

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амиодарон, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 50 мг/мл.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая ампула (3 мл раствора) содержит: *действующего вещества*: амиодарона гидрохлорида – 150 мг;

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт. Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Прозрачная жидкость с желтоватым или зеленоватым оттенком.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Лекарственный препарат предназначен для лечения в условиях стационара и под наблюдением специалиста. Он показан только для лечения тяжелых нарушений ритма, которые не отвечают на другие средства лечения, или в случае, когда другие средства лечения не могут быть использованы.

- Тахикардии, связанные с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.

- Тахикардии всех типов, в том числе наджелудочковые, узловые и желудочковые тахикардии; трепетание и фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков; в случае, когда другие лекарственные препараты не могут быть использованы.

- Лекарственный препарат можно применять в случае, когда требуется принятие экстренных мер, или когда пероральный прием невозможен.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лекарственный препарат следует применять только в тех случаях, когда имеются средства для кардиомониторинга, дефибрилляции и кардиостимуляции.

Лекарственный препарат можно применять перед проведением кардиоверсии постоянным током.

Способ применения – внутривенный.

Не разводить лекарственный препарат изотоническим раствором натрия хлорида, поскольку возможно образование преципитата!

Не смешивать с другими лекарственными препаратами в одной инфузионной системе.

Стандартная рекомендуемая доза составляет 5 мг/кг массы тела, которая вводится путем инфузии в течение периода времени от 20 минут до 2 часов. Лекарственный препарат может вводиться в виде раствора, разведенного в 250 мл 5 % раствора глюкозы. После этого может быть применена повторная инфузия лекарственного препарата в дозе до 1200 мг (примерно 15 мг/кг массы тела) в 5 % растворе глюкозы объемом до 500 мл в течение 24 часов, при этом скорость инфузии необходимо корректировать в зависимости от состояния организма пациента и клинической картины (см. раздел 4.4.).

В чрезвычайно неотложных клинических ситуациях лекарственный препарат, по усмотрению врача, может быть введен в виде медленной инъекции в дозе 150–300 мг в 10–20 мл 5 % раствора глюкозы в течение не менее 3 минут. После этого повторное введение лекарственного препарата можно осуществлять не ранее, чем через 15 минут. За пациентами, которым вводится лекарственный препарат вышеизложенным способом, необходимо осуществлять тщательный надзор – например, в отделении интенсивной терапии (см. раздел 4.4.).

Амиодарон необходимо вводить через центральный венозный катетер, за исключением случаев сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, когда при отсутствии центрального венозного доступа могут быть использованы периферические вены.

Переход от внутривенного введения на пероральный прием

Сразу же после получения надлежащего ответа на лечение необходимо одновременно начать пероральную терапию лекарственным препаратом в обычной нагрузочной дозе (то есть 200 мг три раза в сутки, эта доза может быть увеличена до 200 мг 4-5 раз в сутки). После этого лекарственный препарат должен быть постепенно отменен путем пошагового снижения дозы.

Дети

Безопасность и эффективность амиодарона у детей не оценивались, поэтому применение этого лекарственного препарата детям не рекомендуется (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5).

Пациенты пожилого возраста

Как и для других пациентов, важно применять минимальную эффективную дозу лекарственного препарата. Хотя доказательные данные в пользу особых требований по дозировке лекарственного препарата в этой группе пациентов отсутствуют, эти пациенты могут быть более склонными к развитию брадикардии и нарушений проводимости при применении слишком высокой дозы. Особое

внимание следует уделять мониторингу функции щитовидной железы (см. разделы 4.3, 4.4 и 4.8).

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью

Несмотря на то, что корректировки дозы для пациентов с почечными или печеночными нарушениями во время длительного перорального применения амиодарона не потребовалось, необходим тщательный клинический мониторинг пациентов данной категории, особенно пожилых, в отделении интенсивной терапии.

Сердечно-легочная реанимация

Рекомендуемая доза при фибрилляции желудочков/желудочковой тахикардии с отсутствием пульса, резистентной к дефибрилляции, составляет 300 мг (или 5 мг/кг массы тела), которая вводится разведенной в 20 мл 5 % раствора глюкозы путем быстрой инъекции. Если фибрилляция желудочков сохраняется, можно применить введение дополнительных 150 мг (или 2,5 мг/кг массы тела) лекарственного препарата.

4.3 Противопоказания

– Гиперчувствительность к йоду, амиодарону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

– синдром слабости синусового узла (СССУ), синусовая брадикардия, синоатриальная блокада, за исключением случаев коррекции искусственным водителем ритма;

– атриовентрикулярная блокада II и III степени, нарушения внутрижелудочковой проводимости (блокада двух или трех ножек пучка Гиса); в этих случаях лекарственный препарат может быть использован в специализированных отделениях под прикрытием искусственного водителя ритма (кардиостимулятора);

– кардиогенный шок, коллапс;

– выраженная артериальная гипотензия;

– одновременное применение с лекарственными препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.5);

– дисфункции щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз);

– гипокалиемия;

– беременность (см. раздел 4.6);

– грудное вскармливание (см. раздел 4.6);

– тяжелые нарушения функции легких (интерстициальные болезни легких) (см. раздел 4.4);

- кардиомиопатия или декомпенсированная сердечная недостаточность (возможно ухудшение состояния пациента);
- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT;
- гипوماгнийемия.

В связи с наличием бензилового спирта амиодарон противопоказан новорожденным, младенцам и детям до 3 лет (см. разделы 4.2, 4.4, 4.5).

Все вышеперечисленные противопоказания не относятся к применению амиодарона для сердечно-легочной реанимации при фибрилляции желудочков, рефрактерной к дефибрилляции.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лекарственный препарат амиодарон необходимо применять только в специализированных отделениях при постоянном мониторинге ЭКГ и артериального давления.

Предпочтительно препарат следует вводить в виде внутривенной инфузии из-за риска развития гемодинамических эффектов, связанных с быстрым введением (см. раздел 4.8). При слишком быстром введении или передозировке может возникнуть циркуляторный коллапс (у таких пациентов с брадикардией был эффективен атропин).

Не смешивайте амиодарон с другими препаратами в одном шприце. Не вводите амиодарон одновременно с другими препаратами в одной инфузионной системе. При необходимости продолжения лечения амиодароном, введение препарата должно осуществляться путем внутривенной инфузии (см. раздел 4.2).

Повторная или непрерывная инфузия через периферические вены может вызвать реакции в месте инъекции (см. раздел 4.8). Если предполагается повторная или непрерывная инфузия, рекомендуется введение препарата через центральный венозный катетер.

Анестезия (см. раздел 4.5)

Перед хирургическим вмешательством анестезиолог должен быть проинформирован о том, что пациент принимает амиодарон.

Нарушения со стороны сердца

Следует соблюдать осторожность у пациентов с артериальной гипотензией, декомпенсированной кардиомиопатией и тяжелой сердечной недостаточностью (см. также раздел 4.3).

Амиодарон оказывает слабое проаритмическое действие. Были отмечены случаи возникновения новых аритмий или ухудшения течения медикаментозно корректируемых аритмий, иногда со смертельным исходом. Важно, но трудно отличить недостаточную эффективность препарата от проаритмического эффекта, независимо от наличия связи с ухудшением состояния сердца. Проарит-

мические эффекты обычно возникают при наличии факторов риска удлинения интервала QT, таких как прием некоторых лекарственных препаратов и/или электролитные нарушения (см. разделы 4.5 и 4.8). Несмотря на удлинение интервала QT, амиодарон имеет низкий потенциал вызывать развитие аритмии типа *torsades de pointes*.

Слишком высокая доза препарата может привести к развитию выраженной брадикардии и нарушениям проводимости с появлением идиовентрикулярного ритма, особенно у пациентов пожилого возраста или при терапии препаратами наперстянки. В таких случаях лечение препаратом амиодарон следует прекратить. При необходимости могут быть назначены бета-адреномиметики или глюкагон. Из-за длительного периода полувыведения амиодарона при развитии тяжелой симптоматической брадикардии, следует рассмотреть вопрос об установке кардиостимулятора.

Фармакологическое действие амиодарона вызывает изменения на ЭКГ: удлинение интервала QT (в связи с удлинением реполяризации) с возможным появлением зубца U и деформации зубца T; эти изменения не связаны с токсичностью препарата.

Тяжелая брадикардия и блокада сердца (раздел 4.5)

При одновременном применении амиодарона с софосбувиром наблюдались случаи развития опасной для жизни брадикардии и блокад сердца.

Брадикардия обычно возникала в течение нескольких часов или дней, отмечены также случаи развития в более позднее время, в течение 2 недель после начала лечения гепатита С.

У пациентов, получающих софосбувир, амиодарон следует использовать только в случаях, когда другие антиаритмические препараты не переносятся или противопоказаны.

Если сопутствующее применение амиодарона считается необходимым, рекомендуется в течение первых 48 часов проводить кардиомониторинг в стационарных условиях, после чего следует ежедневно в течение по крайней мере первых 2 недель лечения проводить контроль частоты сердечных сокращений амбулаторно или самостоятельно.

У пациентов, которые должны начать лечение софосбувиром и которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев, в связи с длительным периодом полувыведения амиодарона также должен проводиться кардиомониторинг в режиме, описанном выше.

Всех пациентов, получающих амиодарон в комбинации с софосбувиром, необходимо проинформировать о симптомах брадикардии и блокады сердца, в случае их возникновения пациентам следует срочно обратиться за медицинской помощью.

Первичная дисфункция трансплантата (ПДТ) после трансплантации сердца

В ретроспективных исследованиях применение амиодарона у реципиентов трансплантата до трансплантации сердца было связано с повышенным риском развития ПГД.

ПГД представляет собой опасное для жизни осложнение трансплантации сердца, проявляющейся в виде дисфункции левого, правого или обоих желудочков, которая возникает в течение первых 24 ч после трансплантации и для которой не установлена вторичная причина (см. раздел 4.8). Тяжелая ПГД может быть необратимой.

У пациентов, которые находятся в листе ожидания на трансплантацию сердца, следует рассмотреть возможность использования другого антиаритмического препарата как можно раньше до трансплантации.

Нарушения со стороны эндокринной системы (см. раздел 4.8)

Во время лечения препаратом амиодарон может возникнуть гипертиреоз, особенно у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе или у пациентов, которые принимают или ранее принимали амиодарон внутрь. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы следует проконтролировать уровень тиреотропного гормона (ТТГ).

Амиодарон содержит йод и поэтому может нарушать усвоение радиоактивного йода. Тем не менее, это не влияет на интерпретацию тестов функции щитовидной железы (свободный Т3, свободный Т4, ТТГ). Амиодарон ингибирует периферическое превращение левотироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) и у пациентов с клиническим эутиреозом могут наблюдаться отдельные биохимические изменения (увеличение содержания свободного Т4 в сыворотке, незначительное снижение или даже нормальное содержание свободного Т3 в сыворотке крови). В таких случаях нет оснований для прекращения лечения амиодароном, если нет клинических или дополнительных биологических (ТТГ) признаков заболевания щитовидной железы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (см. раздел 4.8)

Появление одышки или непродуктивного кашля может указывать на токсическое действие на легкие в виде интерстициального пневмонита. При внутривенном введении амиодарона о развитии интерстициального пневмонита сообщалось в очень редких случаях. При подозрении на этот диагноз следует провести рентгенографию органов грудной клетки. Следует пересмотреть необходимость терапии амиодароном, поскольку интерстициальный пневмонит, как правило, обратим после ранней отмены амиодарона, следует рассмотреть возможность терапии кортикостероидами (см. раздел 4.8).

Клинические симптомы часто исчезают в течение нескольких недель, улучшением рентгенологических показателей и функции легких происходит более медленно. Состояние некоторых пациентов может ухудшаться, несмотря на прекращение приема амиодарона. Сообщалось о летальных случаях при токсическом действии амиодарона на легкие.

В очень редких случаях отмечались тяжелые респираторные осложнения, иногда с летальным исходом (острый респираторный дистресс-синдром у взрослых), как правило, после хирургического вмешательства. Эти осложнения могут развиваться вследствие взаимодействий, связанных с высокой концентрацией кислорода (см. разделы 4.5 и 4.8).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (см. раздел 4.8)

В течение первых 24 ч после внутривенного введения амиодарона может развиваться тяжелая печеночно-клеточная недостаточность, которая иногда может привести к летальному исходу. Поэтому сразу после начала введения амиодарона рекомендуется тщательный мониторинг уровня трансаминаз.

Тяжелые буллезные реакции

При применении амиодарона могут развиваться опасные для жизни или даже фатальные кожные реакции, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) (см. раздел 4.8). При появлении симптомов или признаков ССД, ТЭН (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с волдырями или поражением слизистых оболочек) лечение амиодароном следует немедленно прекратить.

Нарушения со стороны органа зрения (см. раздел 4.8)

При появлении нечеткости или снижения зрения следует незамедлительно провести полное офтальмологическое обследование, включая исследование глазного дна. Появление невропатии зрительного нерва и/или неврита зрительного нерва требует отмены амиодарона из-за возможного развития слепоты.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами (см. раздел 4.5)

Не рекомендуется одновременное применение амиодарона со следующими препаратами: бета-блокаторы, ингибиторы кальциевых каналов, снижающие частоту сердечных сокращений (верапамил, дилтиазем), стимулирующие слабительные средства, вызывающие гипокалиемию.

Сообщалось о повышении уровня флекаинида в плазме при одновременном применении с амиодароном. Доза флекаинида должна быть соответственно уменьшена, пациент должен находиться под тщательным наблюдением.

Бензиловый спирт

Лекарственный препарат Амиодарон содержит 60 мг бензилового спирта в каждой ампуле объемом 3 мл, что эквивалентно 20 мг/мл.

Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

Имеются сообщения о случаях развития серьезных нежелательных реакций и летальных исходов у новорожденных в результате развития «синдрома удушья» после внутривенного введения растворов, содержащих бензиловый спирт.

Минимальное количество бензинового спирта, при котором может возникнуть токсический эффект, неизвестно, у маленьких детей риск повышается из-за кумуляции.

Большие объемы бензинового спирта следует использовать с осторожностью и только в случае необходимости, особенно у пациентов с нарушением функции печени или почек, а также во время беременности и кормления грудью, из-за риска кумуляции и токсичности (метаболический ацидоз).

Влияние препарата при беременности и кормлении грудью см. в разделе 4.6.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственными препаратами, способными вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт», являются прежде всего антиаритмические лекарственные препараты Ia и III класса и некоторые нейролептики. Гипокалиемия является предрасполагающим фактором, так же как и брадикардия или врожденное, или приобретенное удлинение интервала QT.

Противопоказаны комбинации с

- лекарственными препаратами, способными вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт»;
- антиаритмическими лекарственными препаратами класса Ia (хинидин, гидрохинидин, изопамирид);
- антиаритмическими лекарственными препаратами класса III (дофетилид, ибутилид, соталол);
- прочими лекарственными препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (внутривенное введение), мизоластин, винкамин (внутривенное введение), моксифлоксацин, спирамицин (внутривенное введение);
- сультопридом.

Увеличивается риск нарушений желудочкового ритма (тахикардии типа «пируэт»).

Данные противопоказания не относятся к использованию амиодарона для сердечно-легочной реанимации в случае остановки сердца, устойчивой к электрической дефибрилляции.

Нерекомендуемые комбинации с

Циклоспорином

Возможно повышение уровня циклоспорина в плазме, связанное со снижением метаболизма лекарственного препарата в печени, с возможными нефротоксическими проявлениями.

Определение уровня циклоспорина в крови, проверка функции почек и пересмотр дозировки в период лечения амиодароном и после отмены лекарственного препарата.

Дилтиаземом для инъекций

Риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады. Если комбинация неизбежна, необходимо установить строгий клинический и постоянный ЭКГ-контроль.

Верапамилом для инъекций

Риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады. Если комбинация неизбежна, необходимо установить строгий клинический и постоянный ЭКГ-контроль.

Противопаразитарными препаратами, способными вызвать тахикардию типа «пируэт» (галофантрин, пентамидин, лумефантрин)

Если же комбинация неизбежна, необходим предварительный контроль интервала QT и мониторинг ЭКГ.

Нейролептиками, способными вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Некоторые фенотиазиновые нейролептики (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), прочие нейролептики (пимозид).

Увеличивается риск нарушений желудочкового ритма (тахикардии типа «пируэт»).

Метадоном

Увеличивается риск нарушений желудочкового ритма (тахикардии типа «пируэт»). Рекомендуется: ЭКГ и клиническое наблюдение.

Комбинации, требующие предосторожностей при применении амиодарона с

Оральными антикоагулянтами

Усиление антикоагуляционного эффекта и риск кровотечения, в связи с повышением концентрации антикоагулянтов в плазме. Необходимость более частого контроля уровня протромбина в крови и МНО (INR), а также адаптации доз антикоагулянтов в период лечения амиодароном и после отмены препарата.

Бета-блокаторами, за исключением соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, требующая осторожности при применении)

Нарушения сократимости, автоматизма и проводимости (подавление компенсаторных симпатических механизмов). Клинический и ЭКГ-мониторинг.

Бета-блокаторами, назначаемыми при сердечной недостаточности (бисопролол, карведилол, метопролол)

Нарушения сократимости и проводимости (синергический эффект) с риском развития выраженной брадикардии. Повышенный риск желудочковых аритмий, особенно тахикардии типа «пируэт».

Необходим регулярный клинический и электрокардиографический контроль.

Сердечными гликозидами

Нарушения автоматизма (чрезмерная брадикардия) и предсердно-желудочковой проводимости (синергизм действия). При применении дигоксина, увеличение его концентрации в плазме (из-за снижения клиренса алкалоида).

Необходимо осуществлять клинический и ЭКГ-мониторинг, а также определение уровня дигоксина в плазме; может возникнуть необходимость в изменении дозы дигоксина.

Дилтиаземом для перорального приема

Риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады, особенно у пожилых. Клинический и ЭКГ-контроль.

Верапамилом для перорального приема

Риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады, особенно у пожилых. Клинический и ЭКГ-контроль.

Эсмололом

Нарушения сократимости, автоматизма и проводимости (подавление компенсаторных симпатических механизмов). Клинический и ЭКГ-мониторинг.

Гипокалиемическими препаратами: калийвыводящими диуретиками (в монотерапии или комбинации), слабительными стимулирующего характера, амфотерицином В (внутривенное введение), глюкокортикоидами (системными), тетракозактидом

Увеличивается риск нарушений желудочкового ритма, в особенности тахикардии типа «пируэт» (гипокалиемия является предрасполагающим фактором). Клинический и ЭКГ-мониторинг, лабораторные анализы.

Лидокаином

Риск увеличения концентрации лидокаина в плазме, с вероятностью неврологических и кардиологических побочных эффектов, в связи со снижением амиодароном метаболизма лидокаина в печени. Клинический и ЭКГ-

контроль, при необходимости коррекция дозы лидокаина в ходе лечения амиодароном и после его отмены.

Орлистатом

Риск снижения концентрации амиодарона и его активного метаболита в плазме. Клинический и, при необходимости, ЭКГ-контроль.

Фенитоином (и, по экстраполяции, фосфенитоином)

Увеличение уровня фенитоина в плазме с симптомами передозировки, в особенности, неврологического характера (понижение метаболизма фенитоина в печени). Клинический мониторинг и определение уровня фенитоина в плазме; по возможности – снижение дозы фенитоина.

Симвастатином

Усиление риска побочных действий (зависящих от дозы) типа рабдомиолиза (уменьшение метаболизма симвастатина в печени). Доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

Если при такой дозе не удастся достигнуть терапевтического эффекта, следует перейти на другой статин, не вступающий во взаимодействия такого типа.

Такролимусом

Увеличение уровня такролимуса в крови в связи с ингибированием его метаболизма амиодароном. Следует проводить измерение уровня такролимуса в крови, контроль функционирования почек и выравнивание уровня такролимуса.

Лекарственными препаратами, вызывающими брадикардию

Многие лекарственные препараты способны вызывать брадикардию. Особенно это касается класса Ia антиаритмических лекарственных препаратов, бета-блокаторов, некоторых антиаритмических лекарственных препаратов класса III, некоторых блокаторов кальциевых каналов, лекарственных препаратов дигиталиса, пилокарпина и антихолинэстеразных агентов.

Риск чрезмерной брадикардии (кумулятивный эффект).

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Лекарственные препараты, вызывающие брадикардию: блокаторы кальциевых каналов с брадикардическим эффектом (верапамил), бета-блокаторы (кроме соталола), клонидин, гуанфацин, алкалоиды наперстянки, мефлохин, ингибиторы холинэстеразы (донезепил, галантамин, ривастигмин, такрин, амбемониум, пиридостигмин, неостигмин), пилокарпин

Риск чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

Следует также принимать во внимание возможное повышение уровня флекаинида в плазме крови при одновременном его применении с амиодароном и своевременную коррекцию дозы.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только на взрослых (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достаточных данных, чтобы судить о возможной токсичности препарата, по поводу применения амиодарона во время беременности нет.

Однако, ввиду его влияния на щитовидную железу плода, амиодарон противопоказан во время беременности, за исключением случаев, когда польза от его назначения превышает риск, связанный с ним.

Так как бензиловый спирт проникает через плаценту, растворы для инъекций, содержащие бензиловый спирт не рекомендуется назначать во время беременности.

Лактация

Амиодарон и его метаболиты вместе с йодом экскретируются в грудное молоко в концентрациях, более высоких, чем их концентрации в плазме женщины. Из-за риска развития гипотиреоза у новорожденного кормление грудью противопоказано при лечении амиодароном.

Фертильность

Этот лекарственный препарат может повлиять на фертильность. Степень тяжести и характер неблагоприятного воздействия являются переменными и могут зависеть от таких факторов, как пол, уровень воздействия и индивидуальная чувствительность к химическому веществу. Этот препарат также может причинить вред нерожденному ребенку, если принимать его во время беременности.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не применимо.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, которые могут возникнуть во время лечения препаратом Амиодарон, классифицируются в соответствующие группы по системам органов и в зависимости от частоты возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

У пациентов, принимающих амиодарон, выявлялись гранулемы костного мозга. Клинические причины данного явления неизвестны.

Частота неизвестна: нейтропения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны эндокринной системы

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

Частота неизвестна: гипертиреоз (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилактический шок.

Частота неизвестна: ангионевротический отек (отек Квинке).

Нарушения психики

Часто: снижение либидо.

Частота неизвестна: спутанность сознания/делирий, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень редко: доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдо-опухоль головного мозга), головная боль.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: нейропатия/неврит зрительного нерва, который может прогрессировать до слепоты (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны сердца

Часто: брадикардия, обычно умеренная.

Очень редко: выраженная брадикардия, остановка синусового узла, которая требует отмены амиодарона, особенно у пациентов с дисфункцией синусового узла и/или у пациентов пожилого возраста; ухудшение аритмии, иногда с последующей остановкой сердца (см. разделы 4.4 и 4.5).

Частота неизвестна: пароксизмальная желудочковая тахикардия типа «torsade de pointes» (см. 4.4 и 5.1).

Нарушения со стороны сосудов

Часто: снижение артериального давления, обычно умеренное и непродолжительное. Сообщалось о случаях выраженной артериальной гипотензии или сосудистого коллапса при передозировке или после очень быстрого введения.

Очень редко: приливы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко: интерстициальный пневмонит или фиброз, иногда с летальным исходом (см. раздел 4.4); тяжелые респираторные осложнения (острый респираторный дистресс-синдром взрослых), иногда со смертельным исходом (см. разделы 4.4 и 4.5); бронхоспазм и/или апноэ при тяжелой дыхательной недостаточности, особенно у больных астмой.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень редко: тошнота, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: изолированное повышение уровня трансаминаз, обычно умеренное (в 1,5-3 раза выше нормы) в начале лечения, которое исчезало после отмены препарата или даже спонтанно; острое поражение печени с повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови и/или желтухой, включая печеночную недостаточность, иногда с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: экзема.

Очень редко: чрезмерное потоотделение.

Частота неизвестна: крапивница, тяжелые кожные реакции, иногда с летальным исходом, 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: боль в спине.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна: снижение либидо.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, отек, некроз, экстравазация, инфильтрация, воспаление, уплотнение, тромбофлебит, флебит, целлюлит, инфекция, нарушение пигментации.

Травмы, отравления и осложнения процедур

Частота неизвестна: первичная дисфункция трансплантата после трансплантации сердца (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29
Факс: +375 (17) 242 00 29
Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ
Телефон: (+374 10) 23-16-82, 23-08-96, 23-47-32, 23-20-91
Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Факс: (+374 10) 23-21-18, 23-29-42
Электронная почта: admin@pharm.am
Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9 Передозировка

Симптомы: синусовая брадикардия, остановка сердца, пароксизмальная желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «пируэт», нарушения кровообращения, нарушения функции печени, снижение артериального давления.

Лечение: проводят симптоматическую терапию (при брадикардии – бета-адреностимуляторы или установка кардиостимулятора, при тахикардии типа «пируэт» – внутривенное введение солей магния, урежающая кардиостимуляция). Амиодарон и его метаболиты не удаляются при гемодиализе и перитонеальном диализе. Из-за фармакокинетики амиодарона рекомендуется адекватное и продолжительное наблюдение за пациентом, в частности в отношении сердечного статуса (см. раздел 5.2).

Ни амиодарон, ни его метаболиты не поддаются диализу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний сердца. Антиаритмические средства, класс III.

Код АТХ: C01BD01.

5.1.1. Механизм действия

Антиаритмические свойства.

Удлинение 3 фазы потенциала действия кардиомиоцитов без изменения его высоты или скорости подъема (III класс по классификации Вогана-Вильямса (Vaughan-Williams)). Изолированное удлинение 3 фазы потенциала действия происходит благодаря замедлению калиевых токов, без изменения токов натрия или кальция.

Брадикардический эффект за счет снижения автоматизма синусового узла. Данный эффект не устраняется введением атропина.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Неконкурентное тормозящее действие на альфа- и бета-адренорецепторы, без полной их блокады.

Замедление синоатриальной, атриальной и атриовентрикулярной проводимости, что более выражено на фоне тахикардии. Не изменяет внутрижелудочковую проводимость.

Увеличивает рефрактерный период и уменьшает возбудимость миокарда на синоатриальном, атриальном и атриовентрикулярном уровнях.

Замедляет проводимость и удлиняет рефрактерный период дополнительных предсердно-желудочковых путей.

Не обладает отрицательным инотропным эффектом.

5.1.3 Клиническая эффективность и безопасность

В опубликованных клинических исследованиях, безопасность амиодарона оценивалась у 1118 педиатрических пациентов с различными аритмиями. В исследованиях использовались следующие дозы препарата.

Пероральное применение

- Ударная доза: 10-20 мг/кг/сутки в течение 7-10 дней (или 500 мг/м²/сутки в пересчете на квадратный метр).
- Поддерживающая доза: использовали минимальную эффективную дозу; в зависимости от индивидуальной реакции она варьировала в пределах 5-10 мг/кг/сутки (или 250 мг/м²/сутки, в пересчете на квадратный метр).

При внутривенном введении

- Ударная доза: 5 мг/кг веса тела в течение 20 мин до 2 часов.
- Поддерживающая доза: 10 - 15 мг/кг/день от нескольких часов до нескольких дней.

При необходимости может быть назначена параллельная пероральная терапия с применением обычных ударных доз.

5.1.4 Дети

В опубликованных в ограниченном тираже данных фармакологических исследований у педиатрических пациентов не было отмечено никаких различий применения препарата по сравнению со взрослыми (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1.3).

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1. Абсорбция

Абсорбция после приема внутрь является переменной и может быть продолжительной, с энтерогепатическим циклом.

Количество введенного парентерально амиодарона в крови очень быстро снижается в связи с насыщением тканей лекарственным препаратом и достижения им участков связывания; действие достигает максимума через 15 минут после введения и исчезает приблизительно через 4 часа.

5.2.2. Распределение

Для достижения тканевого насыщения необходимо продолжать внутривенное или пероральное введение. Во время насыщения амиодарон накапливается, особенно в жировой ткани, а равновесное состояние достигается в течение периода от одного до нескольких месяцев. Амиодарон сильно связан с белками

(> 95 %). Исследование, проведенное как у здоровых добровольцев, так и у пациентов после внутривенного введения амиодарона показало, что расчетные объемы распределения и общее очищение крови с использованием двухкамерной открытой модели были одинаковыми для обеих групп. Очень большой объем распределения по сравнению с теоретически относительно низким объемом, предназначенным для центральной камеры, свидетельствует об обширной области распределения препарата в тканях. При болюсной внутривенной инъекции в количестве 400 мг конечный показатель $T^{1/2}$ равняется приблизительно 11 часам.

5.2.3. Биотрансформация

Амиодарон метаболизируется главным образом CYP3A4, а также CYP2C8, однако фармакокинетика амиодарона необычна, сложна и не полностью выяснена. Основным метаболитом является дезэтиламиодарон. В фармакокинетических исследованиях амиодарон и его метаболит дезэтиламиодарон проявляют потенциал *in vitro* по ингибированию CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP 2C8. Амиодарон и дезэтиламиодарон также обладают потенциалом ингибирования некоторых транспортеров, таких как P-gr, а также транспортера органических катионов (OCT2) (одно из проведенных исследований показало увеличение концентрации креатинина на 1,1 % (субстрат OCT 2). Данные исследований *in vivo* описывают взаимодействие амиодарона с субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gr.

5.2.4. Элиминация

Выведение амиодарона после внутривенной инъекции оказалась биэкспоненциальным с фазой распределения, длящейся около 4 часов. Амиодарона гидрохлорид имеет длительный период полувыведения, который составляет от 20 до 100 дней. Основной путь выведения – через печень с желчью; 10 % вещества выводится почками. Из-за низкой почечной элиминации амиодарон можно вводить пациентам с почечной недостаточностью без коррекции дозы.

5.3 Данные доклинической безопасности

Согласно результатам проводившегося в течение 2 лет на крысах исследования канцерогенности амиодарон вызывал увеличение фолликулярных опухолей щитовидной железы (аденомы и/или карциномы) у обоих полов при клинически значимом воздействии. Поскольку результаты мутагенности были отрицательными, для этого типа индукции опухоли предлагается использовать эпигенетический, а не генотоксический механизм. У мышей карциномы не наблюдались. Однако наблюдалась дозозависимая фолликулярная гиперплазия щитовидной железы. Такого рода воздействие на щитовидную железу у крыс и мы-

шей, скорее всего, обусловлено влиянием амиодарона на синтез и/или высвобождение гормонов щитовидной железы. Значимость результатов данных исследований для человека невелика.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ:

- натрия ацетат тригидрат,
- кислота уксусная ледяная,
- полисорбат 80,
- бензиловый спирт,
- вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

При использовании материала или медицинского оборудования из ПВХ, пластифицированного с помощью 2-диэтилгексилфталата (ДЭГФ) в присутствии амиодарона, концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения 50 мг/мл может высвобождаться ДЭГФ. Для минимального воздействия ДЭГФ рекомендуется проводить окончательное разбавление раствора перед вливанием в оборудование, не содержащем ДЭГФ.

Лекарственный препарат амиодарон, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 50 мг/мл, несовместим с изотоническим раствором натрия хлорида (наблюдается опалесценция).

Лекарственный препарат амиодарон, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 50 мг/мл, совместим с раствором глюкозы для инфузий 5%, при использовании последнего в качестве растворителя для приготовления раствора для инфузий.

Растворы, содержащие менее 300 мг амиодарона (двух ампул препарата амиодарон) в 500 мл 5% раствор глюкозы для внутривенного введения (раствор в концентрации менее 0,6 мг/мл), нестабильны.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

Результаты исследований показали отсутствие каких-либо визуальных признаков несовместимости и подтвердили стабильность по прошествии 2 и 24 часов хранения для растворов, приготовленных с использованием в качестве растворителя 5% раствора глюкозы в соотношении, рекомендованном ОХЛП.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

ЛП-№001284-РГ-ВУ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 16.09.2024 № 19735

УТВЕРЖДЕНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света, при температуре от 15 °С до 25 °С.

После вскрытия лекарственный препарат хранить в плотно закрытой упаковке.

Амиодарон, разведенный 5% раствором глюкозы, хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 °С до 25 °С. Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в пункте 6.6.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Прозрачная жидкость с желтоватым или зеленоватым оттенком.

По 3 мл в стеклянные бесцветные ампулы вместимостью 5 мл.

10 ампул вместе с ножом или скарификатором для вскрытия ампул и листком-вкладышем помещают в коробку из картона (№ 10). Коробку оклеивают этикеткой-бандеролью.

10 ампул вместе с ножом или скарификатором для вскрытия ампул и листком-вкладышем помещают в пачку из картона с одним или двумя картонными вкладышами для фиксации ампул (№ 10).

В случае использования ампул с кольцом излома или с насечкой и точкой излома, вложение ножа или скарификатора для вскрытия ампул не предусматривается.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Амиодарон несовместим с физиологическим раствором и должен вводиться исключительно в 5 % растворе глюкозы. Амиодарон, разведенный 5 % раствором глюкозы до концентрации менее 0,6 мг/мл, нестабилен.

Только для однократного использования.

Выбросьте неиспользованный раствор сразу после первого использования.

Разведение следует производить в асептических условиях. Перед использованием стерильный концентрат следует визуально проверить на прозрачность, наличие твердых частиц, изменение цвета и целостность контейнера. Раствор следует использовать только в том случае, если он прозрачный, без частиц, а контейнер не поврежден.

Непосредственно перед внутривенным введением амиодарон следует развести в соответствии с инструкцией рекомендуемой инфузионной жидкостью, 5% раствором глюкозы для внутривенного введения. Содержимое одной ампулы стерильного концентрата, разбавить, как рекомендовано, в 250 мл 5% раствора глюкозы. Внутривенное введение содержит 0,6 мг/мл амиодарона.

Растворы, содержащие менее 300 мг амиодарона (две ампулы) в 500 мл 5 % раствора глюкозы для внутривенного введения, нестабильны и не должны использоваться. Также следует подчеркнуть, что никакие другие соединения нельзя смешивать с инфузионным раствором амиодарона.

Амиодарон следует вводить исключительно в виде внутривенной инфузии в 5% растворе глюкозы.

Амиодарон нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одном шприце.

Расчетную дозу см. в разделе 4.2 ОХЛП.

Любой неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, 222518 Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 (177) 735612, 744280.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№-001284-РГ-VY

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Республика Беларусь – 30 октября 2006 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

Республика Беларусь – 07 сентября 2016 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

— . — . —

Общая характеристика лекарственного препарата **АМИОДАРОН, 50 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения** доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by и (или) на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://portal.eaeunion.org/ru-ru/public/main.aspx>.