

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: амиодарон.

1 мл концентрата содержит 50 мг амиодарона гидрохлорида.

Каждая ампула (3 мл) содержит 150 мг амиодарона гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Прозрачный с желтоватым оттенком раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Амиодарон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Купирование приступов пароксизмальной тахикардии:
 - приступов желудочковой пароксизмальной тахикардии;
 - приступов наджелудочковой пароксизмальной тахикардии с высокой частотой сокращений желудочков, в особенности на фоне синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта.
- Купирование приступов пароксизмальной и постоянной формы мерцательной аритмии (фибрилляция предсердий) и трепетания предсердий.
- Кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Амиодарон (концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения) предназначен для применения в тех случаях, когда требуется быстрое достижение антиаритмического эффекта или невозможно его назначение внутрь.

За исключением неотложных клинических ситуаций препарат должен применяться только в стационаре в блоке интенсивной терапии под постоянным контролем

электрокардиограммы (ЭКГ) и артериального давления (АД)!

Режим дозирования

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 Амиодарон, 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 Амиодарон 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 Амиодарон, он должен вводиться в виде инфузии.

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

Внутривенное струйное введение

Рекомендуется применение центрального венозного катетера, в случае его отсутствия препарат Амиодарон 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 Амиодарон 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!

Способ применения

Внутривенное введение.

Препарат применяется только в разведенном виде.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. 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 гипотензии, тяжелой дыхательной недостаточности (возможно утяжеление этих состояний).

- Гиперчувствительность к йоду, амиодарону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Синдром слабости синусового узла (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), за исключением случаев применения искусственного водителя ритма (опасность «остановки» синусового узла).
- АВ блокада II–III степени в отсутствии постоянного искусственного водителя ритма.
- Нарушения внутрижелудочковой проводимости (двух- и трехпучковые блокады) в отсутствии постоянного искусственного водителя ритма (кардиостимулятора). При таких нарушениях проводимости применение препарата Амиодарон внутривенно возможно только в специализированных отделениях под прикрытием временного водителя ритма (кардиостимулятора).
- Одновременное применение с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая полиморфную желудочковую тахикардию по типу «пируэт» (см. раздел 4.5.):

- антиаритмические препараты: IA класса (хинин, гидрохинин, дизопирамид, прокаинамид); антиаритмические препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат); соталол; бепридил;
- другие (не антиаритмические) препараты, такие как винкамин, некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циаемеазин, 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; противомаларийные 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 4.6.).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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), АВ блокада I степени.

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 препарата Амиодарон 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 артериального давления).

Для того чтобы избежать возникновения реакций в месте введения (см. раздел 4.8.), препарат Амиодарон рекомендуется вводить через центральный 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 Амиодарон можно вводить в крупную периферическую вену с максимальным кровотоком. При необходимости продолжения лечения препаратом Амиодарон после кардиореанимации препарат Амиодарон следует вводить внутривенно капельно через центральный венозный катетер под постоянным контролем артериального давления и ЭКГ.

Препарат 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 препарат Амиодарон (см. раздел 4.2.).

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 Амиодарон 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 4.5., 4.8.). Несмотря на способность препарата Амиодарон увеличивать продолжительность интервала QT, он показал низкую активность в отношении провоцирования полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Выраженная брадикардия

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 препаратом Амиодарон не рекомендуется. Если нельзя избежать одновременного применения этих препаратов с препаратом Амиодарон, 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 препарата Амиодарон в течение последних нескольких месяцев до начала лечения софосбувиrom в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия.

Пациенты, принимающие вышеуказанные лекарственные препараты против вирусного гепатита С в сочетании с препаратом Амиодарон, 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 Амиодарон. При подозрении 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 препарата Амиодарон, 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 4.8.).

Нарушение со стороны печени

Рекомендуется тщательный мониторинг функциональных «печеночных» тестов (контроль активности «печеночных» трансаминаз) перед началом применения препарата Амиодарон и регулярно во время лечения препаратом. В течение первых 24 часов после внутривенного

введения препарата Амиодарон 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 три раза превышающем верхнюю границу нормы, дозу препарата Амиодарон 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 пять раз превышающее верхнюю границу нормы) и обратимыми после отмены препарата, однако сообщалось о случаях смертельного исхода.

Тяжелые буллезные реакции

Лечение препаратом Амиодарон 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 Амиодарон 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 Амиодарон.

Общая и местная анестезия

Перед хирургическим вмешательством врача-анестезиолога следует поставить в известность о том, что пациенту вводился препарат Амиодарон. Лечение препаратом Амиодарон 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

Препарат 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 Амиодарон на прием препарата 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 тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови (с помощью сверхчувствительного анализа на ТТГ).

Препарат Амиодарон содержит в своем составе йод и поэтому может нарушать поглощение радиоактивного йода, что может исказить результаты радиоизотопного исследования щитовидной железы, однако его применение не влияет на достоверность определения Т₃, Т₄ и ТТГ в плазме крови.

Применение перед трансплантацией

По данным ретроспективных исследований, применение амиодарона пациентами перед трансплантацией сердца было связано с повышенным риском первичной дисфункции трансплантата (ПДТ).

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 (см. раздел 4.8.). Тяжелая форма ПДТ может быть необратимой. Пациентам, находящимся в листе ожидания трансплантации сердца, следует как можно раньше рассмотреть возможность применения альтернативного антиаритмического препарата.

Вспомогательные вещества

При максимальной суточной дозе амиодарона, равной 1200 мг/сут (8 ампул), количество бензилового спирта составляет 480 мг. Препарат противопоказан недоношенным и новорожденным, так как может вызывать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.

Дети

У детей безопасность и эффективность препарата Амиодарон не изучалась. В ампулах препарата Амиодарон 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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, поскольку увеличивается риск развития потенциальной летальной полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

К ним относятся:

- антиаритмические препараты: IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид), соталол, бепридил;
- другие (не антиаритмические) препараты, такие как: винкамин; некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циаемеазин, 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; противомаларийные 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 этими препаратами должен основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (повышение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»); при использовании таких комбинаций необходимо постоянно контролировать ЭКГ пациентов (для выявления удлинения интервала QT), содержание калия и магния в крови.

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

Лекарственные средства, урежающие частоту сердечных сокращений (ЧСС) или вызывающие нарушения автоматизма или проводимости

Одновременный прием этих препаратов с амиодароном не рекомендуется. Бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, урежающие ЧСС (верапамил, дилтиазем), могут привести к развитию чрезмерной брадикардии и вызвать нарушения проводимости.

Лекарственные средства, способные вызывать гипокалиемию

Нерекомендуемые комбинации:

- со слабительными средствами, 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 препаратами);
- с системными кортикостероидами (глюкокортикостероидами, минералокортикостероидами) и тетракозактидом;
- с амфотерицином В (внутривенное введение).

Необходимо предотвращать развитие гипокалиемии, а в случае ее возникновения, восстанавливать до нормальных значений содержание 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, на фоне проведения общей анестезии: брадикардия (резистентная к введению атропина), артериальная гипотензия, нарушение внутрисердечной 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 связывают с взаимодействием с высокими концентрациями кислорода).

Лекарственные средства, урежающие сердечный ритм (клонидин, гуанфацин, ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин, такрин, амбенония хлорид, пиридоистигмина 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, что может увеличивать время системной экспозиции 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, приведет 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 применять 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 его с амиодароном возможно увеличение риска развития кровотечения. Следует чаще (как во время лечения амиодароном, так и после прекращения его приема) контролировать протромбиновое время (путем определения показателя Международного нормализованного отношения (МНО)) и, при необходимости, проводить коррекцию режима дозирования.

Фенитоин

При сочетании его 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 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), силденафил (риск увеличения его побочных эффектов), мидазолам (риск развития психомоторных эффектов), триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента 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

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 могут ингибировать метаболизм амиодарона и увеличивать его концентрацию в крови и, соответственно, усиливать его фармакодинамические действия (в том числе, обуславливающие развитие побочных эффектов).

Рекомендовано избегать одновременного назначения амиодарона и ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных средств, таких как циметидин и ингибиторы ВИЧ-протеазы (в т. ч. индинавир). 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 можно ожидать снижение плазменной концентрации амиодарона и уменьшение его эффекта (клинические данные отсутствуют).

Другие лекарственные взаимодействия с амиодароном

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 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 новорожденных 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).

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 Амиодарон желательно воздержаться от подобной деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определена в соответствии с классификацией: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – нейтропения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактический шок; частота неизвестна – ангионевротический отек (отек Квинке).

Эндокринные нарушения: очень редко – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ); частота неизвестна – гипертиреоз.

Психические нарушения: 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.

Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия, обычно умеренная; 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; частота неизвестна – полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. разделы 4.4., 4.5.).

Нарушения со стороны сосудов: часто – снижение артериального давления, обычно умеренное и преходящее; очень редко – «приливы» крови к кожным покровам, сопровождающиеся чувством жара. При передозировке или слишком быстром введении препарата наблюдались случаи выраженного снижения артериального давления или коллапса.

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 с летальным исходом (см. разделы 4.4., 4.5.), бронхоспазм и/или апноэ у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой.

Желудочно-кишечные нарушения: 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 4.4.).

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 мышечной, скелетной и соединительной ткани: частота неизвестна

– боли в поясничном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: частота неизвестна – снижение либидо.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – реакции в месте введения, такие как боль, эритема, отек, некроз, экстравазация, инфильтрация, воспаление, уплотнение, тромбоз, флебит, целлюлит, инфекция, изменения пигментации кожи.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: частота неизвестна – первичная дисфункция трансплантата после трансплантации сердца (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных 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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Информации по передозировке амиодарона (концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения) нет.

Симптомы

Описано несколько случаев острой передозировки амиодарона, принимаемого внутрь, проявлявшейся синусовой брадикардией, полиморфной желудочковой тахикардией по типу «пируэт», остановкой сердца, нарушениями кровообращения и функции печени, выраженным снижением артериального давления.

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C01BD01

Механизм действия

Амиодарон относится к III классу антиаритмических средств (класс ингибиторов реполяризации) и обладает уникальным механизмом антиаритмического действия: 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-адреноблолирующим действием.

Фармакодинамические эффекты

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

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

Антиаритмические свойства обусловлены:

- увеличением 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);
- снижением автоматизма синусового узла, приводящее к уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- неконкурентной блокадой альфа- и бета-адренергических рецепторов;
- замедлением внутрисердечной (синатриальной, предсердной и атриовентрикулярной – AV) проводимости. Это действие более выражено при тахикардии. Существенного влияния на внутрижелудочковую проводимость амиодарон не оказывает;
- увеличением длительности рефрактерного периода и уменьшением возбудимости миокардиоцитов предсердий и желудочков, а также увеличением продолжительности рефрактерного периода AV узла;

- замедлением скорости проведения и увеличением 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 сократимости миокарда;
- 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Концентрация в крови парентерально введенного амиодарона очень быстро снижается в связи с интенсивным распределением препарата. Амиодарон имеет большой объем распределения и может накапливаться почти во всех тканях, а также в печени, легких, селезенке и роговице.

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

Биотрансформация

Амиодарон метаболизируется в печени с участием 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 (Р-гликопротеин-Р-гр) и переносчик органических катионов (ПОК2). *In vivo* наблюдалось взаимодействие амиодарона с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и Р-гр.

Элиминация

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Полисорбат 80 (Твин 80)

Бензиловый спирт

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл в ампулы из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса.

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

По 1, 2 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

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

Нельзя добавлять в инфузионный раствор другие препараты!

При внутривенном струйном инъекционном введении нельзя смешивать в одном шприце с другими препаратами!

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 Амиодарон 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 4.4.).

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Фармпотребсоюз»

142279, Московская область, г. Серпухов, п. Оболенск, ш. Оболенское, стр. 1.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, эт. 1, пом. 14А

Тел.: +7 (909) 906 28 04

Адрес электронной почты: r.farmakonadzor@yandex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003225)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

20.09.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Амиодарон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.