МИНЗДРАВРОСС. И
ЛП-006900-070221
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

# АМИОДАРОН

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** АМИОДАРОН

**Международное непатентованное наименование:** Амиодарон

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения

**Состав на 1 мл:**

*Действующее вещество:* амиодарона гидрохлорид – 50,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* полисорбат 80 (твин 80), бензиловый спирт, вода для инъекций.

**Описание:** прозрачный раствор с желтоватым или зеленоватым оттенком

**Фармакотерапевтическая группа:** антиаритмическое средство

**Код АТХ:** C01BD01

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Амиодарон относится к классу III антиаритмических средств (класс ингибиторов реполяризации) и обладает уникальным механизмом антиаритмического действия, т.к. помимо свойств антиаритмиков III класса (блокада калиевых каналов), он обладает эффектами антиаритмиков I класса (блокада натриевых каналов), антиаритмиков IV класса (блокада кальциевых каналов) и неконкурентным бета-адреноблокирующим действием.

Помимо антиаритмического действия у него отмечается антиангинальный, коронарорасширяющий, альфа- и бета-адреноблокирующий эффекты.

*Антиаритмические свойства:*

– увеличение продолжительности 3-ей фазы потенциала действия кардиомиоцитов (в основном за счет блокирования ионного тока в калиевых каналах – эффект антиаритмического средства III класса по классификации Вильямса);

– снижение автоматизма синусового узла, приводящее к уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС);

– неконкурентная блокада альфа- и бета-адренергических рецепторов;

– замедление внутрисердечной (синоатриальной, предсердной и атриовентрикулярной (AV)) проводимости. Это действие более выражено при тахикардии;

- отсутствие изменений проводимости желудочков;

– увеличение длительности рефрактерного периода и уменьшение возбудимости миокардиоцитов предсердий и желудочков, а также увеличение продолжительности рефрактерного периода атриовентрикулярного узла;

– замедление скорости проведения и увеличение продолжительности рефрактерного периода в дополнительных пучках предсердно-желудочкового проведения.

*Другие эффекты амиодарона:*

– снижение потребления кислорода миокардом за счет умеренного снижения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и ЧСС, а также уменьшение сократимости миокарда за счет бета-адреноблокирующего действия;

– увеличение коронарного кровотока за счет прямого воздействия на тонус коронарных артерий;

– сохранение величины сердечного выброса, несмотря на некоторое уменьшение сократимости миокарда (за счет снижения ОПСС и постнагрузки);

– влияние на обмен тиреоидных гормонов: ингибирование превращения $T_3$ в $T_4$ (блокада тироксин-5-дейодиназы) и блокирование захвата этих гормонов миокардиоцитами и гепатоцитами, приводящее к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов;

– восстановление сердечной деятельности при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции.

***Фармакокинетика***

Выраженность действия амиодарона достигает максимума через 15 мин после его внутривенного введения, и прекращается приблизительно через 4 ч.

После введения амиодарона его концентрация в крови быстро снижается в связи с поступлением препарата в ткани. В отсутствие повторных инъекций препарат постепенно выводится. При возобновлении его внутривенного введения или при применении внутрь амиодарон накапливается в тканях. Амиодарон имеет большой объем распределения и может накапливаться почти во всех тканях, в особенности в жировой ткани и кроме нее в печени, легких, селезенке и роговице.

Связь с белками плазмы крови составляет 95 % (62 % – с альбумином, 33 % – с беталипопротеинами).

Амиодарон метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2C8. Его главный метаболит – дезэтиламиодарон – фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения.

Амиодарон и дезэтиламиодарон *in vitro* обладают способностью ингибировать изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и дезэтиламиодарон также способны ингибировать некоторые транспортеры, такие как Р-гликопротеин (P-gp) и переносчик органических катионов (ПОК2). *In vivo* наблюдалось взаимодействие амиодарона с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp.

Выводится очень медленно, в основном с желчью и калом через кишечник. Амиодарон и его метаболиты определяются в плазме крови на протяжении 9 месяцев после прекращения лечения. Амиодарон и его метаболиты не подвергаются диализу.

**Показания к применению**

Купирование приступов пароксизмальной тахикардии:

- купирование приступов желудочковой пароксизмальной тахикардии;
- купирование приступов наджелудочковой пароксизмальной тахикардии с высокой частотой сокращений желудочков, в особенности на фоне синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта;
- купирование пароксизмальной и устойчивой формы мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий.

Кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции.

**Противопоказания**

Все нижеперечисленные противопоказания не относятся к применению препарата при проведении кардиореанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции.

Внутривенное струйное введение противопоказано в случае артериальной гипотонии, тяжелой дыхательной недостаточности, кардиомиопатии или сердечной недостаточности (возможно утяжеление этих состояний).

– Повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или вспомогательным веществам препарата.

– Синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), в отсутствии искусственного водителя ритма (кардиостимулятора) (опасность «остановки» синусового узла).

– Атриовентрикулярная блокада (II-III степени) в отсутствии постоянного искусственного водителя ритма (кардиостимулятора).

– Нарушения внутрижелудочковой проводимости (двух- и трехпучковые блокады) в отсутствии постоянного искусственного водителя ритма (кардиостимулятора). При таких нару-

шениях проводимости применение препарата внутривенно возможно только в специализированных отделениях под прикрытием временного водителя ритма (кардиостимулятора).

– Сочетание с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая желудочковую «пируэтную» тахикардию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):

- антиаритмические препараты: IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид); антиаритмические препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат); соталол; бепридил;
- другие (не антиаритмические) препараты, такие как винкамин, некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; цизаприд; трициклические антидепрессанты; макролидные антибиотики (в частности эритромицин при внутривенном введении, спирамицин); азолы; противомалярийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол, терфенадин; фторхинолоны.

– Врожденное или приобретенное удлинение интервала QT.

– Выраженное снижение артериального давления (АД), кардиогенный шок, коллапс.

– Гипокалиемия, гипомагниемия.

– Дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз).

– Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

– Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью**

Артериальная гипотензия, кардиомиопатия, тяжелая декомпенсированная сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)), тяжелая дыхательная недостаточность на фоне интерстициальных болезней легких, печеночная недостаточность, бронхиальная астма, пожилой возраст (высокий риск развития выраженной брадикардии), AV блокада I степени.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

*Беременность*

Доступная в настоящее время клиническая информация недостаточна для определения возможности или невозможности возникновения пороков развития у эмбриона при применении амиодарона в I триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод только с 14-й недели беременности, то не ожидается влияния на нее амиодарона в случае его более раннего применения. Избыток йода при применении препарата после этого периода может привести к появлению лабораторных симптомов гипотиреоза у новорожденного или даже к формированию у него клинически значимого зоба.

Ввиду возможного воздействия на щитовидную железу плода амиодарон противопоказан во время беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза его использования беременной женщиной превышает риски у плода (при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма сердца).

*Период грудного вскармливания*

Амиодарон выделяется с грудным молоком в значительных количествах, поэтому он противопоказан в период кормления грудью (препарат следует отменить или прекратить грудное вскармливание).

**Способ применения и дозы**

Амиодарон концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, предназначен для применения в тех случаях, когда требуется быстрое достижение антиаритмического эффекта, или если невозможно применение препарата внутрь.

За исключением неотложных клинических ситуаций препарат должен применяться только в стационаре в блоке интенсивной терапии под постоянным контролем электрокардиограммы (ЭКГ) и АД!

Препарат применяется только в разведенном виде. Для разведения препарата следует применять только 5 % раствор декстрозы (глюкозы). Нельзя добавлять в инфузионный раствор другие препараты!

В связи с особенностями лекарственной формы препарата, нельзя вводить инфузионный раствор с концентрацией меньше 0,6 мг/мл (2 ампулы в 500 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы)).

Во избежание местных реакций препарат должен вводиться через центральный венозный катетер, за исключением случаев проведения кардиореанимации при фибрилляции желудочков, резистентной к дефибрилляции. когда возможно введение препарата в крупные периферические вены – при отсутствии центрального венозного доступа (см. раздел «Особые указания»).

***Тяжелые нарушения сердечного ритма, в случаях, когда невозможен прием препарата внутрь (за исключением случаев кардиореанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции)***

*Внутривенное капельное введение через центральный венозный катетер*

Обычно нагрузочная доза составляет 5 мг/кг массы тела, вводится по возможности с применением инфузомата в течение 0,3-2 ч. Внутривенное капельное введение можно повторять 2-3 раза в течение 24 ч. Скорость введения препарата корректируется в зависимости от клинического эффекта.

Терапевтическое действие появляется в течение первых минут введения, и постепенно уменьшается после прекращения инфузии, поэтому при необходимости продолжения лечения препаратом рекомендуется переходить на постоянное внутривенное капельное введение препарата.

Поддерживающее лечение: 10-20 мг/кг/сут массы тела (в среднем 600-800 мг/сут, максимальная доза – 1200 мг/сут) в течение нескольких дней. С первого дня инфузии следует начинать постепенный переход на прием препарата внутрь (3 таблетки по 200 мг в сутки). Доза может быть увеличена до 4 или даже до 5 таблеток в сутки.

*Внутривенное струйное введение*

Внутривенное струйное введение обычно не рекомендуется из-за риска развития гемодинамических осложнений (возможны резкое снижение АД и коллапс).

Внутривенное струйное введение должно проводиться только в неотложных случаях при неэффективности других видов лечения и только в отделении интенсивной терапии под постоянным мониторингом ЭКГ и АД.

Доза составляет 5 мг/кг массы тела. За исключением случаев кардиореанимации при фибрилляции желудочков, резистентной к дефибрилляции, внутривенное струйное введение препарата должно проводиться в течение не менее 3 мин. Повторное введение препарата не должно проводиться ранее, чем через 15 мин после первой инъекции, даже если первоначально вводилось содержимое только одной ампулы (возможность развития необратимого коллапса).

Если есть необходимость в продолжении введения препарата, он должен вводиться в виде инфузии.

***Кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции***

*Внутривенное струйное введение* (см. раздел «Особые указания»)

Рекомендуется применение центрального венозного катетера, в случае его отсутствия препарат должен быть введен струйно в самую крупную периферическую вену.

Начальная доза составляет 300 мг (5 мг/кг массы тела), после разведения в 20 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы) до концентрации 15 мг/мл.

Если фибрилляция не купируется, возможно дополнительное внутривенное струйное введение препарата в дозе 150 мг (или 2,5 мг/кг массы тела) до концентрации 7,5 мг/мл.

*Нельзя смешивать в одном шприце с другими препаратами!*

**Побочное действие**

Частота побочных эффектов была определена в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥10 %), часто (≥1 %, <10 %), нечасто (≥0,1 %, <1 %); редко (≥0,01 %, <0,1 %) и очень редко, включая отдельные сообщения (<0,01%) частота неизвестна (по имеющимся данным, частоту определить не представляется возможным).

***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:***

*Частота неизвестна* – нейтропения, агранулоцитоз.

***Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:***

*Часто* – брадикардия, обычно умеренная; снижение артериального давления, обычно умеренное и преходящее. При передозировке или слишком быстром введении препарата наблюдались случаи выраженного снижения артериального давления или коллапса.

*Очень редко* – аритмогенное действие (возникновение новых нарушений ритма, или усугубление существующих нарушений ритма, в некоторых случаях с последующей остановкой сердца). Выраженная брадикардия, остановка синусового узла, требующие прекращения лечения амиодароном, особенно у пациентов с дисфункцией синусового узла и/или пациентов пожилого возраста. «Приливы» крови к кожным покровам, сопровождающиеся чувством жара.

*Частота неизвестна* – полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», подраздел «Фармакодинамическое взаимодействие»; раздел «Особые указания»).

***Нарушения со стороны эндокринной системы:***

*Очень редко* – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ).

*Частота неизвестна* – гипертиреоз.

***Нарушения со стороны пищеварительной системы:***

*Очень редко* – тошнота.

*Частота неизвестна* – панкреатит/острый панкреатит.

***Общие расстройства и нарушения в месте введения:***

*Часто* – реакции в месте введения, такие как боль, эритема, отек, некроз, экстравазация, инфильтрация, воспаление, уплотнение, тромбофлебит, флебит, целлюлит, инфекция, изменения пигментации кожи.

***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:***

*Очень редко* – изолированное повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, обычно умеренное (превышение верхней границы нормы от 1,5 до 3 раз),

наблюдавшееся в начале лечения. Активность «печеночных» трансаминаз может вернуться к нормальным значениям при уменьшении дозы или даже спонтанно. Острое поражение печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз и/или желтухой, включая развитие печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особые указания»).

***Нарушения со стороны иммунной системы:***

*Очень редко* – анафилактический шок.

*Частота неизвестна* – ангионевротический отек (отек Квинке).

***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:***

*Частота неизвестна* – боли в поясничном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

***Нарушения со стороны нервной системы:***

*Очень редко* – доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга), головная боль.

***Нарушения психики:***

*Частота неизвестна* – состояние спутанности сознания/делирий, галлюцинации.

***Нарушение со стороны половых органов и молочной железы:***

*Частота неизвестна* – снижение либидо.

***Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:***

*Очень редко* – интерстициальный пневмонит или фиброз, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особые указания»). Тяжелые респираторные осложнения (острый респираторный дистресс-синдром взрослых), иногда с летальным исходом (см. раздел «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Бронхоспазм и/или апноэ у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой.

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Очень редко* – повышенное потоотделение.

*Частота неизвестна* – экзема, крапивница, тяжелые кожные реакции, иногда фатальные, включая токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами.

***Нарушения со стороны органа зрения:***

*Частота неизвестна* – нейропатия зрительного нерва/неврит, которые могут прогрессировать до слепоты.

**Передозировка**

Информации по передозировке амиодарона (концентрат для приготовления раствора для

внутривенного введения) нет. Описано несколько случаев острой передозировки амиодарона, принимаемого внутрь, проявлявшейся синусовой брадикардией, полиморфной желудочковой тахикардией типа «пируэт», остановкой сердца, нарушениями кровообращения и функции печени, выраженным снижением АД.

Лечение – симптоматическое (при брадикардии – применение бета-адреномиметиков или установка кардиостимулятора, при полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» – внутривенное введение солей магния, проведение урежающей кардиостимуляции). Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются в ходе гемодиализа. Специфического антидота нет.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

***Фармакодинамическое взаимодействие***

*Лекарственные средства, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».*

Комбинированная терапия с лекарственными средствами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» противопоказана, так как увеличивается риск развития потенциальной летальной полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

К ним относятся:

– антиаритмические препараты: IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид), соталол, бепридил;

– другие (неантиаритмические) препараты, такие как: винкамин; некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левопромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; трициклические антидепрессанты; цизаприд; макролидные антибиотики (эритромицин при внутривенном введении, спирамицин); азолы; противомалярийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол; терфенадин.

*Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT*

Совместный прием амиодарона с препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должен основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможность возрастания риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»); при применении таких комбинаций необходимо регулярно контролировать ЭКГ пациентов (для выявления удлинения интервала QT), а также содержание калия и магния в крови.

У пациентов, принимающих амиодарон, следует избегать применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин.

*Лекарственные средства, урежающие сердечный ритм или вызывающие нарушения автоматизма проводимости*

Комбинированная терапия с этими препаратами не рекомендуется. Бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, урежающие сердечный ритм (верапамил, дилтиазем), могут вызывать нарушения автоматизма (развитие чрезмерной брадикардии) и проводимости.

*Лекарственные средства, способные вызывать гипокалиемию*

*Нерекомендуемые комбинации:*

– со слабительными, стимулирующими перистальтику кишечника, которые могут вызывать гипокалиемию, увеличивая риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременно с амиодароном следует применять слабительные других фармацевтических групп.

*Комбинации, требующие осторожности при применении:*

– с диуретиками, вызывающими гипокалиемию (в монотерапии или в комбинациях с другими лекарственными средствами);

– с системными кортикостероидами (глюкокортикостероидами, минералокортикостероидами) и тетракозактидом;

– с амфотерицином В (внутривенное введение).

Необходимо предотвращать развитие гипогликемии, а в случае ее возникновения, восстанавливать до нормальных значений содержания калия в крови, контролировать содержание электролитов в крови и ЭКГ (на предмет возможного удлинения интервала QT), а в случае возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», не следует применять антиаритмические препараты (должна быть начата желудочковая кардиостимуляция; возможно внутривенное введение солей магния).

*Лекарственные средства для общей анестезии*

Сообщалось о возможности развития следующих тяжелых осложнений у пациентов, принимающих амиодарон, при проведении общей анестезии: брадикардия (резистентная к введению атропина), артериальная гипотензия, нарушения проводимости, снижение сердечного выброса.

Наблюдались очень редкие случаи тяжелых осложнений со стороны дыхательной системы, иногда с летальным исходом (острый респираторный дистресс-синдром взрослых), который развивался непосредственно после хирургического вмешательства, возникновение которого связывается с взаимодействием с высокими концентрациями кислорода.

*Лекарственные средства, урежающие сердечный ритм (клонидин, гуанфацин; ингибиторы холинэстеразы [донепезил, галантамин, ривастигмин, такрин, амбенония хлорид, пиридостигмина бромид, неостигмина бромид], пилокарпин)*

Риск развития чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

***Влияние амиодарона на другие лекарственные средства***

Амиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон ингибируют изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp и могут увеличивать системную экспозицию лекарственных препаратов, являющихся их субстратами. В связи с продолжительным периодом полувыведения амиодарона данное взаимодействие может наблюдаться даже через несколько месяцев после прекращения его приема.

*Лекарственные средства, являющиеся субстратами P-gp*

Амиодарон является ингибитором P-gp. Ожидается, что его совместный прием с препаратами, являющимися субстратами P-gp, приведёт к увеличению системной экспозиции последних.

*– Сердечные гликозиды (препараты наперстянки)*

Возможность возникновения нарушений автоматизма (выраженная брадикардия) и предсердно-желудочковой проводимости. Кроме того, при комбинации дигоксина с амиодароном возможно увеличение концентрации дигоксина в плазме крови (из-за снижения его клиренса). Поэтому при сочетании дигоксина с амиодароном необходимо определять концентрацию дигоксина в крови и контролировать возможные клинические и электрокардиографические проявления дигиталисной интоксикации. Может потребоваться снижение доз дигоксина.

*– Дабигатран*

Необходимо проявлять осторожность при одновременном применении амиодарона с дабигатраном из-за риска возникновения кровотечения. Может потребоваться коррекция дозы дабигатрана в соответствии с указаниями в его инструкции по применению.

*Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9*

Амиодарон повышает концентрацию в крови препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин, за счет ингибирования изофермента CYP2C9.

*– Варфарин*

При комбинации варфарина с амиодароном возможно усиление эффектов непрямого антикоагулянта, что увеличивает риск развития кровотечения. Следует чаще контролировать протромбиновое время (Международное нормализованное отношение (МНО)) и проводить

коррекцию доз непрямых антикоагулянтов, как во время лечения амиодароном, так и после прекращения его приема.

*– Фенитоин*

При сочетании фенитоина с амиодароном возможно развитие передозировки фенитоина, что может приводить к появлению неврологических симптомов; необходим клинический мониторинг и, при первых же признаках передозировки, снижение дозы фенитоина, желательно определение концентрации фенитоина в плазме крови.

*Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2D6*

*– Флекаинид*

Амиодарон повышает плазменную концентрацию флекаинида за счет ингибирования изофермента CYP2D6, в связи с чем требуется коррекция доз флекаинида.

*Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP3A4*

При сочетании амиодарона, ингибитора изофермента CYP3A4, с этими препаратами возможно повышение их плазменных концентраций, что может приводить к увеличению их токсичности и/или усилению фармакодинамических эффектов и может потребовать снижения их доз. Ниже перечислены такие препараты.

*– Циклоспорин*

Сочетание циклоспорина с амиодароном может увеличить концентрации циклоспорина в плазме крови, необходима коррекция дозы циклоспорина.

*– Фентанил*

Комбинация с амиодароном может увеличить фармакодинамические эффекты фентанила и увеличить риск развития его токсических эффектов.

*– Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) (симвастатин, аторвастатин и ловастатин)*

Увеличение риска мышечной токсичности (рабдомиолиза) при одновременном применении амиодарона и статинов, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4.

Рекомендуется применение статинов, не метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4.

*- Другие лекарственные средства, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP3A4: лидокаин* (риск развития синусовой брадикардии и неврологических симптомов), *такролимус* (риск нефротоксичности), *силденафрил* (риск увеличения его побочных эффектов), *мидазолам* (риск развития психомоторных эффектов), *триазолам*, *дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.*

*Лекарственные средства, являющиеся субстратом изоферментов CYP2D6 и CYP3A4*

*- Декстрометорфан*

Амиодарон ингибирует изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 и может теоретически повысить плазменную концентрацию декстрометорфана в крови.

*– Клопидогрел*

Клопидогрел является неактивным тиенопиримидиновым лекарственным средством, метаболизирующимся в печени с образованием активных метаболитов. Возможно взаимодействие между клопидогрелом и амиодароном, которое может привести к снижению эффективности клопидогрела.

***Влияние других лекарственных средств на амиодарон***

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 могут иметь потенциал ингибирования метаболизма амиодарона, увеличения его концентрации в крови и, соответственно, риска увеличения его фармакодинамических и побочных эффектов.

Рекомендовано избегать приема ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных средств, таких как циметидин и ингибиторы ВИЧ-протеазы (в т.ч. индинавир) во время лечения амиодароном. Ингибиторы ВИЧ-протеазы при одновременном применении с амиодароном могут повышать концентрацию амиодарона в крови.

*Индукторы изофермента CYP3A4*

*– Рифампицин*

Рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, при совместном применении с амиодароном он может снижать плазменные концентрации амиодарона и дезэтиламиодарона.

*– Препараты Зверобоя продырявленного*

Зверобой продырявленный является мощным индуктором изофермента CYP3A4. В связи с этим теоретически возможно снижение плазменной концентрации амиодарона и уменьшение его эффекта (клинические данные отсутствуют).

***Другие лекарственные взаимодействия с амиодароном (см. раздел «Особые указания»)***

*– С софосбувиром в монотерапии или в сочетании с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир, ледипасвир.*

Не рекомендуется одновременное применение амиодарона с софосбувиром в монотерапии или в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир, ледипасвир, так как это может

приводить к развитию тяжелой протекающей с клинической симптоматикой брадикардии. Механизм развития этой брадикардии неизвестен. Если одновременного применения этих препаратов избежать нельзя, рекомендуется проведение мониторинга сердечной деятельности (см. раздел «Особые указания»).

**Особые указания**

Внутривенное струйное введение препарата обычно не рекомендуется из-за гемодинамических рисков (развитие выраженного снижения артериального давления, сосудистого коллапса), предпочтительным является внутривенное капельное введение препарата.

Внутривенное струйное введение препарата должно проводиться только в блоке интенсивной терапии при постоянном контроле ЭКГ (в связи с возможностью развития чрезмерной брадикардии и аритмогенного действия) и артериального давления (в связи с возможностью снижения АД).

Для того, чтобы избежать возникновения реакций в месте введения (см. раздел «Побочное действие»), препарат рекомендуется вводить через центральный венозный катетер. Только в случае кардиореанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции, при отсутствии центрального венозного доступа (отсутствии установленного центрального венозного катетера) препарат можно вводить в крупную периферическую вену с максимальным кровотоком. При необходимости продолжения лечения препаратом после кардиореанимации, препарат следует вводить внутривенно капельно через центральный венозный катетер под постоянным контролем артериального давления и ЭКГ.

Препарат нельзя смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными препаратами. Не следует вводить другие препараты в одну и ту же линию инфузионной системы, что и препарат (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Реакции со стороны сердца*

Сообщалось о возникновении новых нарушений ритма или утяжелении уже имеющихся нарушений ритма, иногда с летальным исходом. Очень важно проводить дифференциальный диагноз между недостаточной эффективностью препарата и его аритмогенным действием, сочетающимися или нет с усугублением тяжести сердечно-сосудистой патологии. При применении препарата об аритмогенном действии сообщалось значительно реже, чем при применении других противоаритмических препаратов и, как правило, оно наблюдалось при наличии факторов, увеличивающих продолжительность интервала QT, таких как

взаимодействие с другими лекарственными средствами и/или нарушения содержания электролитов в крови (см. разделы «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Несмотря на способность препарата увеличивать продолжительность интервала QT, он показал низкую активность в отношении провоцирования полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

*Выраженная брадикардия* (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При применении амиодарона в комбинации с софосбувиром в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир, ледипасвир, наблюдались случаи развития выраженной, потенциально угрожающей жизни, брадикардии, а также блокады сердца. Поэтому одновременное применение этих препаратов с амиодароном не рекомендуется. Если нельзя избежать одновременного применения этих препаратов с амиодароном, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами после начала приема софосбувира в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия. После начала одновременного применения софосбувира пациенты, которые относятся к группе высокого риска развития брадиаритмии, должны непрерывно наблюдаться в условиях стационара в течении не менее 48 часов.

Вследствие длительного периода полувыведения амиодарона, также следует проводить соответствующий мониторинг у пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев до начала лечения софосбувиром в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия.

Пациенты, принимающие вышеуказанные лекарственные препараты против вирусного гепатита С в сочетании с амиодароном, как одновременно с другими лекарственными препаратами, замедляющими сердечный ритм, так и без сочетания с такими лекарственными препаратами, должны быть проинформированы о симптомах, указывающих на развитие брадикардии и блокады сердца. В случае их появления они должны немедленно обратиться за медицинской помощью.

*Легочные нарушения*

Появление одышки или сухого кашля может быть связано с легочной токсичностью, в частности, с развитием интерстициального пневмонита. В очень редких случаях развитие интерстициального пневмонита наблюдалось после внутривенного введения амиодарона.

При подозрении на развитие интерстициального пневмонита у пациентов, у которых возникает сильная одышка, как изолированная, так и в сочетании с ухудшением общего состояния (повышенная утомляемость, снижение массы тела, лихорадка), следует провести рентгенологическое исследование легких. Следует провести переоценку необходимости применения амиодарона, так как при ранней отмене препарата интерстициальный пневмонит обычно является обратимым (клинические симптомы обычно разрешаются в течение 3-4 недель с последующим более медленным улучшением рентгенологической картины и функции легких в течение нескольких месяцев). Следует рассмотреть вопрос о лечении глюкокортикостероидами.

Кроме того, у пациентов, которым вводился амиодарон, в очень редких случаях, обычно непосредственно после хирургического вмешательства, наблюдалось серьезное дыхательное осложнение (острый респираторный дистресс-синдром взрослых), иногда с летальным исходом; предполагается возможность связи его развития с взаимодействием с высокими концентрациями кислорода (см. раздел «Побочное действие»).

*Нарушение со стороны печени*

Рекомендуется тщательный мониторинг функциональных «печеночных» тестов (контроль активности «печеночных» трансаминаз) перед началом применения препарата и регулярно во время лечения препаратом. В течение первых 24 часов после внутривенного введения амиодарона может развиться острое поражение печени (включая гепатоцеллюлярную недостаточность или печеночную недостаточность, иногда с летальным исходом) и хроническое поражение печени. Поэтому при повышении активности «печеночных» трансаминаз, в 3 раза превышающем верхнюю границу нормы, дозу препарата следует снизить или прекратить его прием.

Клинические и лабораторные признаки хронической печеночной недостаточности при применении амиодарона внутрь могут быть минимально выраженными (гепатомегалия, повышение активности трансаминаз, в 5 раз превышающее верхнюю границу нормы) и обратимыми после отмены препарата, однако сообщалось о случаях смертельного исхода.

*Тяжелые буллезные реакции*

Лечение амиодароном следует немедленно прекратить при появлении симптомов и проявлений, угрожающих жизни или даже фатальных реакций в виде синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, а именно, появление прогрессирующей

кожной сыпи, часто с образованием пузырей, или появление повреждений слизистых оболочек.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Если наблюдается ослабление остроты зрения или возникновение нечеткости зрения, необходимо немедленно провести полное офтальмологическое обследование, включая фундоскопию (осмотр глазного дна). Проявление нейропатии и/или неврита зрительного нерва требует отмены амиодарона из-за возможного развития слепоты.

*Лекарственное взаимодействие*

Не рекомендуется одновременное применение препарата со следующими лекарственными средствами: бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, урежающими сердечный ритм (верапамил, дилтиазем), слабительными, стимулирующими перистальтику кишечника, которые могут вызвать гипокалиемию.

*Гипокалиемия*

Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения препарата.

*Дети*

У детей безопасность и эффективность амиодарона не изучалась. В ампулах препарата содержится бензиловый спирт. Сообщалось о развитии у новорожденных резкого удушья со смертельным исходом после внутривенного введения растворов, содержащих бензиловый спирт. Симптомами развития этого осложнения являются: острое развитие удушья, снижение артериального давления, брадикардия и коллапс.

*Общая и местная анестезия*

Перед хирургическим вмешательством врача-анестезиолога следует поставить в известность о том, что пациенту вводился амиодарон. Лечение препаратом может усилить гемодинамический риск, присущий местной или общей анестезии (в особенности это относится к урежению сердечного ритма, замедлению проводимости и снижению сократимости сердца).

*Нарушение функции щитовидной железы*

Амиодарон может вызывать нарушения функции щитовидной железы, особенно у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы в собственном или семейном анамнезе. Поэтому, в случае перехода с внутреннего введения препарата на прием амиодарона внутрь, как во время лечения, так и в течение нескольких месяцев после окончания лече-

ния, следует проводить тщательный клинический и лабораторный контроль функции щитовидной железы. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы следует проводить определение концентрации ТТГ в сыворотке крови (с помощью сверхчувствительного анализа на ТТГ).

Препарат содержит в своем составе йод и поэтому может нарушать поглощение радиоактивного йода, что может искажать результаты радиоизотопного исследования щитовидной железы, однако его применение не влияет на достоверность определения концентрации $T_3$, $T_4$ и ТТГ в плазме крови.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Отсутствуют доказательства того, что амиодарон нарушает способность заниматься деятельностью, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако, в качестве меры предосторожности, пациентам с пароксизмами тяжелых нарушений ритма в период лечения препаратом желательно воздержаться от подобной деятельности.

**Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 50 мг/мл.

По 3 мл препарата в ампулы нейтрального бесцветного или светозащитного стекла с кольцом излома или с надрезом и точкой. На ампулы дополнительно может быть нанесено одно, два или три цветных кольца.

3 или 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной, или без пленки полимерной.

1, 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают инструкцию по применению и скарификатор ампульный.

20, 48, 50, 96, 100 контурных ячейковых упаковок помещают в тару из гофрированного картона с равным количеством инструкций по применению и скарификаторов ампульных (для стационаров).

Скарификатор ампульный не вкладывают при использовании ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

125362, г. Москва, ул. Водников, д. 2, офис 31

**Производитель/Организация, принимающая претензии**

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

Сообщить о нежелательных реакциях можно по телефону (3522) 55-51-80 или на сайте: www.velpharm.ru, в разделе «VELPHARM» - «Фармаконадзор».

Представитель фирмы М.А. Пишке