МИНЗДРАВ РОССИИ
ФЛ015229/01-300519
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Ритмонорм®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ритмонорм®

Международное непатентованное или группировочное наименование: пропафенон

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

Действующее вещество: пропафенона гидрохлорид 150 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 25,40 мг; кроскармеллоза натрия – 10,00 мг; крахмал кукурузный – 20,00 мг; гипромеллоза-2910 – 8,00 мг; магния стеарат – 0,50 мг; вода – 6,10 мг.

Пленочная оболочка: макрогол 400 – 0,52 мг; макрогол 6000 – 4,176 мг; гипромеллоза-2910 – 6,264 мг, титана диоксид (Е 171) – 1,04 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с гравировкой «150» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: антиаритмическое средство

Код АТХ: C01BC03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Пропафенон является антиаритмическим препаратом класса IC по классификации Вогана-Вильямса. Блокирует быстрые натриевые каналы, уменьшает быстрый входящий ток

ионов натрия и тормозит фазу 0 потенциала действия (быструю деполяризацию). Пропафенон также обладает прямым мембраностабилизирующим действием, слабо выраженной бета-адреноблокирующей активностью и местноанестезирующим действием, примерно равным эффекту прокаина. Кроме того, пропафенона гидрохлорид в высокой концентрации тормозит медленный входящий ток кальция; однако этот эффект является слабым (примерно 1/100 от эффекта верапамила) и не вносит существенный вклад в антиаритмическое действие препарата.

Пропафенон замедляет нарастание потенциала действия, вследствие чего снижается скорость проведения импульса (отрицательный дромотропный эффект) в предсердии, атриовентрикулярном узле и, в основном, в системе Гиса-Пуркинье. Пропафенон также замедляет фазу 4 потенциала действия, удлиняет рефрактерный период и угнетает спонтанный автоматизм миокарда, пучка Гиса и волокон Пуркинье.

Пропафенон замедляет проведение импульса в дополнительных проводящих путях (например, при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта) за счет удлинения рефрактерного периода и блокады проведения как в антеградном, так и, преимущественно, в ретроградном направлении. Уменьшает спонтанную возбудимость миокарда (за счет увеличения порога стимуляции), подавляет автоматизм эктопических очагов возбуждения и повышает порог фибрилляции желудочков.

Пропафенон вызывает небольшое расширение волны P, удлинение интервалов PQ и QRS на ЭКГ; при этом интервал QTc, как правило, остается неизменным.

Пропафенон гидрохлорид может оказывать отрицательное инотропное действие на миокард. После внутривенного введения пропафенона у пациентов с умеренным нарушением сократительной функции левого желудочка отмечалось повышение давления заклинивания легочной артерии, увеличение системного и легочного сосудистого сопротивления с одновременным небольшим снижением сердечного выброса и сердечного индекса. У пациентов с исходной сниженной сократимостью миокарда применение препарата Ритмонорм® может приводить к клинически значимому снижению сократительной функции левого желудочка.

Метаболиты пропафенона обладают фармакологической активностью.

Основной метаболит – 5-гидроксипропафенон – по сравнению с пропафеноном проявляет сопоставимую активность в отношении натриевых и кальциевых каналов, но имеет примерно в 10 раз меньшую бета-адреноблокирующую активность.

N-депропилпропафенон (норпропафенон) проявляет более слабую активность в отношении натриевых каналов, но обладает сопоставимым сродством к бета-адренорецепторам.

Фармакокинетика

Пропафенон представляет собой рацемическую смесь, состоящую из S-пропафенона и R-пропафенона.

Всасывание

Максимальная концентрация (C_{max}) препарата в плазме крови достигается в интервале от 2 до 3 часов после приема внутрь. Пропафенон подвергается значительной и насыщаемой пресистемной биотрансформации с помощью изофермента CYP2D6 (эффект «первичного прохождения» через печень), в связи с этим абсолютная биодоступность препарата зависит от дозы и лекарственной формы. Хотя прием пищи вызывал увеличение биодоступности и C_{max} в плазме крови в исследовании приема однократной дозы, при многократном приеме пропафенона здоровыми добровольцами пища значимо не изменяла биодоступность.

Распределение

Пропафенон быстро распределяется в организме. Объем распределения в равновесном состоянии составляет от 1,9 до 3,0 л/кг. Степень связывания пропафенона с белками плазмы крови зависит от концентрации и снижается с 97,3 % при концентрации 0,25 мкг/мл до 81,3 % при концентрации 100 мкг/мл.

Метаболизм и выведение

Существует два генетически обусловленных пути метаболизма пропафенона. Более чем у 90 % пациентов препарат быстро и значительно метаболизируется, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 2 до 10 часов (так называемые «быстрые метаболизаторы»). У таких пациентов пропафенон метаболизируется до двух активных метаболитов: 5-гидроксипропафенон, образующийся с помощью изофермента CYP2D6, и N-депропилпропафенон (норпропафенон), образующийся с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. Менее чем у 10 % пациентов пропафенон метаболизируется медленнее, поскольку 5-гидроксипропафенон не образуется или образуется в незначительных количествах (так называемые «медленные метаболизаторы»). Расчетный период полувыведения составляет от 2 до 10 часов у «быстрых метаболизаторов» и от 10 до 32 часов у «медленных метаболизаторов». Клиренс пропафенона составляет от

0,67 до 0,81 л/ч/кг.

Поскольку равновесное состояние достигается через 3-4 дня приема препарата, то рекомендуемый режим дозирования пропафенона гидрохлорида одинаков для всех пациентов независимо от скорости метаболизма («быстрые» или «медленные» метаболизаторы).

Линейность/нелинейность

У «быстрых метаболизаторов» путь насыщаемого гидроксилирования (с помощью изофермента CYP2D6) обеспечивает нелинейную фармакокинетику пропафенона, а у «медленных метаболизаторов» – линейную.

Внутри-/межиндивидуальная вариабельность

Фармакокинетика пропафенона гидрохлорида имеет значительную индивидуальную вариабельность, что обусловлено, главным образом, эффектом «первичного прохождения» через печень, а также нелинейностью фармакокинетики у «быстрых метаболизаторов». Широкая вариабельность концентрации пропафенона в плазме крови требует осторожного титрования дозы и наблюдения за клиническими и электрокардиографическими признаками действия препарата.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек содержание пропафенона сильно варьировало и существенно не отличалось от такового у здоровых пациентов молодого возраста. Содержание 5-гидроксипропафенона было сходным, однако содержание глюкуронидов пропафенона было в два раза выше.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек содержание пропафенона и 5-гидроксипропафенона было сходным по сравнению со здоровыми добровольцами, однако наблюдалась кумуляция глюкуроновых метаболитов. При нарушении функции почек пропафенона гидрохлорид следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени

Биодоступность и период полувыведения пропафенона при приеме внутрь повышаются у пациентов с нарушением функции печени. Необходима корректировка дозы препарата при нарушениях функции печени.

Показания к применению

Препарат Ритмонорм® предназначен для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

- Пароксизмальные наджелудочковые тахиаритмии, в том числе AV-узловая тахикардия, наджелудочковая тахикардия у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) и/или пароксизмальной фибрилляцией предсердий.
- Тяжелая пароксизмальная желудочковая тахиаритмия, угрожающая жизни.

Противопоказания

- Известная повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
- Синдром Бругада (см. раздел «Особые указания»).
- Инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3 месяцев.
- Значительные органические изменения миокарда, такие как:
  - декомпенсированная сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35 %;
  - кардиогенный шок, за исключением аритмического шока;
  - выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин);
  - синдром слабости синусового узла, нарушения внутрипредсердной проводимости, AV-блокада второй степени и выше, блокада ножек пучка Гиса или дистальная блокада (у пациентов без электрокардиостимулятора);
  - выраженная артериальная гипотензия.
- Выраженные нарушения водно-электролитного баланса (например, нарушения метаболизма калия).
- Тяжелые обструктивные заболевания легких.
- Одновременное применение ритонавира.
- Миастения гравис.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Нарушение функции печени и/или почек, пароксизмальная фибрилляция предсердий (см. раздел «Особые указания»), применение у пациентов с

электрокардиостимулятором/кардиовертером-дефибриллятором, пожилой возраст, органические изменения миокарда (см. раздел «Способ применения и дозы»), беременность и период грудного вскармливания, обструктивные заболевания легких, такие как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); брадикардия; артериальная гипотензия; одновременное применение с другими антиаритмическими препаратами, препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ, дигоксином, бета-адреноблокаторами; одновременное применение с ингибиторами и индукторами изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Соответствующих и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат можно применять при беременности только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Пропафенона гидрохлорид проникает через плацентарный барьер. Концентрация пропафенона в пуповине составляет примерно 30 % от концентрации в крови матери.

Было установлено, что пропафенон обладает эмбриотоксичностью у кроликов и крыс при введении внутрь в дозах, токсичных для материнского организма – 150 мг/кг/сут (смертность, снижение набора веса и потребления пищи у самок при дозе примерно в 3 раза выше максимальной рекомендуемой дозы у человека (МРДЧ) в пересчете на мг/м^2 площади поверхности тела) и 600 мг/кг/сут (снижение набора веса и потребления пищи у самок при дозе примерно в 6 раз выше МРДЧ в пересчете на мг/м^2 площади поверхности тела), соответственно. Также доза, токсичная для материнского организма, в размере 600 мг/кг/сут (примерно в 6 раз выше МРДЧ в пересчете на мг/м^2 площади поверхности тела) дополнительно вызывала снижение веса плода у крыс. У кроликов при дозе 30 мг/кг/сут (меньше МРДЧ в пересчете на мг/м^2 площади поверхности тела) в отсутствии материнской токсичности наблюдалось увеличение массы плаценты и задержка оссификации.

Период грудного вскармливания

Исследований выделения пропафенона с грудным молоком не проводилось. Однако имеются ограниченные данные о том, что пропафенон может выделяться с грудным

молоком. Пропафенона гидрохлорид следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Из-за горького вкуса и местного анестезирующего действия пропафенона таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая жидкостью. Препарат Ритмонорм® может приниматься одновременно с приемом пищи.

Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от ответной реакции пациента и полученного эффекта. Индивидуальная поддерживающая доза должна подбираться под кардиологическим наблюдением, включая мониторинг ЭКГ и контроль артериального давления.

Пациентам, у которых наблюдается существенное расширение комплекса QRS или AV-блокада второй или третьей степени, рекомендуется снизить дозу. Доза препарата должна быть снижена при увеличении длительности интервала QRS более, чем на 20 % (>0,12 с) или при увеличении интервала PQ более, чем на 20 % (>0,24 с). Доза препарата должна быть снижена или прием препарата должен быть прекращен до тех пор, пока показатели ЭКГ не вернутся к нормальным пределам.

Режим дозирования

Применение препарата Ритмонорм® следует начинать в условиях стационара. Лечение должен осуществлять кардиолог, имеющий опыт лечения соответствующих нарушений сердечного ритма.

У пациентов с массой тела около 70 кг в период подбора дозы и для поддерживающей терапии рекомендованная суточная доза составляет от 450 до 600 мг пропафенона гидрохлорида, разделенная на 2 или 3 приема в сутки. При необходимости суточная доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы – 900 мг пропафенона гидрохлорида. У пациентов с более низкой массой тела суточную дозу необходимо уменьшить соответствующим образом.

Не следует начинать увеличение дозы, если длительность применения препарата составляет менее 3-4 дней.

Пациенты пожилого возраста

Не было выявлено различий в эффективности или безопасности применения препарата в

данной группе пациентов, однако нельзя исключать более высокую чувствительность отдельных более пожилых пациентов, поэтому данные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Также поступают и при проведении поддерживающей терапии. Не следует начинать увеличение дозы, если длительность применения препарата составляет менее 5-8 дней.

Нарушение функции почек и/или печени

У пациентов с нарушением функции почек и/или печени возможно накопление препарата при применении стандартных доз. Тем не менее, подбор дозы пропафенона гидрохлорида в данной группе пациентов необходимо проводить под тщательным клиническим контролем и контролем ЭКГ.

Пропуск приема очередной дозы

Если пациент забыл принять очередную дозу препарата Ритмонорм®, то пропущенную дозу следует принять сразу после того, как пациент об этом вспомнил, если только это не произошло незадолго до времени приема следующей дозы. В последнем случае пропущенную дозу принимать не следует. Никогда не удваивайте пропущенную дозу!

Побочное действие

Наиболее распространенными и очень частыми нежелательными реакциями, связанными с применением пропафенона, являются головокружение, нарушение сердечной проводимости и ощущение сердцебиения.

В таблице ниже приведены нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований и при пострегистрационном опыте применения пропафенона. Все реакции, расцененные как имеющие, по меньшей мере, возможную связь с применением пропафенона, представлены по системам органов и частоте встречаемости согласно следующим критериям: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100) и частота неизвестна (нежелательные реакции выявлены в ходе пострегистрационного опыта применения; невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных). Внутри каждой группы по частоте встречаемости нежелательные реакции расположены в порядке снижения степени серьезности, в случае если таковую возможно было оценить.

Система органов по классификации медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA)	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Тромбоцитопения
	Частота неизвестна	Агранулоцитоз Лейкопения Гранулоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности[1]
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Нечасто	Снижение аппетита
Нарушения психики	Часто	Тревога Нарушения сна
	Нечасто	«Кошмарные» сновидения
	Частота неизвестна	Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головокружение[2]
	Часто	Головная боль Нарушения вкуса
	Нечасто	Обморок Атаксия Парестезия
	Частота неизвестна	Судороги Экстрапирамидные симптомы Беспокойство
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Нечасто	Вертиго

Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Нарушение сердечной проводимости[3] Ощущение сердцебиения
	Часто	Синусовая брадикардия Брадикардия Тахикардия Трепетание предсердий
	Нечасто	Желудочковая тахикардия Аритмия[4]
	Частота неизвестна	Фибрилляция желудочков Сердечная недостаточность[5] Снижение частоты сердечных сокращений
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Снижение артериального давления
	Частота неизвестна	Ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Боль в животе Рвота Тошнота Диарея Запор Сухость слизистой оболочки полости рта
	Нечасто	Вздутие живота Метеоризм
	Частота неизвестна	Позывы на рвоту Желудочно-кишечные расстройства
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих	Часто	Нарушения функции печени[6]
	Частота неизвестна	Гепатоцеллюлярные нарушения

путей		Холестаз Гепатит Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Крапивница Кожный зуд Кожная сыпь Эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Частота неизвестна	Волчаночноподобный синдром
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нечасто	Эректильная дисфункция
	Частота неизвестна	Снижение количества сперматозоидов[7]
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Боль в грудной клетке Слабость Повышенная утомляемость Лихорадка

[1] Могут проявляться в виде холестаза, дискразии крови и кожной сыпи.

[2] За исключением вертиго.

[3] Включая синоатриальную блокаду, AV-блокаду и внутрижелудочковую блокаду.

[4] Применение пропафенона может быть связано с проаритмическими эффектами, которые проявляются увеличением частоты сердечных сокращений (тахикардия) или фибрилляцией желудочков. Некоторые из этих аритмий могут быть жизнеугрожающими и могут потребовать проведения реанимационных мероприятий для предотвращения потенциального летального исхода.

[5] Возможно ухудшение течения сердечной недостаточности.

[6] В том числе изменения «печеночных проб»: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы.

[7] Снижение количества сперматозоидов обратимо после отмены пропафенона.

Передозировка

Симптомы

Со стороны миокарда

Последствия передозировки пропафенона гидрохлорида для миокарда проявляются

нарушениями генерации и проведения импульсов, такими как удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, подавление автоматизма синусового узла, AV-блокада, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков и остановка сердца. Снижение сократимости (отрицательный инотропный эффект) может привести к выраженному снижению артериального давления, которое в тяжелых случаях может вызвать кардиогенный шок.

Экстракардиальные признаки и симптомы: при передозировке были описаны метаболический ацидоз, головная боль, головокружение, нечеткость зрения, парестезия, тремор, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта и судороги. Также сообщалось о случае летального исхода.

В случаях тяжелого отравления возможны клонико-тонические судороги, парестезия, сонливость, кома и остановка дыхания.

Лечение

Попытки выведения препарата из организма посредством гемоперфузии малоэффективны. В связи с большим объемом распределения и высокой степенью связывания с белками плазмы крови (>95 %) проведение гемодиализа неэффективно.

Помимо проведения общих неотложных мероприятий, необходимо контролировать жизненно важные показатели в палате интенсивной терапии и корректировать их в случае необходимости.

Для контроля сердечного ритма и артериального давления эффективными мероприятиями являются дефибрилляция, а также инфузии дофамина. Судороги купируют внутривенным введением диазепама.

Могут потребоваться общие поддерживающие мероприятия, такие как подключение к аппарату искусственного дыхания и непрямой массаж сердца. При необходимости возможна установка временного электрокардиостимулятора для контроля сердечного ритма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Препараты, удлиняющие интервал QT на ЭКГ, и антиаритмические препараты

Совместное применение пропафенона гидрохлорида с другими антиаритмическими препаратами или препаратами, удлиняющими интервал QT, не изучалось подробно. Такие

препараты могут включать в себя многие антиаритмические средства, некоторые фенотиазины, трициклические антидепрессанты и макролиды для приема внутрь. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом и, в зависимости от терапевтического ответа, может потребоваться изменение дозы каждого препарата.

Амиодарон

Комбинированная терапия амиодароном и пропафенона гидрохлоридом может влиять на проводимость и реполяризацию и приводить к отклонениям, которые потенциально могут быть проаритмогенными. В этом случае может потребоваться корректировка дозы обоих препаратов исходя из терапевтического ответа.

Лидокаин

Существенного влияния на фармакокинетику пропафенона или лидокаина не наблюдалось при их совместном применении у пациентов. Однако при их совместном применении сообщалось о повышенном риске развития побочных эффектов лидокаина со стороны центральной нервной системы.

Прочие препараты

При совместном применении пропафенона гидрохлорида с местными анестетиками (например, при имплантации электрокардиостимулятора, при хирургических вмешательствах или в стоматологии) или другими лекарственными средствами, которые урежают ЧСС и/или снижают сократимость миокарда (например, бета-адреноблокаторами, трициклическими антидепрессантами), возможно усиление побочных эффектов препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Ингибиторы изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4

Препараты, которые ингибируют изоферменты CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4, например, кетоконазол, циметидин, хинидин, эритромицин и грейпфрутовый сок, могут вызывать повышение концентрации пропафенона гидрохлорида в плазме крови. При одновременном применении пропафенона гидрохлорида с ингибиторами этих изоферментов, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, в случае необходимости дозу лекарственного препарата следует корректировать.

Одновременное применение пропафенона гидрохлорида с ритонавиром противопоказано в связи с высоким потенциальным риском увеличения концентрации пропафенона в плазме крови.

Субстраты изоферментов CYP2D6, CYP1A2 и CYP3A4

Одновременное применение пропафенона с препаратами, которые метаболизируются с помощью изоферментов CYP2D6 (например, венлафаксин, дезипрамин), CYP1A2 (например, теофиллин) или CYP3A4 (например, циклоспорин) может вызывать повышение концентрации этих препаратов в плазме крови.

Индукторы изоферментов CYP2D6 и CYP3A4

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

Одновременное назначение рифампицина и пропафенона у «быстрых метаболизаторов» приводило к снижению плазменных концентраций пропафенона на 67 % с одновременным снижением концентрации 5-гидроксипропафенона на 65 %. Концентрация норпропафенона увеличилась на 30 %. У «медленных метаболизаторов» отмечалось уменьшение концентрации пропафенона в плазме крови на 50 %, а также увеличение AUC и C_{max} норпропафенона соответственно на 74 % и 20 %.

Почечная экскреция пропафенона и его метаболитов значительно снижалась. Аналогичные результаты были отмечены и у пожилых пациентов: AUC и C_{max} пропафенона снижались на 84 % с одновременным уменьшением AUC и C_{max} 5-гидроксипропафенона на 69 % и 57 % соответственно.

Так как фенобарбитал является индуктором изофермента CYP3A4, следует контролировать ответ на терапию в случае присоединения пропафенона к длительной терапии фенобарбиталом.

Хинидин

Хинидин в небольших дозах полностью ингибирует гидроксилирование пропафенона с помощью изофермента CYP2D6. Одновременный прием хинидина в дозе 50 мг 3 раза в сутки с пропафеноном в дозе 150 мг 3 раза в сутки (в форме таблеток с немедленным высвобождением) приводил к уменьшению клиренса пропафенона на 60 % у «быстрых метаболизаторов» (делая последних, по сути, «медленными метаболизаторами»). При этом более, чем в два раза увеличивалась равновесная концентрация пропафенона в плазме крови и на 50 % снижалась равновесная концентрация 5-гидроксипропафенона. Одновременный прием хинидина в дозе 100 мг в три раза увеличивает равновесные концентрации пропафенона. Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Ритмонорм® с хинидином.

Бета-адреноблокаторы

В клиническом исследовании у здоровых добровольцев было установлено, что одновременный прием пропафенона гидрохлорида и пропранолола приводит к существенному (113 %) увеличению равновесной концентрации в плазме крови и периода полувыведения ($T_{1/2}$) пропранолола без изменения концентрации пропафенона в плазме относительно контрольных значений. Аналогичные изменения были описаны при одновременном применении пропафенона гидрохлорида с метопрололом.

Пропафенон, по-видимому, ингибирует гидроксилирование двух указанных бета-адреноблокаторов (также, как хинидин ингибирует метаболизм пропафенона). Повышение плазменной концентрации метопролола может привести к утрате последним относительной кардиоселективности.

В клинических испытаниях у пациентов, которые получали одновременно пропафенона гидрохлорид (в форме таблеток с немедленным высвобождением) и бета-адреноблокаторы, не отмечалась повышенная частота побочных эффектов.

Дигоксин

Было установлено, что пропафенона гидрохлорид вызывает дозозависимое увеличение концентрации дигоксина в сыворотке крови в диапазоне от ~35 % (при приеме пропафенона в дозе 450 мг/сутки) до 85 % (при приеме пропафенона в дозе 900 мг/сутки), не влияя на почечный клиренс дигоксина. Повышенные концентрации дигоксина сохранялись на протяжении до 16 месяцев при одновременном применении с пропафеноном.

Необходимо контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови пациентов, получающих пропафенон и, в случае необходимости, корректировать дозу дигоксина.

Антикоагулянты непрямого действия

В исследовании у 8 здоровых добровольцев, одновременно получавших пропафенона гидрохлорид и варфарин, средняя равновесная концентрация варфарина в плазме крови увеличилась на 39 %, что сопровождалось удлинением протромбинового времени примерно на 25 %.

Необходимо контролировать состояние свертывающей системы крови у пациентов, одновременно получающих непрямые антикоагулянты (фенпрокумон, варфарин), поскольку пропафенон может усилить фармакологическое действие этих препаратов и вызвать удлинение протромбинового времени. При необходимости, в случае выявления

симптомов передозировки, дозы этих лекарственных препаратов следует уменьшать.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

При совместном применении пропафенона и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (таких как флуоксетин или пароксетин) может происходить повышение концентрации пропафенона в плазме крови. Совместное применение пропафенона и флуоксетина у «быстрых метаболизаторов» повышает C_{max} (максимальную концентрацию в плазме крови) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) S-пропафенона на 39 % и 50 %, а R-пропафенона на 71 % и 50 % соответственно. Таким образом, желаемый терапевтический эффект может быть достигнут при применении пропафенона в меньших дозах. У «медленных метаболизаторов» при одновременном применении пропафенона гидрохлорида с флувоксамином может потребоваться снижение дозы пропафенона.

Особые указания

Проаритмогенное действие

Пропафенона гидрохлорид может вызывать новые или ухудшать существующие нарушения сердечного ритма. Такое проаритмогенное действие варьирует от увеличения частоты преждевременных желудочковых сокращений (желудочковых экстрасистол) до развития желудочковой тахикардии (включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт») и фибрилляции желудочков. Некоторые из этих аритмий опасны для жизни и могут потребовать проведения реанимационных мероприятий для того, чтобы предотвратить смертельный исход.

Поэтому каждый пациент, которому планируется назначить или который уже получает препарат Ритмонорм®, должен проходить электрокардиографическое и клиническое обследование до начала терапии и в период ее проведения для раннего выявления побочного действия, оценки эффективности препарата и целесообразности продолжения терапии.

Лечение следует начинать в условиях стационара. До назначения препарата должны быть устранены нарушения водно-электролитного баланса. Рекомендуется, чтобы предшествующая антиаритмическая терапия была прекращена до начала лечения. Период между отменой ранее назначенного антиаритмического препарата и назначением

препарата Ритмонорм® должен составлять не менее 5 периодов полувыведения соответствующего антиаритмического лекарственного средства.

Лечение должен осуществлять кардиолог, имеющий опыт лечения соответствующих нарушений сердечного ритма. При лечении пароксизмальных желудочковых тахиаритмий пациент должен находиться под тщательным кардиологическим наблюдением (включая мониторинг ЭКГ и контроль артериального давления) в условиях специализированного отделения, оснащенного дефибриллятором и прочим оборудованием для оказания экстренной медицинской помощи.

Необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения при появлении любого из указанных ниже изменений ЭКГ: 1) расширение комплекса QRS или удлинение интервала QT более чем на 25 % от исходного; 2) удлинение интервала PQ более чем на 50 % от исходного; 3) удлинение интервала QT свыше 500 мсек или 4) увеличение частоты или тяжести аритмий.

Синдром Бругада

Применение пропафенона гидрохлорида может выявить бессимптомное течение синдрома Бругада и вызвать бругадоподобные изменения на ЭКГ. Поэтому после начала терапии следует провести электрокардиографическое обследование, чтобы исключить наличие синдрома Бругада и бругадоподобных изменений на ЭКГ.

У пациентов с верифицированным синдромом Бругада применение препарата Ритмонорм® противопоказано.

Наджелудочковые нарушения ритма сердца

Применение пропафенона у пациентов с изолированным трепетанием предсердий или пароксизмальной наджелудочковой тахикардией не изучено.

Опыт применения пропафенона у пациентов с синдромом слабости синусового узла ограничен, в связи с чем назначение препарата Ритмонорм® противопоказано (за исключением пациентов с функционирующим электрокардиостимулятором).

Существует риск конверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий в трепетание предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1 или 1:1.

У некоторых пациентов с трепетанием предсердий при применении пропафенона развивалось проведение импульсов в соотношении 1:1, приводящее к увеличению частоты желудочковых сокращений. В таких случаях возможно одновременное применение

препаратов, увеличивающих функциональный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения.

Желудочковые нарушения ритма сердца

В связи с риском проаритмогенного действия применение препарата Ритмонорм® у пациентов с менее тяжелыми (нежизнеугрожающими) желудочковыми аритмиями не рекомендуется, даже если эти нарушения ритма сопровождаются неприятными для пациента симптомами.

Применение препарата Ритмонорм® показано только пациентам, у которых, по мнению врача, потенциальные преимущества перевешивают возможные риски.

Влияние терапии пропафенона гидрохлоридом на смертность пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца не установлено.

Нарушения проводимости сердца

Пропафенона гидрохлорид замедляет сердечную проводимость, что может привести к дозозависимому удлинению интервала PQ, расширению комплекса QRS, развитию атриовентрикулярной блокады первой или более высокой степени, блокаде ножек пучка Гиса и внутрижелудочковому нарушению проведения. Появление нарушений проводимости сердца во время терапии препаратом Ритмонорм® требует снижения дозы или прекращения приема препарата (за исключением тех случаев, когда частота сердечных сокращений адекватно контролируется электрокардиостимулятором).

Сердечная недостаточность

Пропафенона гидрохлорид оказывает отрицательное инотропное действие на миокард, обладает бета-адреноблокирующей активностью и может вызвать декомпенсацию сердечной недостаточности.

Как и при применении других антиаритмических средств класса IC, у пациентов со значительными органическими изменениями миокарда при приеме препарата Ритмонорм® могут возникать серьезные побочные эффекты.

Инфаркт миокарда

Эффективность и безопасность применения пропафенона гидрохлорида у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда изучены недостаточно, в связи с чем применение препарата Ритмонорм® у таких пациентов противопоказано.

Отсутствуют результаты контролируемых клинических исследований, подтверждающие благоприятное влияние препарата Ритмонорм® на выживаемость или частоту внезапной смерти пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Влияние на порог кардиостимуляции

Пропафенон может повышать пороги кардиостимуляции и детекции электрокардиостимулятора или имплантированного кардиовертера-дефибриллятора. Во время терапии пропафеноном и после ее прекращения необходимо регулярно проверять и, при необходимости, перепрограммировать параметры указанных устройств.

Обструктивные заболевания легких

Пропафенона гидрохлорид, как и другие лекарственные средства с бета-адреноблокирующим действием, следует с особой осторожностью применять у пациентов с обструктивными заболеваниями легких, такими как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). При тяжелых обструктивных заболеваниях легких применение препарата Ритмонорм® противопоказано.

Нарушение функции печени

Пропафенона гидрохлорид активно метаболизируется в печени. При тяжелых нарушениях функции печени биодоступность пропафенона увеличивается приблизительно до 70 % (по сравнению с 3 % – 40 % у пациентов с нормальной функцией печени). У 8 пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени средний период полувыведения составлял приблизительно 9 часов. При нарушениях функции печени также отмечается снижение системного клиренса препарата и уменьшение связывания с белками плазмы крови. Это приводит к избыточной аккумуляции пропафенона гидрохлорида.

У пациентов с нарушениями функции печени препарат Ритмонорм® следует применять с осторожностью. Доза препарата должна быть уменьшена. Рекомендуется регулярно контролировать клинические и электрокардиографические показатели для признаков избыточного фармакологического действия и/или побочных эффектов, до тех пор, пока не будет определен индивидуализированный режим дозирования.

В пострегистрационном периоде описаны случаи развития поражений печени, связанные с применением препаратов пропафенона гидрохлорида. У некоторых пациентов имело место гепатоцеллюлярное поражение печени, другие случаи были связаны с холестазом, а некоторые имели смешанную природу. В некоторых случаях поражение печени было выявлено только при биохимическом анализе крови, другие проявлялись клиническими

симптомами. В одном случае отмечалось повторное развитие поражения печени после возобновления приема пропафенона гидрохлорида с благоприятным исходом после прекращения терапии.

Агранулоцитоз

Описаны случаи возникновения агранулоцитоза у пациентов, получающих пропафенон. Как правило, агранулоцитоз развивался в течение первых 2 месяцев применения пропафенона; при прекращении терапии количество лейкоцитов обычно нормализовывалось в течение 14 дней. Необъяснимая лихорадка или уменьшение количества лейкоцитов, особенно в течение первых 3 месяцев терапии, требуют проведения тщательного обследования для выявления возможного агранулоцитоза или гранулоцитопении. При подозрении на агранулоцитоз необходимо немедленно прекратить прием препарата Ритмонорм®. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления любых признаков инфекционного заболевания (например, лихорадки, боли в горле или озноба).

Миастения гравис

При применении пропафенона отмечалось обострение миастении гравис, в связи с чем применение препарата Ритмонорм® у таких пациентов противопоказано.

Повышение титра антинуклеарных антител

У пациентов, получающих пропафенон, были зарегистрированы положительные титры антинуклеарных антител. Они были обратимыми после прекращения лечения и могут исчезать даже на фоне продолжающегося применения пропафенона. Эти лабораторные показатели, как правило, не были связаны с клиническими симптомами. Однако известен один опубликованный случай медикаментозной красной волчанки (с повторным возникновением симптомов после возобновления приема препарата); заболевание полностью разрешилось после прекращения терапии. Следует тщательно обследовать пациентов, у которых появились аномальные антинуклеарные антитела. Если повышенный титр антинуклеарных антител сохраняется или увеличивается, то следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии.

Нарушение сперматогенеза

Была проведена клиническая оценка сперматогенеза у 11 здоровых добровольцев, получавших пропафенона гидрохлорид внутрь в дозе 300 мг два раза в сутки в течение четырех дней, с последующим увеличением дозы до 300 мг три раза в сутки в течение

дополнительных четырех дней. Добровольцы наблюдались в течение 128 дней после лечения. Было продемонстрировано снижение объема эякулята на 28 % после приема последней дозы пропафенона (день 8) и снижение количества сперматозоидов на 27 % на 72-й день.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и содержание тестостерона в крови также были незначительно снижены. Ни уменьшение количества сперматозоидов, ни уменьшение объема эякулята не были выявлены на других визитах. Оба показателя оставались в пределах нормального референтного диапазона лаборатории. Снижение сперматогенеза также наблюдалось в экспериментах на животных. Клиническое значение этих результатов остается неопределенным.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Нечеткость зрения, головокружение, повышенная утомляемость и постуральная артериальная гипотензия могут нарушить скорость реакций пациента и способность управлять транспортом и работать с механизмами, поэтому в период применения препарата следует воздерживаться от управления транспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 150 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/Al-фольги. 2, 5 или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

Фамар Лион

29 авеню Шарль де Голль, 69230 Сен-Жени-Лаваль, Франция

Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителей

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 258 42 80

Факс: +7 (495) 258 42 81

abbott-russia@abbott.com

Старший менеджер департамента регистрации
ООО «Эбботт Лэбораториз» **Щуклин М.А.**

RDCCDS000348/9 v.9.0