



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; 698 46 11

Субъекты обращения
лекарственных средств

17.01.2013 № 04и-32/13

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Ритмонорм

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо фармацевтической компании ООО «Эбботт Лабораториз» о новых данных по безопасности и изменении инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ритмонорм (МНН: пропafenон), таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, (держатель регистрационного удостоверения Эбботт ГмбХ и Ко.КГ, Германия, регистрационное удостоверение П N015229/01 от 13.08.2008).

Приложение: на 6 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Е.А. Тельнова



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

Специалистам здравоохранения

Дата: 10 января 2013 г.

Re: Изменения информации по безопасности препарата Ритмонорм® (Пропафенон), таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг.

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» свидетельствует вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности препарата Ритмонорм® (Пропафенон), таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг на основании изменений, утвержденных министерством здравоохранения Российской Федерации (решения о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный препарат для медицинского применения №31-3-418737 от 18.05.2012 и №20-3-426138 от 10.12.2012).

Изменения затрагивают следующие разделы инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (новые данные выделены *полужирным курсивным шрифтом*; редакционные правки без изменения смыслового содержания выделены *курсивным шрифтом*):

Фармакодинамика

Пропафенон обладает мембраностабилизирующими свойствами, свойствами блокатора натриевых каналов (класс IC) и слабо выраженной бета-адреноблолирующей активностью (класс II).

Он замедляет нарастание потенциала действия, вследствие чего снижается скорость проведения импульса (отрицательный дромотропный эффект). Рефрактерный период в предсердии, атриовентрикулярном (AV) узле и желудочках удлиняется. Пропафенон удлиняет также рефрактерный период в дополнительных проводящих путях у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

Фармакокинетика

Максимальная концентрация (C_{max}) препарата в плазме крови создается 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.

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. Образуется 2 активных метаболита - 5-гидроксипропафенон с помощью изофермента CYP2D6 и N-депропилпропафенон (норпропафенон) с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. Менее чем у 10 % пациентов пропафенон метаболизируется медленнее, в результате чего 5-гидроксипропафенон не образуется или образуется в незначительных количествах. При этом типе метаболизма $T_{1/2}$ составляет от 10 до 32 часов.

При значительном метаболизме с циклом насыщаемого гидроксирования с помощью изофермента CYP2D6 фармакокинетика пропафенона нелинейная, а при медленном метаболизме - линейная.



Поскольку равновесное состояние фармакокинетических параметров или показателей достигается через 3-4 дня после приема препарата у всех пациентов, то режимы дозирования пропafenона одинаковы для всех пациентов независимо от скорости метаболизма.

Фармакокинетика пропafenона имеет значительную индивидуальную вариабельность, что обусловлено, главным образом, эффектом «первичного прохождения» через печень, а также нелинейностью фармакокинетики при значительном метаболизме. Вариабельность концентрации пропafenона в крови требует осторожного титрования дозы и наблюдения за клиническими и электрокардиографическими признаками действия препарата.

Нарушение функции почек

Пропafenон следует назначать с осторожностью при нарушении функции почек.

Нарушение функции печени

Необходима корректировка дозы пропafenона при нарушениях функции печени.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Известная повышенная чувствительность к пропafenону или любому другому компоненту препарата.
- Синдром Бругада
- Значительные органические изменения миокарда, такие как рефрактерная хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35 % и кардиогенный шок, за исключением аритмического шока.
- Синдром слабости синусового узла, нарушения внутрисердечной проводимости, AV-блокада, блокада ножек пучка Гиса или дистальная блокада (у больных без электрокардиостимулятора).
- Одновременное применение ритонавира.

С осторожностью: миастения гравис, пароксизмальная мерцательная аритмия (см. «Особые указания»), органические поражения миокарда (См. Способ применения и дозы), обструктивные заболевания дыхательных путей, в т.ч. бронхиальная астма.

Беременность и период лактации

Адекватных и хорошо 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. Концентрация пропafenона в пуповине составляет примерно 30 % от концентрации в крови матери. Так как выделение пропafenона в грудное молоко не изучалось, но есть данные о том, что пропafenон может выделяться с грудным молоком, препарат Ритмонорм® следует применять с осторожностью в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Дозу препарата Ритмонорм® следует подбирать индивидуально в зависимости от ответной реакции пациента и полученного эффекта.



Рекомендуется начинать терапию в стационаре, предварительно отменив все антиаритмические средства (*под контролем артериального давления (АД), ЭКГ, определение ширины комплекса QRS*).

У пациентов со значительно расширенными комплексами QRS и AV-блокадой рекомендуется снизить дозу.

Взрослые:

Доза может быть увеличена с интервалами, по крайней мере 3–4 суток, до 300 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки, а при необходимости до максимальной дозы 300 мг 3 раза в сутки.

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

Не было выявлено различий в эффективности и безопасности применения препарата Ритмонорм® у пациентов пожилого возраста и пациентов более молодого возраста. Однако нельзя исключать отдельные реакции гиперчувствительности к пропafenону или любому из компонентов препарата, поэтому терапия препаратом должна проводиться под тщательным контролем врача. Также поступают и при поддерживающей терапии. Не следует начинать увеличение дозы, если длительность применения препарата составляет менее 5-8 дней.

У пациентов с нарушением функции почек и/или печени из-за возможной кумуляции препарата *необходимо титрование дозы под тщательным клиническим контролем и контролем ЭКГ.*

Побочное действие

В таблице ниже приведены побочные эффекты, зарегистрированные в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении препарата Ритмонорм®. Все реакции, расцененные как имеющие по меньшей мере возможную связь с применением препарата Ритмонорм®, представлены по системам органов и частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и неизвестно (выявлены в ходе постмаркетингового применения; не возможно оценить на основании имеющихся данных). Внутри каждой группы побочные эффекты расположены в порядке снижения степени серьезности, в случае если таковая поддавалась оценке.

Со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто: тромбоцитопения

неизвестно: агранулоцитоз, лейкопения, гранулоцитопения

Со стороны иммунной системы:

неизвестно: реакции гиперчувствительности (могут проявляться в виде холестаза, дискразии крови, кожной сыпи)

Со стороны обмена веществ и питания:

нечасто: снижение аппетита

Нарушения психики:

часто: тревога

неизвестно: спутанность сознания

Со стороны нервной системы:

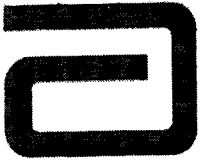
очень часто: головокружение (за исключением вертиго)

часто: головная боль, нарушения вкуса

нечасто: обморок, нарушение координации движений, парестезии

Со стороны органов чувств:

часто: нечеткость зрения



нечасто: вертиго

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

очень часто: нарушение проводимости (в т. ч. синоатриальная блокада, АВ-блокада или внутрижелудочковая блокада), **ощущение сердцебиения**

часто: **синусовая брадикардия**, брадикардия, тахикардия, **трепетание предсердий**

нечасто: желудочковая тахикардия, аритмия, **выраженное снижение АД**

неизвестно: **фибрилляция желудочков**, сердечная недостаточность (в том числе возможно ухудшение течения сердечной недостаточности), ортостатическая гипотензия

Со стороны органов дыхания:

часто: одышка

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: боль в животе, рвота, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта

неизвестно: желудочно-кишечные заболевания

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто: нарушения функции печени¹

неизвестно: гепатоцеллюлярные нарушения, холестаза, **гепатит**, желтуха

Со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, **эритема**

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

неизвестно: волчаночноподобный синдром

Со стороны половых органов и молочных желез:

нечасто: эректильная дисфункция

неизвестно: обратимое снижение количества сперматозоидов²

Общие расстройства:

Часто: боль в грудной клетке, слабость, **повышенная утомляемость**

¹ В том числе изменения «печеночных проб»: **повышение активности АЛТ (аланинаминотрансферазы), АСТ (аспартатаминотрансферазы), гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы.**

² **Возвращается к норме после отмены препарата.**

Передозировка

Симптомы: удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, подавление автоматизма синусового узла, АВ-блокада, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, также может появиться выраженное снижение АД, судороги, сонливость, смерть.

Лечение: симптоматическое. Поскольку пропafenон имеет большой объем распределения и высокую степень связывания с белками плазмы крови (>95%), то гемодиализ и гемоперфузия для выведения препарата не эффективны.

При необходимости применяется симптоматическая терапия и/или общие поддерживающие мероприятия.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение пропafenона с препаратами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP2D6 (например, венлафаксином), может вызывать повышение концентрации этих препаратов.

Повышение концентрации пропранолола, метопролола, дезипрамина, циклоспорина, теofilлина и дигоксина также может наблюдаться при одновременном приеме с пропafenоном.



Препараты, которые ингибируют изоферменты CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, например, кетоконазол, циметидин, хинидин, эритромицин и грейпфрутовый сок могут вызвать повышение концентрации пропafenона.

Прием ритонавира одновременно с пропafenоном противопоказан из-за риска повышения концентрации препаратов в плазме крови.

Сочетанная терапия амиодароном и пропafenоном может вызвать нарушение проводимости и реполяризации и сопровождаться проаритмогенным эффектом. В этом случае может потребоваться корректировка дозы обоих препаратов.

Хотя изменений фармакокинетики пропafenона и лидокаина не отмечалось при их совместном применении, однако, сообщалось о повышенном риске развития побочных эффектов внутривенного лидокаина со стороны центральной нервной системы.

Так как фенobarбитал является индуктором изофермента CYP3A4, следует контролировать ответ на терапию в случае присоединения пропafenона к длительной терапии фенobarбиталом. Сочетание пропafenона и рифампицина может снизить концентрацию пропafenона в плазме крови и, как следствие, снизить его антиаритмическую активность.

Необходимо контролировать состояние свертывающей системы крови у пациентов, одновременно получающих непрямые антикоагулянты (фенипрокурмон, варфарин), поскольку пропafenон может усилить фармакологическое действие этих препаратов и вызвать удлинение протромбинового времени.

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

Особые указания

Каждый пациент, который получает Ритмонорм[®], должен проходить электрокардиографическое и клиническое обследование до начала терапии и в период ее проведения для раннего выявления побочного действия, оценки эффективности препарата и необходимости продолжения терапии.

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

Препарат Ритмонорм[®] может ухудшить течение миастении.

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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами
Нечеткость зрения, головокружение, слабость и постуральная гипотензия могут нарушить скорость реакций пациента и способность управлять автомобилем и



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

механизмами, поэтому в период применения препарата следует воздерживаться от управления автотранспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

В случае возникновения вопросов, касающихся темы данного письма или применения препарата Ритмонорм® (Пропафенон), таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, а так же сообщения о нежелательных явлениях, выявленных у пациентов, получавших препарат Ритмонорм® (Пропафенон), таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг, просим вас направлять их в компанию ООО «Эбботт Лэбораториз» по следующему адресу:

125171, г.Москва, Ленинградское шоссе 16а, строение 1,
Бизнес центр «Метрополис»
Телефон: +7 495 258 42 80
Факс: +7 495 258 42 81
Email: pv.russia@abbott.com

Дополнительно, необходимо направлять сообщения о побочных действиях, в том числе побочных действиях, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов, о серьезных нежелательных реакциях, приведших к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющих собой угрозу жизни, требующих госпитализации или приведшей к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности; о непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по применению, сущность и тяжесть которых не соответствовали информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению; об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу:

109074, г.Москва, Славянская площадь 4, строение 1,
Телефон/Факс: +7 499 578 01 31
Email: pharm@roszdravnadzor.ru

С уважением,
Алексей Ряхин

Менеджер по фармаконадзору
Регуляторный отдел, ООО "Эбботт Лэбораториз"

