Симптомы: возможна тяжелая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин), увеличение длительности интервала QT > 500 мс, появление желудочковых нарушений ритма сердца. Частота возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» составляет 1,5 %.

Лечение: при возникновении устойчивого пароксизма желудочковой тахикардии типа «пируэт» рекомендовано внутривенное введение солей магния или учащающая кардиостимуляция, при необходимости – проведение электрической кардиоверсии. При развитии тяжелой брадикардии на фоне восстановления синусового ритма возможно введение атропина.

Специфического антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказано сочетание препарата Рефралон® с препаратами, потенциально способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», включая:

- *антиаритмические лекарственные препараты IA класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);
- *антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилид, амиодарон, соталол, дронедарон, ибутилид, бретилия тозилат);
- *прочие антиаритмические препараты* (флекаинид);
- другие (не антиаритмические) лекарственные средства, такие как:

- нейролептики: *фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол); сертиндол, пимозид;

- антидепрессанты: *трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (циталопрам, эсциталопрам);
- *антибактериальные средства: фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); *макролиды* (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
- *противогрибковые средства – азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
- *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);
- *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);
- *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд);
- *антигистаминные средства* (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- *прочие лекарственные средства* (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

Из-за риска развития брадикардии и нарушений проводимости не рекомендуется введение препарата Рефралон® на фоне приема бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, урежающих ЧСС (верапамил, дилтиазем). Рекомендуется пропустить прием поддерживающей терапии перед применением препарата Рефралон®.

Особые указания

Введение препарата Рефралон® должно производиться в условиях палаты интенсивной терапии с последующим пребыванием в ней для непрерывного мониторирования ЭКГ с целью своевременного выявления возможных желудочковых аритмий и динамического измерения интервалов QT, QTc вплоть до нормализации этих показателей или до 24 часов. Перед каждым введением и после введения каждой из последовательных доз препарата необходимо проводить регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях для контроля за ЧСС, длительностью интервалов QRS, QT, QTc.

Необходимо учитывать, что у лиц пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек и (или) печени риск развития побочных эффектов и вероятность передозировки препарата более высоки.

При необходимости купирования фибрилляции или трепетания предсердий длительностью более 48 ч или длительность которой неизвестна, необходимо предварительное назначение антикоагулянтной терапии в течение не менее

трех недель перед восстановлением ритма (возможно назначение на менее продолжительный срок в случае проведения чреспищеводного эхокардиографического исследования перед восстановлением ритма). После восстановления ритма в этом случае антикоагулянтная терапия должна быть продолжена не менее четырех недель. Пациентам с высоким риском кардиоэмболических осложнений фибрилляции предсердий, имеющим 2 и более балла по шкале CHA2DS2-Vasc показан постоянный прием антикоагулянтов.

Опыт применения препарата Рефралон® у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий, а также у пациентов с фибрилляцией предсердий, возникшей в остром периоде после операций на сердце, отсутствует.

В случае сохранения фибрилляции предсердий после применения препарата Рефралон® возможно проведение электроимпульсной терапии с целью купирования аритмии. Принимая во внимание длительность действия препарата Рефралон® (у некоторых пациентов (около 10 %) отмечалось отсроченное восстановление синусового ритма через 6 – 24 ч после применения препарата Рефралон®), а также во избежание взаимодействия применяемых при оказании анестезиологического пособия средств с препаратом Рефралон®, проведение электроимпульсной терапии рекомендуется отложить на срок до 24 ч от начала применения препарата Рефралон®.

Принимая во внимание электрофизиологические эффекты препарата Рефралон®, его применение у пациентов с синдромом Бругада возможно (с осторожностью). Однако опыт применения препарата Рефралон® у этой категории пациентов в настоящее время отсутствует.

В настоящее время отсутствует достоверная информация о наличии или отсутствии влияния препарата Рефралон® на пороги стимуляции и детекции имплантированных электрокардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов. Несмотря на то, что при оценке электрофизиологических эффектов препарата Рефралон® в ходе клинических исследований повышения порогов стимуляции не отмечалось, применение препарата Рефралон® у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и кардиовертерами-дефибрилляторами должно производиться с осторожностью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Сведения о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами и на выполнение других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, отсутствуют.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 мг/мл. По 2 мл в ампулы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса с точкой или кольцом надлома. По 3 или 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной. 1 контурная ячейковая упаковка с 3 ампулами или 1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпуск только для кардиологических отделений лечебно-профилактических учреждений.

Производитель

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России).

Адрес места производства: 121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, стр. 24, стр. 25, стр. 48, тел./факс (499) 149-02-13.

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, тел./факс (499) 149-02-13.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
Заместитель генерального директора –
директор ЭПМБП

В.А. Матолыгин

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 3

140067