

## **Состав**

*действующее вещество:* амиодарона гидрохлорид;

1 таблетка содержит амиодарона гидрохлорида 200 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые таблетки от белого до слегка кремового цвета, с насечкой с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антиаритмические препараты III класса. Код АТХ C01B D01

## **Фармакодинамика**

Амиодарон является антиаритмическим препаратом III класса по классификации Воган-Вильямса; однако ему также присущи свойства препаратов I, II и IV классов. Амиодарон главным образом блокирует калиевые каналы, в меньшей степени натриевые и кальциевые каналы, а также неконкурентно блокирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Антиаритмическое действие амиодарона связано со способностью повышать продолжительность потенциала действия клеток миокарда и эффективного рефрактерного периода сопровождается снижением автоматизма синусового узла, замедлением AV-проводимости, снижением возбудимости миокарда. Антиангинальная действие амиодарона реализуется за счет снижения потребности миокарда в кислороде (уменьшение частоты сокращений и постнагрузки) и снижение сопротивляемости коронарных сосудов.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетические свойства амиодарона описаны, однако они еще не точно исследованы, в частности у разных пациентов по биодоступности, концентрации в плазме крови и периодом полувыведения.

### *Абсорбция.*

Амиодарон медленно и по-разному абсорбируется.

Объем распределения большой (более 66 л/кг, то есть более 5000 л). Большая часть амиодарона накапливается в жировой ткани и в органах, которые пронизаны большим количеством жировой ткани, например, легкие, лимфатические узлы, сердце, печень, поджелудочная железа, почки, мышечная ткань и щитовидная железа.

### *Распределение.*

Биодоступность амиодарона составляет 40-50%.

Максимальная концентрация в плазме крови после приема разовой дозы достигается через 3-7 часов. При длительном лечении максимальная концентрация достигается постепенно, за несколько недель или месяцев.

### *Метаболизм.*

Амиодарон преимущественно метаболизируется в печени, также частично в кишечнике (а именно: в слизистой оболочке кишечника). Главными метаболическими процессами является дезэтилирование (в печени) и N-деалкилирование (в кишечнике). Моно-N-дезэтиламиодарон (дезэтиламиодарон) является основным фармакологически активным метаболитом амиодарона.

Фармакокинетика и фармакодинамика дезэтиламиодарона подобная фармакокинетики и фармакодинамики амиодарона.

### *Вывод.*

Амиодарон выводится через желчный пузырь (в фекалиях) и через почки. Поскольку он почти полностью превращается, его обнаруживают в фекалиях и моче в незначительном количестве. Поскольку выведение с мочой незначительно, в коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью

нужды нет.

Период полувыведения после разовой дозы амиодарона составляет в среднем 3,2-20,7 часа, а клиренс 0,14-0,69 л/мин. После продления приема период полувыведения амиодарона очень длинным, а именно: 13-103 дней (в среднем 53 +/- 24 дня). После прекращения лечения вывода продолжается еще несколько месяцев.

В течение первых нескольких дней лечения амиодарон аккумулируется в организме. Процесс вывода начинается только через несколько дней.

Концентрации в плазме крови в стабильном состоянии достигаются постепенно, за несколько недель или месяцев. Через вышеуказанные характеристики амиодарона лечение следует начинать с больших (ударных) доз с целью как можно быстрее достичь в тканях концентраций, которые необходимы для терапевтического эффекта.

Клинический антиаритмический эффект наблюдается примерно через 7 дней, а максимальный эффект - через 15-30 дней. После прекращения лечения терапевтическое действие продолжается в течение 10-30 дней.

Амиодарон не выводится с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

## **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 потере трудоспособности;
- суправентрикулярной тахикардии (документально подтвержденной), что требует лечения, и в случаях, когда другие препараты не имеют терапевтического эффекта или противопоказаны;
- фибрилляции желудочков.

*Лечение суправентрикулярной тахикардии:*

- замедление или уменьшение фибрилляции или трепетание предсердий.

Ишемическая болезнь сердца и/или нарушения функции левого желудочка.

## **Противопоказания**

Синусовая брадикардия, синоатриальная блокада сердца при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора (искусственного водителя ритма).

Синдром слабости синусового узла при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора (риск остановки синусового узла).

Нарушение антриовентрикулярной проводимости высокой степени при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора.

Гипертиреоз из-за возможного обострения при приеме амиодарона.

Повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или к любому компоненту препарата.

Беременность.

Период кормления грудью.

Комбинация с препаратами, способными вызвать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «torsades de pointes» (за исключением противопаразитарных средств, нейролептиков и метадона):

- антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (соталол, дофетилида, ибутилид);
- другие лекарственные средства, такие как соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, доласетрон (внутривенно), домперидон, дронедазон, эритромицин (внутривенно), левофлоксацин, мехитазин, мизоластин, винкамин (внутривенно), моксифлоксацин, пруклоприд, спирамицин (внутривенно), торемифен (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- телапревир;
- кобицистат.

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

*Противоаритмические препараты.* Многие 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 очень

деликатным процессом, который требует тщательного клинического и ЭКГ мониторинга. Одновременное применение антиаритмических средств, которые могут индуцировать возникновение «torsades de pointes» (таких как амиодарон, дизопирамид, хинидин соединения, соталол и другие), противопоказано.

Одновременное применение антиаритмических средств одного и того же класса не рекомендуется, кроме исключительных случаев, поскольку такое лечение увеличивает риск возникновения кардиальных побочных эффектов.

Одновременное применение с лекарственными средствами, которые оказывают негативное инотропное действие, способствует замедлению сердечного ритма и/или замедляет АВ проводимость, поэтому требует тщательного клинического и ЭКГ мониторинга.

*Лекарственные средства, которые могут индуцировать развитие «torsades de pointes».* Эта аритмия может быть индуцированной некоторыми лекарственными средствами, независимо от того, относятся ли они к антиаритмическим препаратам или нет. Благоприятными факторами являются гипокалиемия (см. Раздел «Препараты, снижающие содержание калия»), брадикардия (см. Раздел «Препараты, замедляющие сердечный ритм») или врожденное или приобретенное удлинение интервала QT.

К лекарственным средствам, которые могут вызывать развитие «torsades de pointes», относятся, в частности, антиаритмические препараты Ia и III классов и некоторые нейролептики. Для доласетрон, эритромицина, спирамицина и винкамина такое взаимодействие возникает только при применении лекарственных форм для внутривенного введения.

Одновременное применение двух лекарственных средств, каждый из которых является препаратом, способствующим возникновению «torsades de pointes», обычно противопоказано.

Однако метадон, противопаразитарные препараты (галофантрин, люмефантрин, пентамидин) и нейролептики, применение которых считается абсолютно необходимым, не противопоказан, но не рекомендуются к применению одновременно с другими средствами, способствующими возникновению «torsades de pointes».

*Препараты, замедляющие сердечный ритм.*

Многие лекарственные средства могут вызывать брадикардию, в частности, антиаритмические препараты Ia класса, бета-блокаторы, некоторые антиаритмические препараты III класса, некоторые блокаторы кальциевых каналов, препараты наперстянки, пилокарпин и антихолинэстеразные препараты.

#### *Эффекты амиодарона на другие лекарственные средства.*

Амиодарон и/или его метаболит, дезэтиламиодарон, ингибируют CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-гликопротеин и могут увеличивать экспозицию их субстратов. Учитывая долгую продолжительность эффекта амиодарона, такие взаимодействия могут наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения лечения амиодароном.

#### *Эффекты других лекарственных средств на амиодарон.*

Ингибиторы CYP3A4 и CYP2C8 могут подавлять метаболизм амиодарона и, таким образом, увеличивать его экспозицию.

Ингибиторы CYP3A4 (например, грейпфрутовый сок и некоторые лекарственные средства), как правило, не следует применять при лечении амиодароном.

#### *Противопоказанные комбинации (см. Раздел «Противопоказания»).*

Лекарственные средства, которые могут индуцировать возникновение «torsades de pointes» (за исключением противопаразитарных препаратов, нейролептиков и метадона, см. Раздел «Нерекомендуемые комбинации»):

- антиаритмические средства Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства III класса (дофетилида, ибутилид, соталол);
- другие лекарственные средства, такие как: соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, доласетрон (внутривенно), домперидон, дронедазон, эритромицин (внутривенно), левофлоксацин, мехитазин, мизоластин, винкамин (внутривенно), моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин (в), торемифен.

*Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsades de pointes».*

*Телапревир.* Расстройства автоматизма и проводимости кардиомиоцитов с риском возникновения чрезмерной брадикардии.

*Кобицистат.* Есть риск увеличения частоты амиодарон-индуцированных побочных эффектов вследствие снижения метаболизма.

*Нерекомендованных комбинации (см. Раздел «Особенности применения»).*

*Софосбувир.* Только у пациентов, получающих двойную комбинированную терапию даклатасвир/софосбувир или ледипасвир/софосбувир: брадикардия, возможно, симптоматическая или даже летальная. Если применение такой комбинации нельзя избежать, необходимо осуществлять тщательный клинический мониторинг и мониторинг ЭКГ, особенно в течение первых нескольких недель двойной терапии.

*Субстраты CYP3A4.* Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и повышает концентрации субстратов CYP3A4 в плазме крови, что приводит к потенциальному увеличению токсичности этих субстратов.

*Циклоспорин.* Увеличение сывороточных концентраций циклоспорина из-за ухудшения его метаболизма в печени, с риском проявления нефротоксических эффектов.

Количественное определение сывороточных концентраций циклоспорина, мониторинг функции почек и коррекции дозы циклоспорина на фоне лечения амиодароном.

*Фторхинолоны.* За исключением левофлоксацина и моксифлоксацина (противопоказаны комбинации). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsades de pointes».

*Дилтиазем для инъекций.* Риск развития брадикардии и AV блокады.

Если применение этой комбинации избежать нельзя, чрезвычайно важно осуществлять тщательный клинический надзор и непрерывное мониторирование ЭКГ.

*Финголимод.* Потенцирование индуцированных брадикардией эффектов, возможно, с летальным исходом. Особенно это актуально для бета-блокаторов, которые ингибируют механизмы адренергической компенсации. После применения первой дозы препарата должен осуществляться клиническое наблюдение и непрерывный мониторинг ЭКГ в течение 24 часов.

*Верапамил для инъекций.* Риск развития брадикардии и AV блокады.

Если применение этой комбинации избежать нельзя, чрезвычайно важно осуществлять тщательный клинический надзор и непрерывное мониторирование ЭКГ.

Противопаразитарные препараты, которые могут индуцировать «torsades de pointes» (галофантрин, люмефантрин, пентамидин). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsades de pointes». Если возможно, следует отменить 1 или 2 препарата. Если применение этой комбинации избежать нельзя, чрезвычайно важно выполнить предварительную оценку интервала QT и осуществления мониторирование ЭКГ.

Нейролептики, которые могут индуцировать «torsades de pointes» (амисульприд, хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультопридом, тиаприд, зуклопентиксол). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsades de pointes».

*Метадон.* Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsades de pointes».

*Стимулирующие слабительные средства.* Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии torsades de pointes (при этом провоцирующим фактором выступает гипокалиемия). Перед применением препарата следует провести коррекцию любой гипокалиемии и осуществлять мониторинг ЭКГ и клиническое наблюдением с контролем уровней электролитов.

*Фидаксомицин.* Повышение концентраций фидаксомицину в плазме крови.

*Комбинации, которые требуют мер предосторожности при применении.*

*Антагонисты витамина К.* Усиление эффектов антагонистов витамина К и повышение риска кровотечения. Частый контроль международного нормализационного соотношения (МЧС). Возможна корректировка дозы антагониста витамина К на фоне лечения амиодароном и в течение 8 суток после отмены препарата.

*Фенитоин (путем экстраполяции - также и фосфенитоин).* Увеличение плазменных концентраций фенитоина с признаками передозировки, особенно неврологическими признаками (угнетение метаболизма фенитоина в печени).



Клиническое мониторирование, количественное определение плазменных концентраций фенитоина и возможна корректировка дозы.

*Бета-блокаторы, кроме соталола* (противопоказана комбинация) *и эсмолола* (комбинация, которая требует мер предосторожности при применении). Нарушение автоматизма и проводимости (угнетение компенсаторных симпатических механизмов). ЭКГ и клиническое мониторирование.

*Бета-блокаторы, применяемые по поводу сердечной недостаточности* (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол). Нарушение автоматизма и проводимости миокарда с риском чрезмерного замедления сердечного ритма. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsades de pointes». Клиническое и регулярное ЭКГ мониторирования.

*Дабигатран*. Увеличение плазменных концентраций дабигатрана с повышением риска геморрагических явлений. Клиническое мониторирование и коррекция дозы дабигатрана в случае необходимости, но не более 150 мг/сут.

Поскольку амиодарон имеет длительный период полувыведения, то возникновение взаимодействий может наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения лечения амиодароном.

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

*Субстраты CYP2C9*. Амиодарон увеличивает концентрации веществ, которые являются субстратами CYP2C9, таких как антагонисты витамина К или фенитоин, за счет подавления ферментов цитохрома P4502C9.

*Препараты наперстянки*. Угнетение автоматизма (чрезмерное замедление сердечного ритма) и нарушение AV проводимости.

При применении дигоксина наблюдается повышение уровня дигоксина в крови из-за уменьшения клиренса дигоксина.

ЭКГ и клиническое мониторирование, количественное определение уровня дигоксина в крови и при необходимости – корректировки дозы дигоксина.

*Дилтиазем для перорального применения*. Риск развития брадикардии или AV-блокады, особенно у пациентов пожилого возраста. ЭКГ и клиническое мониторирование.

*Некоторые макролиды* (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsades de

pointes».

*ЭКГ и клиническое мониторирование на фоне одновременного применения этих препаратов.*

*Верапамил для перорального применения.* Риск развития брадикардии и АВ блокады, особенно у пациентов пожилого возраста. ЭКГ и клиническое мониторирование.

*Эсмолол.* Нарушение сократимости, автоматизма и проводимости (угнетение компенсаторных симпатических механизмов). ЭКГ и клиническое мониторирование.

*Препараты, снижающие содержание калия:* диуретики, снижают содержание калия (изолированно или в комбинации), стимулирующие слабительные, амфотерицин В (при в/в введении), глюкокортикоиды (при системном применении), тетракозактид. Необходимо предотвращать возникновение гипокалемия (и проводить коррекцию гипокалемия) следует тщательно контролировать продолжительность интервала QT. В случае пароксизмальной желудочковой тахикардии «torsades de pointes» не следует применять антиаритмические средства (необходимо начать желудочковой кардиостимуляцию; возможно введение препаратов магния). Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно «torsades de pointes» (гипокалиемия является благоприятным фактором). Необходимо устранить гипокалиемию до назначения лекарственного средства и осуществлять мониторирование ЭКГ, содержания электролитов и клиническое мониторирование.

*Лидокаин.* Риск увеличения плазменных концентраций лидокаина с возможными неврологическими и кардиальными побочными эффектами в связи с угнетением амиодароном метаболизма препарата в печени. Клиническое и ЭКГ мониторирование, а также при необходимости количественное определение плазменных концентраций лидокаина. В случае необходимости - коррекция дозы лидокаина на фоне лечения амиодароном и после его отмены.

*Препараты, замедляющие сердечный ритм.* Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsades de pointes». Клиническое и ЭКГ мониторирования.

*Орлистат.* Риск уменьшения плазменных концентраций амиодарона и его активного метаболита. Клиническое мониторирование и при необходимости – мониторирование ЭКГ.

*Тамсулозин.* Риск усиления побочных эффектов, обусловленных тамсулозином, вследствие угнетения его метаболизма в печени. Следует проводить клинический мониторинг и, в случае необходимости, нужно провести коррекцию дозы тамсулозина при лечении ингибитором фермента и после прекращения его применения.

*Вориконазол.* Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии «torsades de pointes», так как может отмечаться снижение метаболизма амиодарона. Нужно проводить клиническое наблюдение и мониторинг ЭКГ и, в случае необходимости, провести коррекцию дозы амиодарона.

*Такролимус.* Увеличение концентраций такролимуса в крови из-за подавления его метаболизма амиодароном. Количественное определение концентраций такролимуса в крови, мониторинг функции почек и коррекции дозы такролимуса на фоне одновременного применения амиодарона и при его отмене.

### *Субстраты CYP2D6*

*Флекаинид.* Амиодарон повышает плазменные уровни флекаинида путем ингибирования цитохрома CYP2D6. Поэтому следует проводить коррекцию дозы флекаинида.

*Субстраты CYP3A4.* Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и повышает концентрацию в плазме крови субстратов данного цитохрома, как результат - повышает токсическое действие этих субстратов.

*Фентанил:* комбинация с амиодароном может усиливать фармакологическое действие фентанила и увеличивать риск его токсичности.

*Статины* (симвастатин, аторвастатин, ловастатин). При одновременном применении амиодарона и статинов, метаболизирующихся с помощью CYP3A4, таких как симвастатин, аторвастатин и ловастатин, повышается риск возникновения мышечной токсичности (например, рабдомиолиз). При одновременном применении с амиодароном рекомендуется применять статины, не метаболизирующиеся с помощью CYP3A4.

Другие лекарственные средства, которые метаболизируются с участием CYP3A4 (лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин, триазолам). Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и повышает концентрации этих молекул в плазме крови, что приводит к потенциальному повышению их токсичности.

*Комбинации, которые требуют особого внимания.*

*Пилокарпин.* Риск чрезмерного замедления сердечного ритма (аддитивные эффекты препаратов, замедляющих сердечный ритм).

### **Особенности применения**

Лечение амиодароном должен проводить и контролировать только врач, у которого есть необходимые знания и опыт в лечении нарушений сердечного ритма.

*Влияние на сердечную деятельность.*

Перед началом лечения рекомендуется сделать электрокардиограмму (ЭКГ), исследовать функцию щитовидной железы (количественный тест на тиреотропный гормон) и определить уровень калия в сыворотке крови пациента.

У пациентов пожилого возраста может наблюдаться замедление сердечного ритма.

Частота и тяжесть побочных эффектов зависят от дозы, поэтому следует применять минимальную эффективную поддерживающую дозу.

Следует с осторожностью применять у пациентов пожилого возраста из-за риска возникновения брадикардии.

*Фармакологическое действие амиодарона может повлиять на результаты ЭКГ: удлиняется период QT (из-за удлинения реполяризации) и могут появиться U зубцы. Это является признаком терапевтического действия препарата, а не его токсичности.*

Если наблюдается синоатрикулярная блокада или блокада (AV-блокада) II или III степени, или бифасциальная блокада пучка Гиса, лечение следует прекратить. При лечении амиодароном следует проводить ЭКГ регулярно раз в 3 месяца и немедленно после появления новой аритмии или признаков обострения основного заболевания.

*Развитие AV-блокады I степени требует усиления надзора за пациентом.*

Сообщалось о случаях, иногда летальные, появления новой аритмии или ухудшение уже существующей и леченной аритмии. Такой проаритмогенный эффект может наблюдаться особенно при наличии факторов, способствующих продлению интервала QT, в частности применение определенных комбинаций лекарственных средств и гипокалиемия (см. Разделы «Побочные реакции» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Риск появления индуцированной приемом лекарственных средств тахикардии «torsades de pointes» при применении амиодарона считается ниже по сравнению с другими антиаритмическими препаратами у пациентов с одинаковой степенью удлинения интервала QT.

*Влияние на щитовидную железу.* Это лекарственное средство содержит йод, в связи с чем влияет на результаты некоторых показателей функции щитовидной железы (связывание радиоактивного йода, белково-связанного йода). Но определение показателей функции щитовидной железы (Т3, Т4, высокочувствительный анализ на ТТГ) при этом может выполняться. Амиодарон может вызывать нарушения функции щитовидной железы, особенно у пациентов с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе. Количественное определение содержания ТТГ рекомендовано во всех пациентов перед началом применения препарата, затем регулярно во время лечения и в течение нескольких месяцев после отмены препарата, а также в случае клинической подозрения на дисфункцию щитовидной железы.

*Легочные проявления.* Появление одышки или сухого кашля как изолированных, так и ассоциированных с ухудшением общего состояния, должен рассматриваться как возможный признак легочной токсичности препарата, например, развития интерстициального пневмонита и требует рентгенологического обследования пациента (см. раздел «Побочные реакции»). Необходимо пересмотреть целесообразность применения амиодарона, поскольку интерстициальный пневмонит, как правило, является обратимым при ранней отмены амиодарона.

*Проявления со стороны печени.*

Регулярный контроль уровня ферментов печени, особенно аминотрансферазы в сыворотке крови рекомендуется проводить перед началом лечения. Необходимо уменьшить дозу амиодарона или отменить этот препарат, если уровни трансаминаз растут более чем в три раза по сравнению с показателями нормы. При применении амиодарона могут развиваться острые печеночные расстройства (включая тяжелой гепатоцеллюлярной недостаточностью или

печеночной недостаточностью, иногда летальной) и хронические печеночные расстройства.

#### *Нервно-мышечные проявления.*

Амиодарон может вызвать появление сенсорно-моторной или смешанной периферической нейропатии и миопатии.

#### *Проявления со стороны органов зрения.*

В случае ухудшения четкости зрения или снижения остроты зрения следует немедленно провести полное офтальмологическое обследование, в том числе офтальмоскопию. Развитие нейропатии или неврита зрительного нерва, обусловленных амиодароном, требует отмены препарата, поскольку продолжение лечения может привести к прогрессированию нарушений вплоть до слепоты (см. Раздел «Побочные реакции»).

*Кожные реакции.* Могут возникать опасные для жизни или даже летальные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Если у пациентов наблюдаются признаки или симптомы, указывающие на развитие этих состояний (например, прогрессирующая кожная сыпь с волдырями или поражение слизистых оболочек), необходимо немедленно отменить лечение амиодароном.

*Тяжелая брадикардия.* У пациентов, принимавших амиодарон в сочетании с софосбувир отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия для лечения гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир или ледипасвир, сообщали о возникновении тяжелой, потенциально опасной для жизни брадикардии и тяжелых нарушений сердечной проводимости. В связи с этим одновременное применение этих лекарственных средств с амиодароном не рекомендуется.

Если одновременного применения этих лекарственных средств с амиодароном нельзя избежать, тогда следует осуществлять тщательный мониторинг пациентов в начале лечения софосбувир отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия. Пациенты с известным высоким риском возникновения брадиаритмии должны находиться под соответствующим непрерывным мониторингом в течение по меньшей мере

48 часов после начала лечения софосбувир.

Через длительный период полувыведения амиодарона соответствующий мониторинг должен также осуществляться у пациентов, прекративших принимать амиодарон в пределах нескольких месяцев перед началом лечения софосбувир отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия.

Пациенты, получающие данные лекарственные средства для лечения гепатита С в комбинации с амиодароном, независимо от приема других препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений, должны быть предупреждены о симптомах, возникающих при брадикардии и тяжелых нарушениях сердечной проводимости, и должны быть уведомлены о том, что в случае их появления необходимо обратиться за неотложной медицинской помощью.

Электролитные нарушения, особенно гипокалиемия: важно учитывать любую ситуацию, при которой у пациента может быть риск возникновения гипокалиемии, поскольку гипокалиемия может провоцировать проаритмогенные эффекты. Гипокалиемии необходимо устранить до начала применения амиодарона.

Побочные эффекты, указанные ниже, чаще всего связаны с чрезмерным приемом лекарственного средства их можно избежать или минимизировать тщательным соблюдением минимальной поддерживающей дозы.

Пациенты, принимающие амиодарон, должны избегать прямых солнечных лучей и принимать защитные меры против солнечного облучения.

Из-за возможного увеличения порога дефибриляции и/или стимуляции имплантированными сердечными дефибрилляторами или искусственными водителями ритма необходимо проверять этот порог до лечения амиодароном и несколько раз после начала его применения, а также каждый раз при коррекции дозы препарата.

### *Анестезия.*

Перед проведением хирургических вмешательств необходимо проинформировать анестезиолога о том, что пациент применяет амиодарон.

Длительное применение амиодарона может повышать гемодинамический риск, связанный с общей или местной анестезией, и возникновение побочных

эффектов, особенно таких как брадикардия, артериальная гипотензия, уменьшение сердечного выброса и нарушение сердечной проводимости. У пациентов, получавших амиодарон, наблюдались случаи острого респираторного дистресс-синдрома в раннем послеоперационном периоде. В связи с этим рекомендуется осуществлять за такими пациентами тщательный надзор во время искусственной вентиляции легких (см. Раздел «Побочные реакции»).

*Эффективность и безопасность применения амиодарона детям не установлена.*

Нарушения, связанные с взаимодействиями с другими лекарственными средствами. Комбинации (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») с такими препаратами как:

- бета-блокаторы, кроме соталола (противопоказана комбинация) и эсмолола (комбинация, которая требует мер предосторожности при применении);
- верапамил и дилтиазем можно рассматривать только для профилактики опасных для жизни желудочковых аритмий.

Одновременное применение амиодарона не рекомендуется по следующим лекарственными средствами: циклоспорин, дилтиазем (для инъекций) или верапамил (для инъекций), некоторые противопаразитарные средства (галофантрин, люмефантрин и пентамидин), некоторые нейролептики (амисульприд, хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультопридом, тиаприд, зуклопентиксол), фторхинолоны (за исключением левофлоксацина и моксифлоксацина), стимулирующие слабительные средства, метадон или Финголимод (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

*Особые предостережения относительно вспомогательных веществ.*

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозы нарушением всасывания. Электролитные нарушения, особенно гипокалиемия: важно учитывать ситуации, которые могут быть ассоциированными с гипокалиемией, что может способствовать проявлению проаритмических эффектов препарата.



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

Следует учитывать возможность развития побочных реакций со стороны нервной системы и органов зрения.

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

*Беременность.* В исследованиях на животных не было выявлено никаких тератогенных эффектов, поэтому не ожидается эффектов мальформации у людей. В настоящее время вещества, которые вызывают возникновение пороков развития у людей, оказались тератогенными у животных при хорошо проведенных исследованиях у двух видов. Соответствующих клинических данных недостаточно для оценки возможных тератогенных или фетотоксического эффектов амиодарона при его введении в лечебных дозах в 1 триместре беременности. Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод с 14 недели, не ожидается никакого влияния на эмбриональную щитовидную железу, если препарат применять до сих пор. Избыточное количество йода, поступающего в организм при применении данного лекарственного средства в период приема препарата может привести к возникновению гипотиреоза у плода или даже к развитию клинической картины гипотиреоза плода (развитие зоба).

Учитывая влияние амиодарона на щитовидную железу плода, этот препарат противопоказан к применению в период беременности, за исключением случаев, когда польза его назначения превышает риск, связанный с ним.

*Кормления грудью.* Амиодарон и его метаболиты вместе с йодом проникают в грудное молоко в большем количестве, чем они есть в плазме матери. Учитывая риск развития гипотиреоза у грудного ребенка, кормление грудью противопоказано в период лечения амиодароном.

## **Способ применения и дозы**

*Начало лечения.* Рекомендуемая доза для взрослых составляет 200 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки в течение 8-10 дней. В некоторых случаях в начале лечения можно применять высокие дозы (4-5 таблеток в сутки), которые принимают в течение непродолжительного периода времени и под ЭКГ-контроль.

*Поддерживающее лечение.* Следует применять минимальную эффективную дозу. В зависимости от реакции больного на применение препарата поддерживающая доза может составлять от ½ таблетки в сутки (1 таблетка каждые 2 суток) до 2 таблеток в сутки.

Таблетки принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды. Таблетки можно принимать во время или после приема пищи, в виде разовой дозы или разделенной на 2-3 приема. Таблетки следует принимать регулярно в одно и то же время. Вовремя не принятую дозу нужно принять как можно быстрее. Если время приема следующей дозы уже приблизилось следует подождать и принять только следующую по расписанию дозу (без удвоения дозы).

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения амиодарона детям оценивали, поэтому применение препарата этой категории пациентов не рекомендуется.

## **Передозировка**

Информация о передозировке амиодарона ограничено. Сообщалось о нескольких случаях возникновения синусовой брадикардии, желудочковых аритмий, особенно «torsades de pointes», и поражения печени. Учитывая фармакокинетический профиль этого препарата, рекомендуется мониторинг состояния пациента, особенно сердечной функции, в течение достаточно длительного периода времени.

Лечение должно быть симптоматическим. Амиодарон и его метаболиты выводятся с помощью диализа.

## **Побочные реакции**

*Со стороны органов зрения.*

Очень часто образуются микроотложения в области роговицы в зоне под зрачком, которые не требуют отмены амиодарона. В исключительно редких случаях они могут вызвать нарушение зрения в виде возникновения окрашенного ореола при ярком свете или затуманивание зрения.

Микроотложения в зоне роговицы, которые образованы комплексом липидов, всегда исчезают после прекращения лечения.

Нейропатия зрительного нерва (неврит зрительного нерва) с нечеткостью зрения и ухудшением зрения, которая может прогрессировать до полной слепоты, а также по результатам осмотра глазного дна, с отеком соска зрительного нерва,

может прогрессировать до более или менее серьезного снижения остроты зрения. Причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом амиодарона в настоящее время не установлен. Однако в случае отсутствия других очевидных причин развития этого побочного явления рекомендовано отменить амиодарон.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

**Фотосенсибилизация.** Пациентов следует предупредить, что во время лечения следует избегать воздействия прямых солнечных лучей и УФ излучения.

Появление пигментации кожи серого или синеватого цвета, которые возникают на фоне длительного приема высоких суточных доз препарата и медленно исчезают после отмены препарата (в течение 10-24 месяцев).

**Эритема на фоне лучевой терапии.** Высыпания на коже, обычно неспецифические; иногда - эксфолиативный дерматит, хотя связь между его появлением и приемом препарата четко не установлен.

Выпадение волос.

**Экзема.** Тяжелые, иногда летальные кожные реакции, такие как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона.

Буллезный дерматит.

Синдром DRESS (медикаментозное высыпания с эозинофилией и системными симптомами).

*Со стороны эндокринной системы.*

В случае отсутствия каких-либо клинических признаков дисфункции щитовидной железы определенная «несоответствие» уровней гормонов щитовидной железы в крови (повышенный уровень Т4, нормальный или несколько сниженный уровень Т3) не требует отмены препарата.

Гипотиреоз (увеличение массы тела, чувствительность к холоду, апатия, сонливость). Значительное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) подтверждает этот диагноз. После прекращения лечения наблюдается

постепенная нормализация функции щитовидной железы в течение 1-3 месяцев. Поскольку серьезные случаи этого побочного явления могут быть летальными, лечение амиодароном можно продолжать, комбинируя его с заместительной терапией L-тироксина, при этом дозу L-тироксина определяют в зависимости от уровня ТТГ.

Гипертиреоз диагностировать труднее, поскольку симптоматика менее выражена (незначительное беспричинное снижение массы тела, недостаточная эффективность антиангинальных и / или антиаритмических лекарственных средств); у пациентов пожилого возраста наблюдаются психические симптомы, даже тиреотоксикоз. Значительное снижение уровней высокочувствительного ТТГ подтверждает этот диагноз. В таком случае необходимо обязательно отменить амиодарон, чего, как правило, достаточно для наступления клинической нормализации течение 3-4 недель. Поскольку серьезные случаи этого побочного явления могут быть летальными, необходимо безотлагательно начать соответствующую терапию.

В случае, когда причиной проблем является тиреотоксикоз (как непосредственно, так и через его влияние на уязвимую равновесие миокарда), вариабельность эффективности синтетических антитиреоидных препаратов вызывает необходимость рекомендовать прием высоких доз кортикостероидов (1 мг / кг) в течение достаточно длительного периода времени (3 месяцев) . Сообщалось о случаях гипертиреоза в течение нескольких месяцев после отмены амиодарона.

#### *Другие эндокринные расстройства.*

Были случаи синдрома неадекватной секреции АДГ (СНСАГ), особенно если препарат применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать гипонатриемию. См. «Результаты исследований».

#### *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.*

Сообщалось о случаях диффузного интерстициального или альвеолярного пневмонита и облитерирующего бронхолита с пневмонией склеротического типа, иногда с летальным исходом. Появление одышки при нагрузках или сухом кашле как отдельно, так и на фоне ухудшения общего состояния (усталость, снижение массы тела, незначительное повышение температуры тела), требует

проведения рентгенологического обследования и при необходимости – прекращения лечения. Такие виды пневмопатии могут приводить к легочному фиброзу.

Ранняя отмена амиодарона, с одновременной терапией кортикостероидами или без нее, приводит к исчезновению симптоматики. Клинические симптомы обычно исчезают через 3-4 недели. Улучшение рентгенологической картины и легочной функции происходит медленнее (в течение нескольких месяцев).

Сообщалось о нескольких случаях плеврита, которые обычно наблюдались на фоне интерстициальной пневмопатии.

Бронхоспазм у пациентов с тяжелыми заболеваниями дыхательной системы, в частности у пациентов с бронхиальной астмой. Острый респираторный дистресс-синдром у взрослых, иногда с летальным исходом. Иногда он появлялся после операции (возможно, из-за взаимодействия с высокими дозами кислорода).

Сообщалось о случаях легочного кровотечения, которые в некоторых случаях могут манифестировать кровохарканьем. Эти легочные побочные эффекты часто ассоциированы с пневмопатии, индуцированной амиодароном.

*Со стороны нервной системы.*

Тремор или другие экстрапирамидные симптомы; нарушения сна, включая ночные кошмары; периферическая сенсорно-моторная или смешанная периферическая нейропатия.

Миопатия. Периферическая сенсорная, моторная или смешанная периферическая нейропатия и миопатия могут возникать уже через несколько месяцев лечения, хотя иногда и через несколько лет. Они обычно исчезают после прекращения лечения. Однако выздоровление может быть неполным, проходить очень медленно и наступать лишь через несколько месяцев после прекращения приема препарата.

Мозжечковая атаксия; доброкачественная внутричерепная гипертензия, головная боль. При возникновении единичных случаев головной боли необходимо выполнить обследование для определения возможной причины.

Синдром паркинсонизма, паросмия.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей.*

Сообщалось о случаях поражения печени эти случаи диагностировались по повышенным уровням трансаминаз в сыворотке крови. Сообщалось о следующих побочных явлениях:

Обычно умеренное и изолированное повышение уровня трансаминаз (в 1,5-3 раза выше нормы), которое исчезало после отмены препарата или даже спонтанно.

Острое поражение печени с повышением уровня трансаминаз в крови и / или желтухой, включая печеночную недостаточность, иногда с летальным исходом, которое требует отмены препарата.

Хроническое поражение печени, которое требует длительного лечения. Гистологические изменения соответствуют картине псевдоалкогольный гепатита или цирроза печени. Поскольку клинические и лабораторные признаки нечетко выражены (вариабельность гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз в крови в 1,5-5 раз от нормы), показано регулярное мониторинг функции печени. В случае повышения уровня трансаминаз в крови, даже умеренного, возникающая после приема препарата в течение более 6 месяцев, необходимо заподозрить развитие хронического поражения печени. Эти клинические и биологические признаки хронического поражения печени в результате перорального применения амиодарона обычно незначительны и исчезают после отмены препарата, однако зарегистрировано несколько летальных случаев.

*Со стороны сердца.*

Обычно умеренная, дозозависимая брадикардия.

Нарушение проводимости (синатриальная и AV-блокада различной степени).

Выраженная брадикардия, в исключительных случаях - остановка синусового узла, о которых сообщали в нескольких случаях (при дисфункции синусового узла у пациентов пожилого возраста). Возникновение или ухудшение существующей аритмии, которая иногда сопровождается остановкой сердца.

Пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «torsades de pointes».

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

Тошнота, рвота, нарушение вкуса, которые обычно возникают в начале лечения и исчезают при уменьшении дозы.

Панкреатит/острый панкреатит.

*Со стороны половых органов и молочных желез.*

Эпидидимит, однако причинно-следственная связь с применением препарата еще не установлен.

Импотенция.

Снижение либидо.

*Со стороны сосудов.*

Васкулит.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы.*

Тромбоцитопения.

Гемолитическая и апластическая анемии.

Нейтропения, агранулоцитоз.

*Со стороны иммунной системы.*

Зафиксированы случаи ангионевротического отека и/или крапивницы.

Анафилактические/анафилактоидные реакции, а также шок.

*Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований.*

Редкие случаи гипонатриемии могут свидетельствовать о развитии СНСАГ.

Поражение почек с умеренным повышением уровня креатинина.

*Общие расстройства.*

Зафиксированы случаи гранулемы, главным образом гранулемы костного мозга.

*Метаболические и алиментарные расстройства.*

Снижение аппетита.

*Со стороны психики.*

Спутанность сознания, делирий, галлюцинации.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.*

Красная волчанка.

*Отчет об ожидаемых побочных реакциях*

Отчетность о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» лекарственного средства. Информацию о любых предполагаемых побочных реакциях следует подавать в соответствии с требованиями законодательства.

**Срок годности**



5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С в оригинальной упаковке для защиты от действия света. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

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

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

### **Источник инструкции**

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