



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,  
Москва, ГСП-4, 127994

тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

04.06.2019 № 20-3/975

На № 2-70062 от 04.06.2019

Заявителям регистрации и  
производителям лекарственных  
препаратов, содержащих в  
качестве действующего  
вещества прокаиамид

В связи с письмом ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 04.06.2019 № 2-70062 Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств сообщает о необходимости внесения изменений в инструкции по применению зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих в качестве действующего вещества прокаиамид, согласно актуальной информации об опыте их клинического применения.

Приложение: письмо ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России от 04.06.2019 № 2-70062 на 13 л.

Директор Департамента  
государственного регулирования  
обращения лекарственных средств

Ф.А. Романов

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(Минздрав России)

федеральное  
государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения»  
(ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России)

127051 Москва, Петровский бульвар д. 8, стр.2  
Тел. (499) 190-18-18, (495) 625-43-48, (495) 625-43-42

Директору Департамента  
государственного регулирования  
обращения лекарственных средств  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Ф.А.Романову

Рахмановский пер., д. 3,  
г. Москва, ГСП-4, 127994

03 ИЮН 2019 № 11470

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**Информационное письмо**



№2-70062 от 04.06.2019



Уважаемый Филипп Александрович!

В ходе подготовки требований к безопасности, эффективности лекарственных средств, основанных на современной научно обоснованной информации об опыте клинического применения лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества прокаинамид, была выявлена необходимость унификации инструкций по медицинскому применению и приведения их в соответствие следующим требованиям:

1. Раздел «Фармакодинамика» привести в следующей редакции:  
«Антиаритмический препарат IA класса. Оказывает мембраностабилизирующее, местноанестезирующее и слабое м-холиноблокирующее действие.

Прокаинамид тормозит входящий быстрый ток ионов натрия, снижает скорость быстрой деполяризации (фаза 0 потенциала действия) миокарда предсердий и желудочков, в меньшей степени – пучка Гиса и волокон Пуркинье. Замедляет проведение импульса в предсердиях, системе Гиса-Пуркинье и желудочках. Увеличивает эффективный рефрактерный период предсердий и – в меньшей степени – пучка Гиса, волокон Пуркинье и миокарда желудочков. Замедляет проводимость в дополнительных проводящих путях.

Прокаинамид в незначительной степени влияет на синоатриальный узел (возможно незначительное увеличение возбудимости за счет м-холиноблокирующего эффекта) и оказывает разнонаправленное воздействие на атриовентрикулярное (АВ) соединение. В терапевтических дозах прямое угнетающее действие прокаинамида на скорость проведения уравнивается м-холиноблокирующим действием, приводящим к ускорению атриовентрикулярной проводимости. М-холиноблокирующий эффект прокаинамида, по сравнению с хинидином и дизопирамидом, выражен меньше, поэтому парадоксального улучшения атриовентрикулярной проводимости обычно не отмечается. В высоких и токсических дозах прокаинамид замедляет атриовентрикулярную проводимость и может вызывать АВ-блокады.

Прокаинамид в терапевтических дозах замедляет медленную диастолическую деполяризацию (фаза 4 потенциала действия), снижает, таким образом, автоматизм и возбудимость миокарда предсердий, миокарда желудочков и волокон Пуркинье (за счет увеличения порога возбуждения), а также подавляет автоматизм эктопических очагов возбуждения в предсердиях и желудочках. В высоких и токсических дозах прокаинамид, напротив, увеличивает возбудимость миокарда желудочков и вызывает желудочковую экстрасистолию, которая может трансформироваться в фибрилляцию желудочков. Механизм данного эффекта неизвестен.

Прокаинамид обладает слабым отрицательным инотропным эффектом. У пациентов без заболеваний сердца прокаинамид в терапевтических дозах незначительно снижает сократимость миокарда, существенно не изменяет или немного уменьшает минутный объем крови. У пациентов с органическими поражениями миокарда отрицательный инотропный эффект может быть существенно выражен.

Прокаинамид оказывает вазодилатирующее действие, которое, совместно с м-холиноблокирующим эффектом, обуславливает развитие тахикардии, снижение артериального давления (АД) и уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления при применении препарата.

На электрокардиограмме (ЭКГ) электрофизиологические эффекты прокаинамида проявляются синусовой тахикардией, расширением комплекса QRS и – несколько реже – удлинением интервалов PQ и QT. В ряде случаев отмечается снижение амплитуды комплексов QRS и волн Т.

При приеме прокаинамида гидрохлорида внутрь в форме таблетированных препаратов с немедленным высвобождением терапевтический эффект развивается приблизительно через 1 час после приема нагрузочной дозы 1000 мг или через 4 ч после приема препарата каждые 3 часа в поддерживающей дозе 250-500 мг.

#### N-ацетилпрокаинамид

Основной метаболит прокаинамида – N-ацетилпрокаинамид (N-АПА), обладает выраженной фармакологической активностью, отличающейся от действия прокаинамида и сходной с эффектом антиаритмических лекарственных средств III класса. N-АПА блокирует калиевые каналы, увеличивает продолжительность потенциала действия, удлиняет эффективный рефрактерный период проводящей системы сердца и миокарда. Удлиняет интервал QT на ЭКГ. В высоких концентрациях снижает артериальное давление и угнетает сократимость миокарда. Может вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

## 2. Раздел «Фармакокинетика» привести в следующей редакции:

### *«Всасывание*

После приема внутрь всасывается до 95% от принятой дозы. Биодоступность – 85 % (за счет эффекта «первого прохождения» через печень). Максимальная концентрация в плазме крови при приеме внутрь достигается через 1 - 2 часа. Терапевтическая концентрация прокаинамида в плазме крови составляет 3–10 мкг/мл.

### *Распределение*

Кажущийся объем распределения (Vd) прокаинамида обычно составляет 1,75-2,5 л / кг массы тела. Примерно 20% препарата обратимо связывается с альбумином плазмы крови.

Прокаинамид проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, выделяется в грудное молоко.

#### *Метаболизм*

Прокаинамид частично метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита – N-ацетилпрокаинамида (N-АПА). Количество N-АПА варьирует у разных пациентов и составляет 16-21% от принятой дозы у т.н. «медленных ацетиляторов» и 24-33% у т.н. «быстрых ацетиляторов».

#### *Выведение*

Прокаинамид и N-АПА выводятся почками посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. В среднем 50-60% прокаинамида выводится в неизменном виде (диапазон 30-80%). Количество препарата, выводимое в виде N-АПА, весьма вариабельно и составляет от 6% до 52%. Незначительное количество (обычно не более 10%) прокаинамида выводится в виде свободной или конъюгированной пара-аминобензойной кислоты.

Плазменный клиренс прокаинамида составляет 400-600 мл/мин, почечный клиренс составляет 200-400 мл/мин. Период полувыведения прокаинамида у пациентов с нормальной функцией почек составляет от 2,5 до 6 часов (в среднем 3-4 часа). Почечный клиренс N-АПА несколько медленнее, чем у неизмененного прокаинамида. Период полувыведения N-АПА составляет около 6 часов.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Нарушение функции почек*

При хронической почечной недостаточности увеличивается количество прокаинамида, подвергающегося ацетилированию (до 40 % от принятой дозы), а также увеличивается период полувыведения прокаинамида (до 11-20 часов) и N-АПА. Концентрация прокаинамида и N-АПА в плазме крови увеличивается пропорционально снижению клиренса креатинина. Возможно накопление метаболита в крови до токсических концентраций, при этом концентрация неизмененного прокаинамида остается в пределах терапевтического диапазона.

Прокаинамид и N-АПА выводятся при гемодиализе, но не при перитонеальном диализе.

##### *Сердечная недостаточность*

У пациентов с сердечной недостаточностью, шоком или сниженным сердечным выбросом существенно снижены кажущийся объем распределения и/или скорость элиминации прокаинамида, что может приводить к увеличению концентрации препарата в плазме крови.

##### *Пожилой возраст*

У пожилых пациентов увеличиваются концентрация в плазме крови и период полувыведения, а также снижается почечная экскреция прокаинамида и N-АПА (примерно на 25% у лиц в возрасте 50 лет и примерно на 50% у лиц в возрасте 75 лет по сравнению со здоровыми людьми молодого возраста)».

3. Раздел «Показания к применению» привести в следующей редакции:

«• Тяжелые пароксизмальные желудочковые тахикардии, угрожающие жизни, такие как устойчивая желудочковая тахикардия (для купирования и профилактики пароксизмов тахикардии).

• Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, такие как пароксизмальная предсердная тахикардия, пароксизмальная форма фибрилляции

или трепетания предсердий, суправентрикулярная тахикардия при синдромах преждевременного возбуждения желудочков (синдроме WPW) (для купирования пароксизмов тахиаритмии в тех случаях, когда другое лечение неэффективно или противопоказано)».

4. Раздел «Противопоказания» привести в следующей редакции:

«• Повышенная чувствительность к прокаиnamиду, местноанестезирующим средствам сложноэфирной структуры (прокаин, тетракаин, бензокаин) или к любому из компонентов препарата.

• Верифицированный синдром Бругада или подозрение на наличие синдрома Бругада.

• Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (в т.ч. в анамнезе).

• Аритмии, связанные с интоксикацией сердечными гликозидами.

• Атриовентрикулярная блокада II и III степени у пациентов без электрокардиостимулятора.

• Нарушения внутрижелудочковой проводимости (блокады ножек пучка Гиса и другие нарушения проводимости в системе Гиса-Пуркинье) у пациентов без электрокардиостимулятора.

• Хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса по классификации NYHA.

• Острый инфаркт миокарда.

• Кардиогенный шок.

• Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм.рт.ст).

• Системная красная волчанка.

• Лейкопения.

• Одновременное применение с антиаритмическими лекарственными препаратами классов IA, IB, IC и III.

• Период грудного вскармливания.

• Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)».

5. Раздел «С осторожностью» привести в следующей редакции:

«• Атриовентрикулярная блокада I степени.

• Удлинение интервала QT на ЭКГ.

• Верифицированный синдром Бругада у близких родственников пациента.

• Синдром слабости синусового узла.

• Постинфарктный кардиосклероз.

• Хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA.

• Пациенты с имплантированным электрокардиостимулятором или кардиовертером-дефибриллятором.

• Миастения гравис.

• Нарушение функции печени и/или почек.

• Одновременное применение с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ; с лекарственными препаратами, влияющими на нервно-мышечную передачу; с сердечными гликозидами.

• Системные заболевания соединительной ткани.

- Нарушение костномозгового кроветворения или любая цитопения (в т.ч. в анамнезе).
- Выраженный атеросклероз.
- Беременность.
- Пожилой возраст».

6. Раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» привести в следующей редакции:

**«Беременность»**

Применение препарата Новокаинамид во время беременности возможно только в том случае, когда польза для матери превосходит потенциальный риск для плода/ребенка и только при отсутствии терапевтической альтернативы.

При применении прокаинамида при беременности существует потенциальный риск развития артериальной гипотензии у матери, что может привести к развитию маточно-плацентарной недостаточности.

**Период грудного вскармливания**

Прокаинамид выводится с грудным молоком, и может влиять на новорожденного. В случае необходимости применения препарата Новокаинамид в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить».

7. Раздел «Способ применения и дозы» привести в следующей редакции:

**«Внутривенно, внутримышечно.»**

Применение препарата Новокаинамид следует начинать в условиях стационара. Лечение должен осуществлять аритмолог, имеющий опыт лечения соответствующих нарушений сердечного ритма.

При лечении жизнеугрожающих пароксизмальных желудочковых тахикардий 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.

При применении препарата необходимо постоянно контролировать частоту сердечных сокращений, артериальное давление (АД) и электрокардиограмму (ЭКГ). Необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения при появлении любого из указанных ниже изменений ЭКГ: 1) расширение комплекса QRS более чем на 20% от исходного (или  $>0,12$  с); 2) удлинение интервала PQ интервала более чем на 20% от исходного (или  $>0,24$  с); 3) удлинение интервала QT свыше 460 мсек или удлинение интервала QTc свыше 440 мсек 4) увеличение частоты или тяжести аритмий.

**Внутривенное введение**

Для купирования пароксизма тахикардии нагрузочную дозу препарата Новокаинамид следует вводить одним из двух способов, указанных ниже:

1) внутривенно струйно медленно (скорость введения не более 50 мг/мин) в дозе 100 мг каждые 5 минут под контролем АД, ЧСС и ЭКГ до купирования пароксизма тахикардии или до достижения суммарной дозы прокаинамида 500 мг. Затем (при отсутствии эффекта) перед возобновлением введения препарата рекомендуется подождать 10 минут или более для того, чтобы обеспечить наибольшее распределение прокаинамида в тканях;

2) внутривенно капельно со скоростью 20 мг/мин в течение 25-30 мин до достижения суммарной дозы прокаинамида 500-600 мг. Для этого 10 мл препарата Новокаинамид следует развести в 40 мл 0,9% раствора натрия хлорида (предпочтительно) или 5% раствора декстрозы (глюкозы) и вводить приготовленный раствор со скоростью 1 мл/мин под контролем АД, ЧСС и ЭКГ.

Максимальная нагрузочная доза препарата Новокаинамид при внутривенном струйном и капельном введении – 1000 мг (10 мл).

При необходимости поддержания терапевтической концентрации прокаинамида рекомендуется длительное внутривенное капельное введение со скоростью 2-6 мг/мин. Для этого 10 мл препарата Новокаинамид следует развести в 490 мл 0,9% раствора натрия хлорида (предпочтительно) или 5% раствора декстрозы (глюкозы) и вводить приготовленный раствор со скоростью 1-3 мл/мин. Максимальная поддерживающая суточная доза препарата Новокаинамид – 3000 мг (30 мл).

При переходе на пероральный прием прокаинамида первая доза препарата назначается через 3-4 часа после прекращения внутривенной инфузии.

#### Внутримышечное введение

Для купирования пароксизма тахикардии нагрузочная доза препарата может быть введена внутримышечно. Рекомендуемая схема введения: по 100 мг внутримышечно каждые 5-10 минут под контролем АД, ЧСС и ЭКГ до купирования пароксизма тахикардии или до достижения суммарной дозы прокаинамида 500 мг. При отсутствии эффекта перед возобновлением введения препарата рекомендуется подождать 10-20 минут или более для того, чтобы обеспечить наибольшее распределение прокаинамида в тканях. Максимальная нагрузочная доза препарата Новокаинамид при внутримышечном введении – 1000 мг (10 мл).

Препарат Новокаинамид можно вводить внутримышечно для профилактики пароксизмов желудочковой тахикардии в тех случаях, когда невозможен прием прокаинамида внутрь (например, в пред- и послеоперационном периоде или при синдроме мальабсорбции). Рекомендуемая доза прокаинамида составляет 50 мг/кг массы тела пациента в сутки (примерно 2000 мг в сутки для пациентов с массой тела менее 55 кг, 3000 мг в сутки для пациентов с массой тела 55-91 кг и 4000 мг в сутки для пациентов с массой тела более 91 кг). Общую суточную дозу прокаинамида необходимо разделить на несколько равных дозировок, которые следует вводить 4-6 раз в сутки через равные интервалы времени.

#### Применение в особых группах пациентов

##### Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов со сниженным клиренсом креатинина или с почечной недостаточностью для достижения оптимального клинического эффекта и снижения риска нежелательных реакций может потребоваться более низкая дозировка или увеличение интервалов между приемами препарата. Для пациентов на гемодиализе может потребоваться коррекция дозы прокаинамида после сеансов гемодиализа.

##### Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью для достижения оптимального клинического эффекта и снижения риска нежелательных реакций может потребоваться увеличение интервалов между приемами препарата.

##### Пациенты пожилого возраста (старше 50 лет)

У пациентов старше 50 лет доза препарата Новокаинамид должна корректироваться в зависимости от клинического эффекта, возраста пациента,

функции сердца и почек. Для достижения оптимального клинического эффекта и снижения риска нежелательных реакций может потребоваться более низкая дозировка прокаинамида или увеличение интервалов между приемами препарата».

8. Раздел «Побочное действие» привести в следующей редакции:

*«Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, агранулоцитоз (в т.ч. с летальным исходом), тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, эозинофилия.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек, крапивница, волчаночноподобный синдром, системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»).

*Нарушения психики*

Мания, депрессия, психотические реакции с продуктивной симптоматикой, галлюцинации, спутанность сознания.

*Нарушения со стороны нервной системы*

головокружение, головная боль, судороги, сонливость, атаксия, нейропатия, тремор.

*Нарушения со стороны сердца*

Сердечная недостаточность, снижение сократимости миокарда, атриовентрикулярная блокада, желудочковая аритмия, пароксизмальная желудочковая тахикардия (в т.ч. полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт»), асистолия.

*Нарушения со стороны сосудов*

Артериальная гипотензия, выраженное снижение АД, васкулит.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Тромбоэмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Анорексия, снижение аппетита, горечь во рту, нарушение вкуса, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, панкреатит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Гепатотоксичность, повышение активности «печеночных» ферментов, печеночная недостаточность (в т.ч. с летальным исходом).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Кожный зуд, кожная сыпь, макулопапулезная кожная сыпь.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Миастения гравис, мышечная слабость.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Лихорадка, слабость, ощущение «жара».

*Лабораторные и инструментальные данные*

Повышенный титр антинуклеарных антител, гипергаммаглобулинемия, изменения электрокардиограммы».

9. Раздел «Передозировка» привести в следующей редакции:



«Прокаинамид имеет низкий терапевтический индекс. Симптомы передозировки могут появиться при одновременном приеме внутрь 2000 мг препарата. Одновременный прием внутрь 3000 мг прокаинамида приводит к тяжелой интоксикации и может представлять опасность, особенно для пациентов со сниженной функцией почек, сопутствующими органическими поражениями миокарда, а также для т.н. «медленных ацетиляторов».

#### *Симптомы*

Выраженная артериальная гипотензия, брадикардия, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, расширение комплекса QRS и удлинение интервала QT на ЭКГ, пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии, фибрилляция желудочков, отек легких, сухость во рту, олигурия, мидриаз, делирий, судороги, кома, остановка дыхания, асистолия.

#### *Лечение*

При передозировке необходимо немедленное обращение за медицинской помощью. Если передозировка произошла недавно, то уменьшению абсорбции способствуют провокация рвоты, прием внутрь активированного угля и/или промывание желудка. Показано симптоматическое лечение, мониторинг артериального давления и ЭКГ.

При артериальной гипотензии показано введение плазмозамещающих жидкостей в адекватном объеме; при отсутствии эффекта – внутривенное введение вазопрессоров (допамин, норэпинефрин или фенилэфрин). Внутривенное введение растворов натрия гидрокарбоната или натрия лактата способно устранить кардиотоксические эффекты прокаинамида. При развитии атриовентрикулярной блокады показана установка временного электрокардиостимулятора.

Для почечной элиминации прокаинамида необходимо поддержание высокой скорости клубочковой фильтрации и снижение рН мочи. Гемодиализ значительно уменьшает период полувыведения прокаинамида и N-АПА. Перитонеальный диализ неэффективен».

10. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» привести в следующей редакции:

#### *«Другие антиаритмические препараты*

Одновременное применение прокаинамида с антиаритмическими препаратами класса IA (такими как хинидин и дизопирамид) может вызвать выраженные нарушения проводимости сердца, угнетение сократимости миокарда и развитие артериальной гипотензии, особенно у пациентов с сердечной декомпенсацией. Прокаинамид усиливается кардиодепрессивный эффект лидокаина (препарат класса IB). При одновременном применении прокаинамида и пропafenона (препарат класса IC) возрастает риск проаритмогенного действия. Одновременное применение прокаинамида и амиодарона (препарат класса III) может способствовать удлинению интервала QT на ЭКГ. Опыт совместного применения прокаинамида с другими антиаритмическими препаратами (соталол, лаппаконитина гидробромид) ограничен или отсутствует.

Одновременное применение препарата Новокаинамид с антиаритмическими препаратами классов IA, IB, IC и III (включая лидокаин, пропafenон, амиодарон и соталол) противопоказано в связи с высоким риском развития проаритмогенного действия и иных побочных эффектов.

### *Препараты, удлиняющие интервал QT на ЭКГ*

Применение прокаиамида гидрохлорида в сочетании с другими лекарственными препаратами, увеличивающими продолжительность интервала QT, изучено недостаточно. При необходимости совместного применения следует соблюдать особую осторожность.

### *Гипотензивные препараты*

Прокаиамид может потенцировать антигипертензивное действие тиазидных диуретиков и других гипотензивных лекарственных средств.

### *Сердечные гликозиды*

Прокаиамид способен подавлять аритмии, вызванные применением сердечных гликозидов и дигиталисной интоксикацией. Однако при этом могут развиваться выраженное нарушение атриовентрикулярной проводимости, фибрилляция желудочков или асистолия. Соответственно, применение прокаиамида для лечения аритмий, связанных с интоксикацией сердечными гликозидами, противопоказано.

### *Антихолинергические препараты*

Антихолинергические препараты при одновременном применении с прокаиамидом могут оказывать аддитивное воздействие на атриовентрикулярную проводимость и частоту сердечного ритма.

### *Препараты, влияющие на нервно-мышечную передачу*

Прокаиамид усиливает воздействие деполяризующих миорелаксантов (таких, как суксаметоний) на расслабление скелетных мышц.

Прокаиамид уменьшает эффект антихолинэстеразных средств, применяемых для лечения миастении гравис, и может привести к усилению мышечной слабости

### *Антибактериальные препараты*

При совместном назначении прокаиамида с такими антибактериальными средствами, как аминогликозиды (канамицин, гентамицин, неомицин, стрептомицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, спарфлоксацин), бацитрацин, грамицидин, колистиметат натрия и полимиксин В, возможно потенцирование нейромышечной блокады с развитием слабости мышц и угнетением дыхания (апноэ). В случае необходимости одновременного применения следует соблюдать особую осторожность.

Не рекомендуется применять прокаиамид в сочетании с фторхинолонами в связи с возможностью аддитивного воздействия этих препаратов на нервно-мышечную передачу и удлинение интервала QT.

### *Фармакодинамические взаимодействия*

Концентрацию прокаиамида в плазме крови могут увеличивать амилорид, допамин, клопидогрел, ламивудин, линаглиптин, норэпинефрин, прамипексол, пробенецид, ранитидин, тиамин, циметидин, эпинефрин, эстрогены.

Метаболизм прокаиамида могут уменьшать бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов (амлодипин, верапамил, дилтиазем, лерканидипин, нифедипин), аторвастатин, итраконазол, кетоконазол, омепразол, рабепразол, симвастатин, трициклические антидепрессанты, хинидин, препараты Зверобоя продырявленного.

Экскрецию прокаиамида могут уменьшать антибиотики (цефалоспорины, аминогликозиды), аллопуринол, ингибиторы АПФ (лизиноприл, фозиноприл, эналаприлат), канаглифлозин, метформин, нестероидные противовоспалительные

препараты, пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, эдоксабан), фибраты, фуросемид, эзомепразол, этоноргестрел».

11. Раздел «Особые указания» привести в следующей редакции:

*«Проаритмогенное действие*

Прокаинамид может вызывать новые или ухудшить 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 Новокаинамид, должен проходить электрокардиографическое и клиническое обследование до начала терапии и в период ее проведения для раннего выявления проаритмогенного действия, оценки эффективности препарата и целесообразности продолжения терапии.

Применение препарата Новокаинамид следует начинать в условиях стационара. Лечение должен осуществлять аритмолог, имеющий опыт лечения соответствующих нарушений сердечного ритма.

До назначения препарата Новокаинамид должны быть устранены нарушения водно-электролитного баланса и прекращена предшествующая антиаритмическая терапия.

Необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения при появлении любого из указанных ниже изменений ЭКГ: 1) расширение комплекса QRS более чем на 20% от исходного (или  $>0,12$  с); 2) удлинение интервала PQ интервала более чем на 20% от исходного (или  $>0,24$  с); 3) удлинение интервала QT свыше 460 мсек или удлинение интервала QTc свыше 440 мсек 4) увеличение частоты или тяжести аритмий.

*Синдром Бругада*

Установлено неблагоприятное влияние прокаинамида на электрофизиологические показатели и клинические проявления при синдроме Бругада (включая провокацию жизнеугрожающих желудочковых аритмий). Применение прокаинамида может выявить бессимптомное течение синдрома Бругада и вызвать бругадоподобные изменения на ЭКГ. Поэтому после начала терапии рекомендуется провести электрокардиографическое обследование, чтобы исключить наличие синдрома Бругада и бругадоподобных изменений на ЭКГ.

Применение препарата Новокаинамид у пациентов с верифицированным синдромом Бругада или подозрением на наличие синдрома Бругада противопоказано. В связи с тем, что синдром Бругада представляет собой генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, следует с особой осторожностью применять препарат Новокаинамид в случае наличия верифицированного синдрома Бругада у близких родственников пациента.

*Желудочковые нарушения ритма сердца*

Применение препарата Новокаинамид показано только пациентам, у которых, по мнению врача, потенциальные преимущества перевешивают возможный риск.

При лечении жизнеугрожающих пароксизмальных желудочковых тахикардий 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.

В связи с высоким риском проаритмогенного действия препарат Новокаинамид не следует применять у пациентов с менее тяжелыми нежизнеугрожающими желудочковыми аритмиями (например, при желудочковой экстрасистолии), даже если эти нарушения ритма сопровождаются неприятными для пациента симптомами.

Не установлено благоприятное влияние терапии прокаинамидом на выживаемость или частоту внезапной смерти пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма.

#### *Наджелудочковые нарушения ритма сердца*

У пациентов, не получающих адекватную антикоагулянтную терапию, при длительности пароксизма фибрилляции/трепетания предсердий более 48 часов не рекомендуется восстанавливать синусовый ритм без предварительной подготовки (прием пероральных антикоагулянтов в течение 3-4 недель или проведение чреспищеводного эхокардиографического исследования для исключения внутрисердечных тромбов) в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Не следует применять препарат Новокаинамид для восстановления синусового ритма у пациентов, постоянно принимающих антиаритмические препараты Ic класса и III класса (включая пропafenон, амиодарон и соталол) в связи с высоким риском проаритмогенного действия.

Не следует применять препарат Новокаинамид для купирования пароксизмов АВ-узловой реципрокной тахикардии в связи с отсутствием достаточного опыта клинического применения и наличием альтернативных методов лечения.

Не следует применять препарат Новокаинамид для лечения нетяжелых наджелудочковых аритмий (например, наджелудочковой экстрасистолии) в связи с высоким риском проаритмогенного действия и других нежелательных явлений.

#### *Синдром слабости синусового узла*

Опыт применения прокаинамида при синдроме слабости синусового узла недостаточен, в связи с чем назначение препарата Новокаинамид таким пациентам не рекомендуется.

#### *Пациенты с имплантированным электрокардиостимулятором / кардиовертером-дефибриллятором*

Влияние прокаинамида на пороги стимуляции и детекции не изучено. Поскольку другие антиаритмические препараты классов I и III могут повышать пороги стимуляции и детекции электрокардиостимуляторов и имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов, у пациентов с указанными устройствами следует применять прокаинамид с особой осторожностью. В случае необходимости частого или длительного применения прокаинамида рекомендуется регулярно проверять и, при необходимости, перепрограммировать параметры электрокардиостимулятора / имплантированного кардиовертера-дефибриллятора.

#### *Инфаркт миокарда*

Опыт применения прокаинамида у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда ограничен. В связи с возможным угнетением сократительной способности миокарда, понижением артериального давления и риском проаритмогенного действия применение препарата при остром инфаркте миокарда не рекомендуется. У пациентов с ранее перенесенным инфарктом миокарда (постинфарктным кардиосклерозом) следует применять препарат с особой осторожностью.

#### *Сердечная недостаточность*

Прокаинамида гидрохлорид оказывает отрицательное инотропное действие на миокард и может вызвать декомпенсацию сердечной недостаточности. Применение препарата Новокаинамид у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации NYHA не рекомендуется.

#### *Нарушения кроветворения*

Примерно у 0,5% пациентов, получавших терапию прокаинамидом, были зарегистрированы агранулоцитоз, угнетение костного мозга, нейтропения, гипопластическая анемия или тромбоцитопения. Большинство из этих пациентов получали прокаинамид в рекомендуемых терапевтических дозах. Были отмечены летальные исходы (в описанных случаях агранулоцитоза смертностью составляла примерно 20-25%). Большинство из указанных осложнений развились в течение первых 12 недель терапии. Количество форменных элементов крови обычно возвращается к нормальным значениям в течение 1 месяца после отмены прокаинамида.

В связи с риском развития нейтропении и агранулоцитоза, перед назначением прокаинамида необходимо убедиться в том, что у пациента нормальные показатели общего анализа крови (абсолютное количество лейкоцитов  $\geq 3,5 \cdot 10^9/\text{л}$  и абсолютное количество нейтрофилов  $\geq 2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Следует с особой осторожностью применять новокаинамид у пациентов с нарушением костномозгового кроветворения или любой цитопенией (в т.ч. в анамнезе).

Контроль за картиной крови необходимо осуществлять еженедельно в течение первых 12 недель терапии, затем – каждые 3-4 месяца. Если во время терапии количество лейкоцитов снижается до  $3,0-3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , или количество нейтрофилов снижается до  $1,5-2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , контроль этих показателей следует проводить два раза в неделю. В случае появления любого из вышеуказанных гематологических осложнений лечение должно быть прекращено.

Каждый пациент, получающий терапию прокаинамидом, должен быть информирован о том, что при появлении таких симптомов, как повышение температуры тела (лихорадка), слабость, боль в горле или другие гриппоподобные симптомы, а также кожные высыпания, кровотечения и подкожные кровоизлияния, он должен немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

#### *Повышение титра антинуклеарных антител*

У пациентов, длительное время получающих прокаинамид, часто выявляются положительные титры антинуклеарных антител (АНА). Представляется, что появление АНА не зависит от дозировки препарата. У пациентов с прокаинамид – индуцированным увеличением титра АНА может развиваться синдром, похожий на системную красную волчанку (СКВ). Наиболее частыми симптомами являются полиартралгии, артриты, лихорадка, поражения кожи и плевритическая боль; реже возникают миалгия, экссудативный плеврит, перикардит, головная боль, усталость,

слабость, тошнота и боль в животе. В редких случаях наблюдались тромбоцитопения, гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, повышение активности АСТ, АЛТ и амилазы в сыворотке крови, возможно, связанные с волчаночноподобным синдромом.

У пациентов, получающих поддерживающую терапию прокаионамидом, рекомендуется регулярно проводить клиническое и лабораторное обследование для выявления признаков СКВ. Следует особенно тщательно и регулярно обследовать пациентов, у которых появились антинуклеарные антитела. В случае нарастания повышенного титра АНА или при появлении клинических признаков СКВ рекомендуется прекратить применение препарата и назначить альтернативную антиаритмическую терапию.

Волчаночноподобный синдром может быть обратимым и исчезать после прекращения терапии. В том случае, если отмена прокаионамида не привела к ремиссии симптомов СКВ, может быть эффективным применение глюкокортикостероидов. Если волчаночноподобный синдром развился у пациента с рецидивирующими жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями, которые не контролируются другими антиаритмическими препаратами, то возможно совместное применение глюкокортикостероида и прокаионамида.

#### *Миастения гравис*

У пациентов с миастенией применение прокаионамида может вызвать ухудшение симптомов заболевания из-за прокаиноподобного действия, приводящего к уменьшению высвобождения ацетилхолина окончаниями моторных нейронов скелетных мышц. Следует с особой осторожностью применять препарат Новокаионамид при миастении гравис, в случае необходимости корректировать дозировку антихолинэстеразных лекарственных препаратов и предпринимать другие меры предосторожности».

12. Раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами» привести в следующей редакции:

«Препарат Новокаионамид может вызывать неврологические нарушения (головокружение, тремор, судороги и др.) и психические расстройства, в связи с чем пациентам во время применения препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении работ, требующих повышенного внимания и быстроты реакции».

С уважением,  
заместитель генерального директора  
по экспертизе лекарственных средств



В.А.Меркулов