

## **Состав**

*действующее вещество:* амиодарона гидрохлорид;

1 таблетка содержит 200 мг амиодарона гидрохлорида (в пересчете на сухое 100 % вещество);

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кальция стеарат, повидон, лактозы моногидрат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы, белого или почти белого цвета, с плоской поверхностью со скошенными краями и риской.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Кардиологические препараты. Антиаритмические препараты III класса. Код АТХ C01B D01.

## **Фармакодинамика**

Антиаритмический препарат III класса. Антиаритмическое действие обусловлено увеличением III фазы потенциала действия, в основном за счет блокады калиевых каналов мембран кардиомиоцитов, а также кальциевых каналов, замедлением проводимости по AV-узлу и снижением автоматизма синусового узла. В незначительной степени блокирует открытые и инактивированные натриевые каналы и замедляет быстрый входной натриевый поток. Препарат неконкурентно блокирует альфа- и бета-адренорецепторы в основном миокарда, что также способствует замедлению синоатриальной, предсердной и AV-проводимости, не влияя на внутрижелудочковую проводимость. Амиодарон увеличивает рефрактерный период и уменьшает возбудимость миокарда. Замедляет проведение возбуждения и удлиняет рефрактерный период дополнительных предсердно-желудочковых путей. Антиангинальное действие амиодарона обусловлено снижением потребления кислорода миокардом за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и снижения общего периферического сопротивления сосудов. Амиодарон не вызывает значительного отрицательного инотропного эффекта.

## **Фармакокинетика**

Амиодарон имеет большой объем распределения. В первые дни назначения препарат накапливается практически во всех тканях, особенно в жировых включениях, печени, селезенке, легких. Через несколько дней происходит выведение амиодарона из организма.

Стабильная концентрация достигается в пределах от 1 до нескольких месяцев, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Амиодарон выводится с желчью и калом. Почечная экскреция незначительна. Период полувыведения составляет 20-100 суток. После прекращения лечения амиодароном его выведение из организма продолжается в течение нескольких месяцев.

Амиодарон содержит йод, поэтому при метаболизме в печени происходит отщепление йода и выделение его с мочой в виде солей. Основная часть амиодарона и его метаболитов выделяются через кишечник более 30 суток. После отмены препарата его эффективное действие продолжается в течение нескольких дней или даже недель.

## **Показания**

*Профилактика рецидивов:*

- желудочковой тахикардии, которая представляет угрозу для жизни больного: лечение необходимо начинать в условиях стационара при наличии постоянного контроля за состоянием пациента;
- симптоматической желудочковой тахикардии (документально подтвержденной), которая приводит к нетрудоспособности;
- суправентрикулярной тахикардии (документально подтвержденной), которая требует лечения, и в тех случаях, когда другие препараты не имеют терапевтического эффекта или противопоказаны;
- фибрилляции желудочков.

*Лечение суправентрикулярной тахикардии:* замедление или уменьшение фибрилляции, или трепетания предсердий.

Ишемическая болезнь сердца и/или нарушения функции левого желудочка (см. раздел «Фармакодинамика»).

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к йоду и/или амиодарону, к другим компонентам препарата;
- синусовая брадикардия (< 50-55 сокращений/мин), синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла при отсутствии искусственного водителя ритма (опасность остановки синусового узла);

- тяжелые нарушения проводимости (AV-блокада II и III степени, бифасцикулярная или трифасцикулярная блокада) при отсутствии искусственного водителя ритма;
- нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз). До начала лечения функцию щитовидной железы следует проверять всем пациентам;
- одновременное применение с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «torsade de pointes»:
- антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (соталол, дофетилид, ибутилид);
- другие препараты, такие как соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, дифеманил, доласетрон (внутривенно), домперидон, дронедазон, пруклоприд, эритромицин (внутривенно), мизоластин, моксифлоксацин, левофлоксацин, меквитазин, циталограм, эсциталограм, спирамицин (внутривенно), винкамин (внутривенно), торемифен, некоторые нейролептики (подробно в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- теллапревир
- кобицистат.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Амиодарон имеет длительный период полувыведения, поэтому возникновение взаимодействий может наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения лечения амиодароном.

Антиаритмические препараты. Увеличивается миокардиальная депрессия при совместном применении нескольких антиаритмических препаратов. Большинство антиаритмических препаратов подавляют сердечный автоматизм, проводимость и сократимость миокарда. Одновременное применение антиаритмических средств, принадлежащих к разным классам, может обеспечить достижение благоприятного терапевтического эффекта, но чаще всего лечение такой комбинацией требует тщательного клинического мониторинга и контроля ЭКГ. Одновременное применение антиаритмических средств, которые могут вызвать желудочковую тахикардию типа «torsade de pointes» (амиодарон, дизопирамид, хинидиновые соединения, соталол и другие), противопоказано.

Одновременное применение антиаритмических средств одного и того же класса не рекомендовано, кроме исключительных случаев, поскольку такое лечение

увеличивает риск побочных кардиальных эффектов.

Одновременное применение амиодарона с лекарственными средствами, имеющими отрицательное инотропное действие, способствуют брадикардии и/или замедляют атриовентрикулярную проводимость, требует тщательного клинического мониторинга и контроля ЭКГ.

Лекарственные средства, которые могут вызывать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «torsade de pointes». Этот серьезный тип аритмии может быть вызван определенными лекарственными средствами независимо от того, имеют ли они антиаритмическое действие. Факторами, способствующими ее развитию, является гипокалиемия (см. подраздел «Лекарственные средства, которые могут вызвать гипокалиемию»), брадикардия (см. подраздел «Препараты, замедляющие сердечный ритм») или уже существующее врожденное или приобретенное удлинение интервала QT.

К лекарственным средствам, которые могут вызвать пароксизмальную тахикардию типа «torsade de pointes», относятся, в частности, антиаритмические средства классов IA, III и некоторые нейролептики. Для доласетрона, эритромицина, спирамицина и винкамина это взаимодействие реализуется только при применении их внутривенных лекарственных форм.

Одновременное применение двух лекарственных средств, каждое из которых способствует возникновению желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes», обычно противопоказано.

Однако это не касается некоторых из таких препаратов, которые расцениваются как абсолютно необходимые и только не рекомендованы к применению вместе с другими средствами, способствующими возникновению желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes»: метадон, некоторые противопаразитарные препараты (галофантрин, люмефантрин, пентамидин), нейролептики.

Препараты, замедляющие сердечный ритм. Многие лекарственные средства могут вызывать брадикардию. Это касается, в частности, антиаритмических средств класса Ia, бета-блокаторов, некоторых антиаритмических средств класса III, некоторых блокаторов кальциевых каналов, препаратов наперстянки, пилокарпина и антихолинэстеразных средств.

Влияние амиодарона на другие лекарственные средства. Амиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон подавляют CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и Р-гликопротеин и могут увеличивать влияние их субстратов. В связи с длительным периодом полувыведения амиодарона возможность взаимодействия существует не только при сопутствующей терапии с другими

лекарственными средствами, но и с препаратами, которые назначают в течение нескольких месяцев после отмены амиодарона.

Влияние других лекарственных средств на амиодарон. Ингибиторы CYP3A4 и CYP2C8 могут подавлять метаболизм амиодарона и увеличивать его влияние. Во время лечения амиодароном рекомендуется избегать применения ингибиторов CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных средств).

Противопоказанные комбинации (см. раздел «Противопоказания»).

Лекарственные средства, которые могут вызывать пролонгацию интервала QT или повышать риск развития полиморфной пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade de pointes») (за исключением противопаразитарных препаратов, нейролептиков и метадона; см. подраздел «Нерекомендуемые комбинации»):

- антиаритмические средства IA класса (хинидин, гидрохинидин, прокаинамид, дизопирамид);
- антиаритмические средства III класса (дофетилид, ибутилид, соталол, бретилий, дронедазон);
- препараты лития и трициклические антидепрессанты, например, доксепин, мапротилин, амитриптилин; некоторые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), например, циталопрам, эсциталопрам;
- некоторые антигистаминные препараты, например, лоратадин, терфенадин, астемизол, мизоластин, меквитазин;
- некоторые противомаларийные препараты, такие как хинин, мефлохин, хлорохин;
- другие лекарственные средства, такие как: соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, дифеманил, доласетрон в/в, домперидон, эритромицин в/в, спарфлоксацин, левофлоксацин, винкамин в/в, моксифлоксацин, пруклоприд, спирамицин в/в, торемифен.

*Теллапревир.* Нарушение автоматизма и проводимости миокарда с риском развития чрезмерной брадикардии.

*Кобицистат.* Риск усиления нежелательных реакций, вызванных амиодароном, из-за замедления метаболизма амиодарона.

*Нерекомендованные комбинации (см. раздел «Особенности применения»)*

*Софосбувир.* Одновременное применение амиодарона и софосбувира в комбинации с другим противовирусным препаратом прямого действия на HCV (вирус гепатита С) (например, даклатасвиром, симепревиром или ледипасвиром) может привести к серьезной симптоматической или даже летальной

брадикардии, механизм которой неизвестен. Если нельзя избежать такой комбинации, необходимо тщательно мониторировать состояние пациента и показатели ЭКГ, особенно в течение нескольких первых недель комбинированной терапии.

### *Субстраты CYP3A4*

Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и может повышать концентрации субстратов CYP3A4 в плазме крови, что приводит к потенциальному увеличению токсичности этих субстратов.

*Циклоспорин.* Повышение сывороточных концентраций циклоспорина из-за снижения его метаболизма в печени с риском проявления нефротоксических эффектов. Во время лечения амиодароном следует определять концентрации циклоспорина в крови, мониторировать функцию почек и корректировать дозы циклоспорина.

*Дилтиазем для инъекций, верапамил для инъекций.* Возможно потенцирование негативных хронотропных эффектов и замедление проводимости с риском развития выраженной брадикардии, АВ-блокады, увеличение риска желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Если применение этой комбинации избежать нельзя, следует осуществлять тщательный предварительный контроль интервала QT, клиническое наблюдение и непрерывный ЭКГ-контроль в процессе лечения.

*Финголимод.* Потенцирование индуцированных брадикардией эффектов с возможным летальным исходом. Особенно это актуально для комбинации с бета-блокаторами, которые ингибируют механизмы адренергической компенсации. Необходимо тщательное клиническое наблюдение и непрерывное мониторирование ЭКГ в течение 24 часов после введения первой дозы.

Противопаразитарные препараты, а именно галофантрин, люмефантрин, пентамидин, которые могут вызывать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «torsade de pointes». Повышение риска развития желудочковых аритмий, особенно типа «torsade de pointes». По возможности следует отменить амиодарон или один из этих препаратов. Если невозможно избежать этой комбинации, перед её назначением необходимо предварительно оценить продолжительность интервала QT и мониторировать ЭКГ во время лечения.

Нейролептики (амисульприд, хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол), которые могут индуцировать «torsade de pointes». Увеличение

риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes».

*Метадон.* Повышение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Необходим контроль ЭКГ и клинический контроль.

*Фторхинолоны, за исключением левофлоксацина, спарфлоксацина и моксифлоксацина (противопоказанные комбинации).* Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Если такая комбинация неизбежна, необходим тщательный предварительный контроль интервала QT и постоянный ЭКГ-контроль.

*Стимулирующие слабительные.* Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии «torsade de pointes» (при этом провоцирующим фактором выступает гипокалиемия); следует применять другие виды слабительных. Перед применением амиодарона нужно провести коррекцию гипокалиемии и осуществлять мониторинг ЭКГ, клиническое наблюдение вместе с контролем уровней электролитов в крови.

*Фидаксимицин.* Повышение концентраций фидаксимицину в плазме крови.

Комбинации, требующие мер предосторожности при применении

*Субстраты Р-гликопротеина*

Амиодарон является ингибитором Р-гликопротеина. Ожидается, что при одновременном применении с субстратами Р-гликопротеина будет увеличиваться их концентрация в крови.

*Сердечные гликозиды (препараты наперстянки), в т.ч. дигоксин.* Возможны нарушения автоматизма (чрезмерная брадикардия) и AV-проводимости (синергизм действия).

Возможно увеличение концентрации дигоксина в плазме крови (из-за снижения его клиренса) и повышение риска его токсичности. Необходим клинический, лабораторный (по возможности определение уровня дигоксина в плазме крови) и ЭКГ контроль для раннего выявления признаков гликозидной интоксикации; может возникнуть необходимость в коррекции дозы дигоксина.

*Дабигатран.* С повышением концентрации дабигатрана в плазме крови возрастает риск геморрагических явлений. Необходим клинический мониторинг и при необходимости корректирование дозы дабигатрана (не выше 150 мг/сут) при его применении после проведения хирургического вмешательства.

*Субстраты CYP 2C9*

Амиодарон повышает концентрацию субстратов CYP 2C9 в плазме крови, например, пероральных антикоагулянтов (варфарин) и фенитоина, подавляя цитохром P450 2C9.

*Пероральные антикоагулянты (в т.ч. варфарин).* Усиление эффекта пероральных антикоагулянтов с повышением риска кровотечения диктует необходимость более частого контроля уровня протромбина/международного нормализованного отношения (МНО) в крови и коррекции доз антикоагулянтов в период лечения амиодароном и еще в течение 8 дней после отмены препарата.

*Фенитоин (путем экстраполяции – также и фосфенитоин).* Увеличение плазменных концентраций фенитоина вследствие угнетения его метаболизма в печени с признаками передозировки, особенно неврологическими признаками. Следует проводить клинический мониторинг, контроль концентрации фенитоина в плазме крови и при необходимости корректировать дозу фенитоина.

#### *Субстраты CYP2D6*

*Флекаинид.* Амиодарон повышает плазменные концентрации флекаида путем ингибции цитохрома CYP2D6; необходима коррекция дозы флекаида. Следует внимательно следить за состоянием пациента для предотвращения неблагоприятных эффектов. В таких условиях настоятельно рекомендуется мониторинг уровня флекаида в плазме крови.

#### *Субстраты CYP3A4*

Амиодарон является ингибитором фермента CYP3A4 и повышает концентрации субстратов CYP3A4 в плазме крови, что может привести к увеличению их токсичности.

*Статины, метаболизирующиеся с помощью CYP3A4 (в т.ч. симвастатин, аторвастатин, ловастатин).* Повышается риск развития мышечной токсичности (например, рабдомиолиза). При одновременном применении с амиодароном рекомендуется применять статины, не метаболизирующиеся с помощью CYP3A4.

Другие лекарственные средства, которые метаболизируются с помощью CYP3A4 (лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин, триазолам).

*Лидокаин.* Риск увеличения плазменных концентраций лидокаина, что может привести к неврологическим и кардиальным побочным эффектам вследствие угнетения амиодароном печеночного метаболизма лидокаина. Следует проводить клинический мониторинг, контроль ЭКГ и, возможно, определять

плазменные концентрации лидокаина. При необходимости – коррекция дозы лидокаина во время лечения амиодароном и после его прекращения.

*Такролимус.* Повышение уровня такролимуса в крови вследствие угнетения его метаболизма амиодароном. Следует определять концентрации такролимуса в крови, контролировать функцию почек и корректировать дозы такролимуса при одновременном его применении с амиодароном и после отмены последнего.

Бета-блокаторы, кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, требующая мер предосторожности при применении). Нарушение автоматизма и проводимости (угнетение компенсаторных симпатических механизмов). Рекомендовано ЭКГ и клиническое мониторирование.

Бета-блокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол), применяемые по поводу сердечной недостаточности. Нарушение автоматизма и проводимости миокарда с риском чрезмерной брадикардии, увеличением риска желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Рекомендуется регулярное клиническое и ЭКГ мониторирования.

*Эсмолол.* Нарушение автоматизма, проводимости и сократительного свойства сердца вследствие угнетения симпатических компенсаторных механизмов. Необходим клинический и ЭКГ контроль состояния пациента.

*Дилтиазем (ингибитор СYP3A4) и верапамил (субстрат СYP3A4) для перорального применения.* Риск брадикардии или АВ-блокады, особенно у пациентов пожилого возраста. Необходим контроль ЭКГ и клиническое наблюдение.

*Некоторые макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин).* Повышение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Необходим контроль ЭКГ и клинический мониторинг пациента в течение одновременного применения этих препаратов с амиодароном.

Лекарственные средства, которые могут вызвать гипокалиемию:

- диуретики, изолированно или в комбинации;
- системные глюкокортикоиды и минералокортикоиды, тетракозактид;
- амфотерицин В (внутривенно).

Повышение риска пароксизмальной тахикардии типа «torsade de pointes» (гипокалиемия является благоприятным фактором). Необходимо устранить гипокалиемию до назначения лекарственного средства и мониторировать ЭКГ, уровень электролитов в крови и клиническое состояние пациента.

*Препараты, вызывающие брадикардию.* Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Рекомендуются клинический и ЭКГ контроль.

*Орлистат.* Возможно снижение плазменных концентраций амиодарона и его активного метаболита. Рекомендован клинический мониторинг и, при необходимости, ЭКГ контроль.

*Тамсулозин.* Риск усиления нежелательных эффектов, обусловленных тамсулозином, вследствие угнетения его метаболизма в печени. Во время лечения амиодароном и после его прекращения следует проводить клинический мониторинг и, при необходимости, коррекцию дозы тамсулозина.

*Вориконазол.* Повышенный риск желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии «torsade de pointes», поскольку могут увеличиваться уровни амиодарона в крови вследствие снижения его метаболизма. Необходим клинический мониторинг и мониторинг показателей ЭКГ и, при необходимости, корректирование дозы амиодарона.

Грейпфрутовый сок ингибирует цитохром P450 3A4, что может привести к повышению концентрации амиодарона в плазме крови. Следует избегать его употребления во время лечения амиодароном.

#### Комбинации, требующие особого внимания

*Пилокарпин.* Риск развития чрезмерной брадикардии (аддитивные эффекты препаратов, замедляющих сердечный ритм).

### **Особенности применения**

Лечение амиодароном должен проводить и контролировать только врач с необходимыми знаниями и опытом в лечении нарушений сердечного ритма.

#### *Сердечные эффекты*

Перед началом лечения каждому пациенту необходимо провести ЭКГ, определить уровень калия в плазме крови.

У пациентов пожилого возраста может быть более выраженным уменьшение частоты сердечных сокращений.

На фоне лечения амиодароном возможны изменения ЭКГ: удлинение интервала QT (в связи с пролонгацией реполяризации) с появлением зубца U и деформацией зубца T. Эти изменения являются проявлением терапевтического действия препарата, а не проявлением его токсичности.

В случае возникновения АВ-блокады II или III степени, синоатриальной блокады или бифасцикулярной блокады лечение препаратом необходимо прекратить. Развитие АВ-блокады I степени требует усиления наблюдения за пациентом.

Сообщалось о случаях возникновения новой или обострения уже существующей аритмии при лечении амиодароном, иногда с летальным исходом.

Такой аритмогенный эффект возможен, особенно при наличии факторов, способствующих удлинению интервала QT, таких как определенные комбинации лекарственных средств и/или наличие гипокалиемии (см. разделы «Побочные реакции» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Амиодарон имеет низкий проаритмический эффект. При применении амиодарона риск провоцирования пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes» считается более низким по сравнению с другими антиаритмическими препаратами у пациентов с одинаковой степенью удлинения интервала QT.

Амиодарон может повысить порог дефибрилляции и/или порог электрокардиостимуляции у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами или кардиостимуляторами, что может негативно повлиять на эффективность устройства. Рекомендовано регулярно контролировать этот порог для обеспечения надлежащего функционирования устройства до и несколько раз после начала лечения препаратом или при любом изменении дозировки.

#### *Нарушение электролитного баланса, особенно гипокалиемия*

Важно принимать во внимание любую ситуацию, которая может ассоциироваться с гипокалиемией, поскольку гипокалиемия может провоцировать проаритмические эффекты. Гипокалиемию и другие нарушения электролитного баланса необходимо скорректировать до начала приема амиодарона и осуществлять мониторинг ЭКГ, содержания электролитов в крови и клинический мониторинг состояния пациента в течение применения препарата.

#### *Тяжелая брадикардия*

При одновременном применении амиодарона с комбинацией софосбувира и другого противовирусного препарата прямого действия для лечения гепатита С (например, даклатасвира, симепревира или ледипасвира) наблюдались случаи тяжелой симптоматической, потенциально опасной для жизни брадикардии и тяжелых нарушений проводимости, механизм которых неизвестен. Поэтому совместное введение этих препаратов с амиодароном не рекомендуется.

Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с амиодароном, необходимо тщательно мониторировать клиническое состояние пациентов в начале применения софосбувира в комбинации с другим противовирусным препаратом прямого действия. Клиническое состояние пациентов с высоким риском развития брадиаритмии следует непрерывно мониторировать в условиях специализированного стационара не менее 48 часов после начала сопутствующего лечения софосбувиром.

Учитывая длительный период полувыведения амиодарона, следует также осуществлять надлежащий мониторинг пациентов, которые прекратили принимать амиодарон в течение последних нескольких месяцев до начала приема софосбувира отдельно или в комбинации с другим противовирусным препаратом прямого действия.

Пациентов, принимающих эти препараты для лечения гепатита С вместе с амиодароном, независимо от применения других препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений, следует предупреждать о симптомах, обусловленных брадикардией и тяжелым нарушением проводимости, и инструктировать их об обязательном обращении за экстренной медицинской помощью при их появлении.

#### *Эндокринные эффекты*

Амиодарон содержит йод (в 200 мг препарата содержится примерно 75 мг йода), поэтому он может влиять на результаты тестов накопления радиоактивного йода в щитовидной железе, на уровне белково-связанного йода, однако интерпретация результатов функциональных тестов щитовидной железы (уровень гормонов fT3, fT4, вч-ТТГ) остается возможной.

Применение амиодарона может привести к развитию гипертиреоза/гипотиреоза, особенно у пациентов с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе (в т.ч. в семейном), у пациентов пожилого возраста. Следует проводить всем пациентам тщательную клиническую и лабораторную (в т.ч. ТТГ) оценку функции щитовидной железы до начала лечения, регулярно во время лечения (каждые 6 месяцев) и в течение нескольких месяцев после завершения лечения амиодароном, а также в случае клинического подозрения на дисфункцию щитовидной железы (см. раздел «Побочные реакции»).

#### *Легочные эффекты*

Возникновение одышки и/или непродуктивного кашля, как изолированных, так и ассоциированных с ухудшением общего состояния, должно рассматриваться как возможный признак развития легочной токсичности препарата (например,

интерстициального пневмонита), и требует рентгенологического обследования пациента (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Гепатобилиарные эффекты*

Рекомендуется в начале лечения, а затем регулярно во время лечения амиодароном проверять функцию печени, особенно активность трансаминаз, для раннего выявления ее поражения (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Неврологические эффекты*

Амиодарон при длительном применении может вызвать развитие периферической сенсорной, моторной или смешанной нейропатии и/или миопатии (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Офтальмологические эффекты*

В случае ухудшения четкости зрения или снижения остроты зрения следует немедленно провести полное офтальмологическое обследование, включая обследование глазного дна. Развитие оптической нейропатии и/или неврита зрительного нерва, вызванных амиодароном, требует отмены амиодарона, поскольку при продолжении лечения существует риск их прогрессирования до полной слепоты (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Дерматологические эффекты*

Пациентов следует проинформировать о необходимости избегать воздействия прямых солнечных лучей, УФ-излучения и пользоваться солнцезащитными средствами во время терапии, поскольку кожа может стать чрезмерно чувствительной к солнечному свету. Этот эффект может сохраняться в течение нескольких месяцев после отмены препарата. Тяжелые буллезные кожные реакции.

Были сообщения о случаях кожных реакций, угрожающих жизни, или даже летальных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN). При появлении симптомов или признаков, указывающих на развитие SJS/TEN (например, прогрессирующие высыпания на коже часто с пузырями и/или поражение слизистых оболочек) или при любом другом проявлении гиперчувствительности следует немедленно прекратить лечение амиодароном.

Медикаментозные взаимодействия (подробно в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Комбинации амиодарона с бета-блокаторами, кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, которая требует мер предосторожности при применении), верапамилем и дилтиаземом следует рассматривать только для профилактики опасных для жизни желудочковых аритмий.

Амиодарон не рекомендуется применять с циклоспорином, дилтиаземом (для инъекций) и верапамилем (для инъекций), некоторыми антипаразитарными препаратами (галофантрин, люмефантрин и пентамидин), некоторыми нейролептиками (амисульприд, хлорпромазин, циаемемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол), фторхинолонами, за исключением левофлоксацина и моксифлоксацина (противопоказанная комбинация), стимулирующими слабительными средствами, метадоном и финголимодом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Для предотвращения нежелательных эффектов необходимо тщательно назначать сопутствующую терапию, учитывая клинически значимые взаимодействия амиодарона.

### *Анестезия*

Перед хирургической операцией необходимо обязательно предупредить анестезиолога, что пациент получал/получает амиодарон.

Также длительное применение амиодарона может повысить риск гемодинамических побочных эффектов, связанных с общей или местной анестезией, таких как брадикардия, артериальная гипотензия, снижение сердечного выброса и нарушение сердечной проводимости.

При лечении амиодароном сообщалось о единичных случаях острого респираторного дистресс-синдрома, иногда с летальным исходом, обычно в период непосредственно после хирургической операции. Во время принудительной вентиляции легких рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами (см. раздел «Побочные реакции»).

### *Вспомогательные вещества*

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать препарат из-за содержания в нем лактозы.

*Безопасность и эффективность амиодарона у детей не оценивали в контролируемых клинических исследованиях*

Нежелательные эффекты (см. раздел «Побочные реакции») чаще всего связаны с приемом чрезмерных доз препарата. Поскольку возникновение этих реакций может быть отсрочено во времени, состояние пациентов при длительном лечении следует тщательно контролировать. Учитывая, что нежелательные проявления являются дозозависимыми, их можно избежать или свести к минимуму, применяя минимальные эффективные поддерживающие дозы.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Препарат может отрицательно влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами, особенно у пациентов с амиодарон-индуцированными расстройствами со стороны органов зрения и нервной системы.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Исследования на животных не выявили никаких тератогенных эффектов амиодарона, поэтому не ожидается эффектов мальформации у людей. Соответствующих клинических данных недостаточно для оценки возможных тератогенных или фетотоксических эффектов амиодарона у людей при его применении в I триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод с 14 недели, не ожидается никакого влияния на эмбриональную щитовидную железу при применении амиодарона до этого срока. Чрезмерная нагрузка йодом при применении амиодарона после этого срока может вызвать гипотиреоз у плода, который может быть обнаружен с помощью лабораторных анализов или даже проявляться клинически в виде зоба. Учитывая влияние амиодарона на щитовидную железу плода, этот препарат противопоказан для применения в период беременности, за исключением случаев, когда польза от его назначения перевешивает риски, связанные с ним.

Амиодарон и его метаболиты, а также йод, экскретируются в грудное молоко в концентрациях, превышающих их концентрации в плазме матери. Учитывая риск развития гипотиреоза у грудного ребенка, кормление грудью противопоказано в период лечения амиодароном.

### **Способ применения и дозы**

## Взрослые

Доза насыщения.

Лечение обычно следует начинать с 200 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки в течение 8-10 дней, уменьшая дозу до 200 мг 2 раза в сутки в течение следующей недели.

В некоторых случаях в начале лечения можно применять более высокие дозы (4-5 таблеток в сутки), но всегда в течение короткого периода времени и под контролем ЭКГ.

### *Поддерживающая доза*

Следует применять минимальные эффективные дозы в зависимости от реакции пациента на препарат. После периода насыщения дозу можно уменьшить до 1/2 таблетки (100 мг) в сутки или 1 таблетки (200 мг) каждые 2 дня. Изредка пациенту может потребоваться более высокая поддерживающая доза (до 2 таблеток в сутки). Поддерживающую дозу следует регулярно пересматривать.

Слишком высокие дозы во время поддерживающей терапии могут вызывать побочные эффекты, которые, как считается, связаны с высокими уровнями амиодарона и его метаболитов в тканях организма.

Таблетированную форму препарата применяют для стабилизации состояния и длительного лечения. Режим приема препарата определяет врач индивидуально.

### *Пациенты пожилого возраста*

Как и для всех пациентов, очень важно применять минимальные эффективные дозы. Пациенты пожилого возраста могут проявлять повышенную чувствительность к воздействию Аритмила даже при назначении обычных доз препарата. Особое внимание следует уделить мониторингу функции щитовидной железы.

## **Дети**

Безопасность и эффективность амиодарона для детей на данное время не оценивали, поэтому применение его детям не рекомендуется.

## **Передозировка**

Недостаточно информации об острой передозировке пероральным амиодароном. Описано несколько случаев синусовой брадикардии, остановки сердца,

приступов желудочковой тахикардии, пароксизмальной тахикардии «torsade de pointes», сосудистой недостаточности, повреждения печени.

*Лечение:* отмена препарата, симптоматическая терапия. Принимая во внимание фармакокинетический профиль амиодарона, рекомендуется контролировать состояние пациента (особенно сердечную деятельность) в течение длительного времени.

Амиодарон и его метаболиты не выводятся при диализе.

## **Побочные реакции**

### *Кровь и лимфатическая система*

- Гемолитическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения;
- у пациентов, принимавших амиодарон, имели место случаи развития гранулем костного мозга. Клиническое значение этого неизвестно.

### *Сердечно-сосудистая система*

- Брадикардия, обычно умеренная и дозозависимая;
- развитие или усиление аритмий (в т.ч. типа «torsade de pointes»), которое сопровождается приступами стенокардии, иногда с дальнейшей остановкой сердца; нарушение проводимости (синоатриальная блокада, AV-блокада разной степени) – в основном при применении вместе с препаратами, удлиняющими период реполяризации желудочков сердца или при нарушениях электролитного баланса;
- в некоторых случаях – выраженная брадикардия, в исключительных случаях – остановка синусового узла, требующая отмены лечения, особенно у пациентов с дисфункцией синусового узла и/или у пациентов пожилого возраста;
- васкулиты.

### Эндокринная система (см. раздел «Особенности применения»)

#### *Побочные реакции со стороны щитовидной железы*

Кроме случаев с имеющимися клиническими признаками дисфункции щитовидной железы, изолированная диссоциация гормонов щитовидной железы (увеличение уровня fT4, незначительное снижение/норма уровня fT3 в сыворотке крови) у клинически эутиреоидных пациентов не требует прекращения лечения.

- Гипотиреозидизм. Гипотиреоз следует заподозрить, если возникают такие клинические признаки, обычно незначительные: увеличение массы тела,

непереносимость холода, снижение активности, чрезмерная брадикардия. Диагноз подтверждается увеличением уровня сывороточного высокочувствительного ТТГ. Эутиреоидное состояние обычно восстанавливается через 1-3 месяца после прекращения лечения амиодароном. Отмена препарата не обязательна, если применение амиодарона имеет обоснованные показания. Лечение можно продолжать в сочетании с заместительной терапией L-тироксином, доза которого регулируется в соответствии с уровнями ТТГ;

- гипертиреозидизм, иногда с летальным исходом. Гипертиреоз диагностировать сложнее, поскольку его начальная симптоматика менее выражена (незначительное беспричинное снижение массы тела, снижение эффективности антиангинальной и/или антиаритмической терапии). У пациентов пожилого возраста возможно развитие психических симптомов, даже тиреотоксикоза. Диагноз подтверждается значительным снижением уровня высокочувствительного ТТГ в сыворотке крови. В случае подтвержденного гипертиреоза терапию амиодароном следует обязательно прекратить. Клиническое выздоровление предшествует нормализации показателей функции щитовидной железы и обычно начинается через 3-4 недели после отмены амиодарона. Поскольку серьезные случаи с клинической картиной тиреотоксикоза являются потенциально летальными, они требуют неотложного надлежащего лечения.

Если течение тиреотоксикоза вызывает беспокойство (само по себе или в связи с его влиянием на уязвимое равновесие миокарда), учитывая изменчивую эффективность синтетических антигипертиреозидных препаратов рекомендуется их сочетание с высокими дозами кортикостероидов (например, 1 мг/кг преднизолона) в течение достаточно длительного периода (3 месяца). Были сообщения о случаях гипертиреоза, возникающие в течение нескольких месяцев после отмены амиодарона.

### Другие эндокринные расстройства

- Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH), особенно если препарат применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать гипонатриемию.

### *Органы зрения*

- Микроотложения в эпителии роговицы, обычно на участке под зрачком, которые заметны, как правило, лишь при обследовании щелевой лампой и проявляются цветным ореолом в ослепительном свете или нечеткостью зрения. Микроотложения на роговице состоят из комплекса липидных наслоений, исчезают после отмены препарата и не требуют прекращения

лечения;

- оптическая нейропатия/неврит зрительного нерва с отеком соска зрительного нерва и нечеткостью или снижением зрения, который может прогрессировать до слепоты. Причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом амиодарона на данное время четко не установлена. Однако, при отсутствии других очевидных причин его развития, амиодарон рекомендовано отменить (см. раздел «Особенности применения»).

### *Пищеварительный тракт*

- Гастроинтестинальные расстройства (тошнота, рвота, дисгевзия), обычно возникающие в период насыщения препаратом и исчезают при уменьшении дозы;
- панкреатит/острый панкреатит, сухость во рту, запор.

### *Гепатобилиарная система (см. раздел «Особенности применения»)*

Случаи поражения печени (эти случаи диагностировались по повышенным уровням трансаминаз в сыворотке крови).

- Изолированное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови в начале лечения, обычно умеренное (в 1,5-3 раза выше нормы). Нормализация этих показателей происходит при снижении дозы или даже спонтанно;
- острые повреждения печени с высоким уровнем активности трансаминаз в сыворотке крови и/или с желтухой, в т.ч. острая печеночная недостаточность, что требует отмены препарата; иногда с летальным исходом;
- хронические повреждения печени (псевдоалкогольные гепатиты, цирроз, печеночная недостаточность), которые требуют длительного лечения; иногда с летальным исходом.

Поскольку клинические и лабораторные признаки не четко выражены (вариабельная гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз в крови в 1,5-5 раз от нормы), показано регулярное мониторинговое наблюдение функции печени. В случае повышения уровня трансаминаз в крови, даже умеренного, на фоне приема лекарственного средства в течение более 6 месяцев и/или появления клинических признаков (гепатомегалия) следует заподозрить хроническое поражение печени. Клинические и лабораторные аномалии обычно регрессируют после отмены препарата, однако в единичных случаях сообщалось о необратимых изменениях. Гистологические признаки соответствуют картине псевдоалкогольного гепатита или цирроза печени.

## *Иммунная система*

- Ангионевротический отек и/или крапивница;
- анафилактические/анафилктоидные реакции, в т.ч. анафилактический шок.

## *Нервная система*

- Тремор или другие экстрапирамидные симптомы (появление которых может потребовать уменьшения дозы или отмену препарата), кошмарные сновидения, нарушения сна;
- периферические сенсорные, моторные или смешанные нейропатии и/или миопатии, которые могут развиваться через несколько месяцев лечения, иногда они возникают через несколько лет; обычно обратимые после отмены препарата. Однако восстановление может быть неполным, очень медленным и произойти лишь через несколько месяцев после отмены препарата;
- мозжечковая атаксия (регрессирует после уменьшения дозы или отмены препарата), доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль мозга), головная боль, вертиго. Возникновение изолированной головной боли требует обследования для определения её возможной причины;
- синдром паркинсонизма, паросмия.

## *Расстройства психики*

- Состояние спутанности сознания/бред, галлюцинации.

## *Репродуктивная система*

- Эпидидимиты, орхиты (причинно-следственная связь с приемом амиодарона на данное время четко не установлена), снижение либидо/импотенция.

## *Мочевыделительная система*

- Поражение почек с умеренным повышением уровня креатинина.

## *Дыхательная система*

- Проявления токсического воздействия на легочную ткань (гиперсенситивный пневмонит, диффузная альвеолярная/интерстициальная пневмопатия или фиброз, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией), иногда с летальным исходом (см. раздел «Особенности применения»). Пациентам при появлении диспноэ (может быть тяжелым и не объясняться существующим сердечным статусом) или непродуктивного

кашля как изолированно, так и с ухудшением общего состояния (повышенная утомляемость, уменьшение массы тела, повышение температуры), следует провести рентгенографию грудной клетки, функциональные дыхательные тесты. Следует рассмотреть в таких случаях необходимость отмены амиодарона и целесообразность назначения глюкокортикостероидов. Такие пневмопатии могут приводить к фиброзу легких. В отдельных случаях может наблюдаться плеврит, связанный с интерстициальной пневмонией.

Обычно ухудшение состояния происходит постепенно, но возможно быстрое прогрессирование.

Большинство случаев было зарегистрировано при долгосрочной терапии, только некоторые из них развились вскоре после начала лечения.

Легочные нарушения в основном обратные при ранней отмене амиодарона как при применении кортикостероидов, так и без них. Клинические симптомы обычно исчезают в течение 3-4 недель с последующим более медленным восстановлением рентгенологической картины и функции легких (в течение нескольких месяцев). Состояние некоторых пациентов может ухудшаться, несмотря на отмену препарата;

- тяжелые респираторные осложнения (острый респираторный дистресс-синдром), иногда в раннем послеоперационном периоде, возможно, при взаимодействии с высоким содержанием кислорода, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особенности применения»);
- бронхоспазм у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, прежде всего у пациентов с бронхиальной астмой.

Сообщалось о случаях легочного кровотечения (в некоторых случаях могут манифестировать кровохарканьем), дыхательной недостаточности. Эти легочные побочные эффекты часто ассоциированы с пневмопатией, индуцированной амиодароном.

Кожа и подкожная клетчатка.

- Фотосенсибилизация (см. раздел «Особенности применения»);
- экзема;
- сероватая или голубоватая пигментация открытых участков кожи, особенно лица, в случаях длительного лечения высокими дозами препарата; после прекращения лечения эта пигментация медленно исчезает (в течение 10-24 месяцев);

- эритема во время радиотерапии; высыпания, обычно неспецифические; эксфолиативный дерматит (причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом препарата на данное время четко не установлена); алопеция;
- тяжелые, иногда с летальным исходом, кожные реакции, такие как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, DRESS-синдром (медикаментозное высыпание с эозинофилией и системными проявлениями).

Опорно-двигательная система и соединительная ткань.

- Волчаночноподобный синдром.

Метаболические расстройства и нарушение трофики.

- Снижение аппетита.

Лабораторные исследования.

- Повышение уровня креатинина в крови; гипонатриемия (может свидетельствовать о развитии SIADH).

Побочные реакции препарата обычно зависят от дозы, поэтому необходимо с осторожностью определять минимальную эффективную поддерживающую дозу, чтобы предотвратить или снизить до минимума риск возникновения нежелательных эффектов.

### **Срок годности**

4 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке!

### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).