

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АМИОДАРОН

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Амиодарон

Международное непатентованное наименование: Амиодарон

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав:

В 1 мл содержится:

действующее вещество: амиодарона гидрохлорид - 50,0 мг;

вспомогательные вещества: бензиловый спирт - 20,0 мг, полисорбат 80 – 100,0 мг, вода для инъекций - до 1 мл.

Описание: прозрачная коричневато-желтого или зеленовато-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: антиаритмическое средство.

Код АТХ: C01BD01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Амиодарон относится к III классу антиаритмических препаратов (класс ингибиторов реполяризации) и обладает уникальным механизмом антиаритмического действия, так как 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.

Кроме антиаритмического действия у него имеются 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 Воган-Вильямса);
- уменьшение автоматизма синусового узла, приводящее к уменьшению частоты сердечных сокращений;
- неконкурентная блокада альфа- и бета- адренергических рецепторов;
- замедление синоатриальной, предсердной и атриовентрикулярной проводимости, более выраженное при тахикардии;
- отсутствие изменений проводимости желудочков;
- увеличение рефрактерных периодов и уменьшение возбудимости миокарда предсердий и желудочков, а также увеличение рефрактерного периода атриовентрикулярного узла;
- замедление проведения и увеличение продолжительности рефрактерного периода в дополнительных пучках предсердно-желудочкового проведения.

Другие эффекты:

- снижение потребления кислорода миокардом за счет умеренного снижения общего периферического сопротивления и частоты сердечных сокращений, а также уменьшения сократимости миокарда за счет бета-адреноблокирующего действия;
- увеличение коронарного кровотока за счет прямого воздействия на тонус коронарных артерий;
- сохранение сердечного выброса, несмотря на некоторое уменьшение сократимости миокарда, за счет снижения общего периферического сопротивления и давления в аорте;
- влияние на обмен тиреоидных гормонов: ингибирование превращения T_3 в T_4 (блокада тироксин-5-дейодиназы) и блокирование захвата этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, приводящее к ослаблению

- стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард.
- восстановление сердечной деятельности при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции.

Фармакокинетика

При внутривенном введении препарата Амиодарон его активность достигает максимума через 15 минут и исчезает приблизительно через 4 часа после введения. 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 препарата 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, 33,5 % - с бета- липопротеинами).

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 его активный метаболит дезэтиламиодарон *in vitro* обладают способностью ингибировать изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и дезэтиламиодарон также продемонстрировали способность ингибирования некоторых транспортеров, таких как Р-гликопротеин (P-gp) и переносчик органических катионов (POK2).

In vivo наблюдалось взаимодействие амиодарона с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp.

В основном выводится с желчью и калом через кишечник. Выведение амиодарона очень медленное. 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

- 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 ст.) в отсутствии постоянного искусственного водителя ритма (кардиостимулятора).
- Нарушения внутрижелудочковой проводимости (двух- и трехпучковые блокады) в отсутствии постоянного искусственного водителя ритма (кардиостимулятора). При таких нарушениях проводимости применение амиодарона 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 полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):
- антиаритмические препараты: IA класса (хинидин, гидрохинидин,

- дизопирамид, прокаинамид);
- антиаритмические препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), дронедарон, соталол;
 - другие (не антиаритмические) препараты, такие как *нейролептики*: *фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; *антидепрессанты*: *трициклические антидепрессанты*, *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (циталопрам, эсциталопрам); *антибактериальные средства*: *фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, цiproфлоксацин); *макролиды* (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин); ко-тримоксазол; *противогрибковые средства*: *азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол); *противомалярийные средства*: (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин); *противопрозоидные средства*: (пентамидин при парентеральном введении); *противоопухолевые средства*: (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин); *противорвотные средства*: (домперидон, ондансетрон); *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд); *антигистаминные средства* (мизоластин, астемизол, терфенадин); *прочие лекарственные средства* (дифеманила метилсульфат; бепридил).
- Врожденное или приобретенное удлинение интервала QT.
 - Выраженное снижение артериального давления, коллапс, кардиогенный шок.
 - Гипокалиемия, гипомагниемия.
 - Дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз).
 - Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»),
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Внутривенно-струйное введение противопоказано в случае артериальной гипотензии, тяжелой дыхательной недостаточности, кардиомиопатии или сердечной недостаточности (возможно утяжеление этих состояний).

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

С осторожностью

- При декомпенсированной или тяжелой хронической сердечной недостаточности (III-IV функциональный класс по классификации NYHA).
- При атриовентрикулярной блокаде I степени.
- У пациентов пожилого возраста (высокий риск развития выраженной брадикардии).
- У пациентов с электрокардиостимулятором/имплантированным кардиовертером-дефибриллятором.
- При одновременном применении с препаратами, способными удлинить интервал QT.
- При одновременном применении с софосбувиром в монотерапии или в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С (такими как даклатасвир, симепревивр, ледипасвир).
- При нарушениях функции щитовидной железы в анамнезе.
- При нарушениях функции печени.
- При бронхиальной астме.
- При тяжелой дыхательной недостаточности.

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 первом триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод только с 14-й недели беременности (аменореи), 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 воздействия препарата на щитовидную железу плода, амиодарон противопоказан во время беременности, за исключением особых случаев, когда ожидаемая польза превышает риски (при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма сердца).

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

Препарат 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 ЭКГ и артериального давления!

При внутривенном введении амиодарон нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует вводить другие препараты в одну и ту же линию инфузионной системы, что и амиодарон.

Применять только в разведенном виде.

Для разведения препарата следует применять только 5 % раствор декстрозы (глюкозы).

В связи с особенностями лекарственной формы препарата не рекомендуется вводить инфузионный раствор с концентрацией меньше, чем концентрация инфузионного раствора, получаемая при разведении 2 ампул в 500 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы).

Во избежание реакций в месте введения препарат должен вводиться через центральный венозный катетер, за исключением случаев кардиореанимации при фибрилляции желудочков, резистентной к дефибрилляции, когда, при отсутствии центрального венозного доступа, возможно введение препарата в периферические вены (обычно в самую крупную периферическую вену с максимальным кровотоком) (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).

Внутривенно-капельное введение через центральный венозный катетер
Обычно нагрузочная доза составляет 5 мг/кг массы тела в 250 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и вводится, по возможности, с использованием электронной помпы в течение 20-120 минут. Внутривенное капельное введение может повторяться 2-3 раза в течение 24 часов. 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 амиодароном, рекомендуется переходить на постоянное внутривенное капельное введение препарата.

Поддерживающие дозы: 10-20 мг/кг/24 часа (обычно 600-800 мг, но могут быть увеличены до 1200 мг в течение 24 часов) в 250 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы) в течение нескольких дней. С первого дня инфузии

следует начинать постепенный переход на прием амиодарона внутрь (3 таблетки по 200 мг в сутки). Доза может быть увеличена до 4 или даже 5 таблеток по 200 мг в сутки.

Внутривенное струйное введение

Внутривенное струйное введение обычно не рекомендуется из-за гемодинамического риска (возможны резкое снижение артериального давления, коллапс); предпочтительным является инфузионное введение препарата, если только это возможно.

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

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

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

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

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

Первая доза составляет 300 мг (или 5 мг/кг препарата Амиодарон) после разведения в 20 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и вводится внутривенно струйно.

Если фибрилляция не купируется, то возможно дополнительное внутривенное струйное введение препарата Амиодарон в дозе 150 мг (или 2,5 мг/кг).

Побочное действие

Частота побочных эффектов была определена в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ):

очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) 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 иммунной системы

Очень редко: анафилактический шок.

Частота неизвестна: ангионевротический отек (отек Квинке).

Нарушения со стороны эндокринной системы

Очень редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ).

Частота неизвестна: гипертиреоз.

Нарушения психики

Частота неизвестна: состояние спутанности сознания/делирий, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: нейропатия зрительного нерва/неврит, которые могут прогрессировать до слепоты (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны сердца

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 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 желудочно-кишечного тракта

Очень редко: тошнота.

Частота неизвестна: панкреатит/острый панкреатит.

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 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани

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

Нарушение со стороны половых органов и молочной железы

Частота неизвестна: снижение либидо.

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.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций

Частота неизвестна: первичная дисфункция трансплантата в течение 24 часов после трансплантации сердца.

Передозировка

Информации по передозировке амиодарона в лекарственной форме раствор для внутривенного введения нет. Есть некоторая информация в отношении острой передозировки амиодарона, принятого внутрь в таблетках. Описано несколько случаев синусовой брадикардии, остановки сердца, приступов желудочковой тахикардии, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», нарушения кровообращения и функции печени, выраженного снижения артериального давления.

Лечение должно быть симптоматическим (при брадикардии - применение бета-адреномиметиков или установка кардиостимулятора, при полиморфной

желудочковой тахикардии типа «пируэт» - в/в введение солей магния, урежающая кардиостимуляция).

Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются в ходе гемодиализа. Специфического антидота нет.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Фармакодинамические взаимодействия

Лекарственные средства, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT

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 при этом увеличивается риск развития потенциально летальной полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

К ним относятся:

- антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);
- антиаритмические препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), дронедарон, соталол;
- другие (не антиаритмические) препараты, такие как:
 - нейролептики: *фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол); сертиндол, пимозид;
 - антидепрессанты: *трициклические антидепрессанты*, *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (циталопрам, эсциталопрам);
 - антибактериальные средства: *фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); *макролиды*

(эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;

- противогрибковые средства: *азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении);
- противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин);
- противорвотные средства (домперидон, ондасетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд);
- антигистаминные средства (мизоластин, астемизол, терфенадин);
- прочие лекарственные средства (дифеманила метилсульфат, бепридил).

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Совместный приём амиодарона с лекарственными средствами, 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») (см. раздел «Особые указания»), при применении таких комбинаций необходимо постоянно контролировать ЭКГ пациентов (для выявления удлинения интервала QT), а также содержания калия и магния в крови.

Нерекомендуемые комбинации

Лекарственные средства, способные вызывать гипокалиемию

- со слабительными, стимулирующими перистальтику кишечника, которые могут вызывать гипокалиемию, увеличивая риск развития полиморфной

желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременно с амиодароном следует применять слабительные других фармакологических групп.

Комбинации, требующие осторожности при применении

- С диуретиками, вызывающими гипокалиемию (в монотерапии или в комбинациях с другими лекарственными средствами).
- С системными кортикостероидами (глюкокортикостероидами, минералокортикостероидами), тетракозактидом.
- С амфотерицином В (внутривенное введение).

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

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

Одновременное применение с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее воздействие на синусовый узел и замедляющими атриовентрикулярную проводимость (например, дигоксин, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, урежающие сердечный ритм [верапамил, дилтиазем]), ивабрадин), может усиливать электрофизиологические и гемодинамические эффекты амиодарона и приводить к возникновению выраженной брадикардии, остановке синусового узла и атриовентрикулярной блокаде. Комбинированная терапия амиодарона с этими лекарственными средствами не рекомендуется.

Прочие лекарственные средства, урежающие сердечный ритм (клонидин, гуанфацин, ингибиторы холинэстеразы [донепезил, галантамин, ривастигмин, такрин, амбенония хлорид, пиридостигмина бромид, неостигмина бромид], тилокарпин)

Риск развития чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

Лекарственные средства для общей анестезии

Сообщалось о возможности развития следующих тяжелых осложнений у пациентов, получающих амиодарон, при проведении общей анестезии: брадикардии (резистентной к введению атропина), артериальной гипотензии, нарушений проводимости, снижения 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.

Фармакокинетические взаимодействия

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 средств, 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-гликопротеина (P-gp)

Амиодарон является ингибитором P-gp. Ожидается, что его совместный приём с лекарственными средствами, 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 и дабигатрана 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 лекарственных средств, 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 снижение дозы фенитоина при первых же признаках передозировки, 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 лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4, 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 лекарственные средства.

– *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 развития нефротоксичности), силденафил (риск увеличения его побочных эффектов), мидазолам (риск развития психомоторных эффектов), триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.*

Лекарственные средства, являющиеся субстратами 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 приёма 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).

Прочие лекарственные взаимодействия

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

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

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 (отсутствие установленного центрального венозного катетера) амиодарон можно вводить в крупную периферическую

вену с максимальным кровотоком.

При необходимости продолжения лечения амиодароном после кардиореанимации препарат следует вводить внутривенно капельно через центральный венозный катетер под постоянным контролем артериального давления и ЭКГ.

Амиодарон 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 амиодарон (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, но сложно, проводить дифференциальный диагноз между недостаточной эффективностью препарата и его аритмогенным действием, сочетающимися или нет с усугублением тяжести сердечно-сосудистой патологии.

При применении амиодарона 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 при нарушении содержания электролитов в крови (см. разделы «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Несмотря на способность амиодарона увеличивать продолжительность интервала QT, он показал низкую активность в отношении провоцирования полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Выраженная брадикардия

При применении амиодарона с софосбувиром в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С, такими как даклатасвир, симепревил, 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 течение 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 монотерапии или 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 препарата. 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»).

Нарушения со стороны печени

Рекомендуется тщательный мониторинг функциональных «печеночных» тестов (контроль активности «печеночных» трансаминаз) перед началом применения и регулярно во время лечения амиодароном. В течение первых 24 часов после внутривенного введения амиодарона может развиваться 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.

Нарушение 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.

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.

Лекарственное взаимодействие

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

Первичная дисфункция трансплантата (ПДТ) в течение 24 часов после трансплантации сердца

Применение амиодарона перед трансплантацией сердца связано с повышенным риском развития ПДТ (данные ретроспективных исследований). ПДТ представляет собой жизнеугрожающее осложнение при трансплантации сердца, проявляющееся как дисфункция левого, правого или обоих желудочков, и развивающаяся в течение 24 часов после трансплантации сердца, для которой не установлено другой причины.

В случае пациентов, внесенных в очередь на трансплантацию сердца, следует как можно раньше оценить возможность применения альтернативного антиаритмического препарата.

Гипокалиемия

Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения амиодарона.

Дети

У детей безопасность и эффективность амиодарона не изучалась. Препарат содержит 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 внутривенного введения препарата на прием амиодарона внутрь, как во время лечения, так и в течение нескольких месяцев после окончания лечения, 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 содержания T_3 , T_4 и ТТГ в плазме крови.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исходя из данных по безопасности, отсутствуют доказательства того, что амиодарон нарушает способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Однако, в качестве меры предосторожности, пациентам с пароксизмами тяжелых нарушений ритма в период лечения амиодароном желательно воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 50 мг/мл.

По 3 мл препарата в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла I гидролитического класса с точкой или кольцом излома.

На каждую ампулу наносится этикетка из бумаги этикеточной или писчей, или этикетка из бумаги самоклеящейся.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке (ампулы в пачке картонной), при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ФКП «Курская биофабрика», Россия

Юридический адрес: 305004, Курская область, г. Курск, ул. Разина, д.5.

Адрес места производства: Курская область, г. Курск, ул. Разина, д.5.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Б-ФАРМ», Россия

Юридический адрес: 143026, Московская область, г. о. Одинцовский, р.п. Новоивановское, ул. Агрохимиков, стр. 2А, ком.2.

Почтовый адрес: 143026, Московская область, г. о. Одинцовский, р.п. Новоивановское, ул. Агрохимиков, д. 2, а/я 80/1039.

Тел.: +7 (499) 145-59-99, тел. Горячей линии: +7 (926) 601-20-45.

e-mail: inbox@b-pharm.ru

Генеральный директор

ООО «Б-ФАРМ»



П.С. Кульчицкий

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛН - 006973-260421

СОГЛАСОВАНО

Прошито, пронумеровано и скреплено
печатью 24 листа(ов)

Генеральный директор
ООО «Б-ФАРМ»

Кульчицкий П.С.

