

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амиодарон, 200 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: амиодарон.

Каждая таблетка содержит 200 мг амиодарона (в виде гидрохлорида).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета, с риской и фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амиодарон показан к применению у взрослых от 18 лет.

Профилактика рецидивов

- Угрожающих жизни желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков (лечение должно быть начато в стационаре при тщательном кардиомониторном контроле).
- Наджелудочковых пароксизмальных тахикардий:
 - документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов с органическими заболеваниями сердца;
 - документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов без органических заболеваний сердца, когда антиаритмические препараты других классов не эффективны или имеются противопоказания к их применению;
 - документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.
- Фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) и трепетания предсердий.

Профилактика внезапной аритмической смерти у пациентов группы высокого риска

- Пациенты после недавно перенесенного инфаркта миокарда, имеющие более 10 желудочковых экстрасистол в 1 час, клинические проявления хронической сердечной недостаточности и сниженную фракцию выброса левого желудочка (менее 40 %).

Амиодарон может применяться при лечении нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или нарушениями функции левого желудочка.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат следует принимать только по назначению врача.

Режим дозирования

Нагрузочная («насыщающая») доза: могут быть применены различные схемы насыщения.

В стационаре: начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет 600–800 мг в сутки (до максимальной дозы 1200 мг в сутки), до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 5–8 дней).

Амбулаторно: начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет 600–800 мг в сутки до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 10–14 дней).

Поддерживающая доза: может варьировать у разных пациентов от 100 до 400 мг в сутки.

Следует применять минимальную эффективную дозу в соответствии с индивидуальным терапевтическим эффектом.

Так как амиодарон имеет очень большой период полувыведения, его можно принимать через день или делать перерывы в его приеме 2 дня в неделю.

Средняя терапевтическая разовая доза – 200 мг.

Средняя терапевтическая суточная доза – 400 мг.

Максимальная разовая доза – 400 мг.

Максимальная суточная доза – 1200 мг.

Снижение дозы/Отмена препарата

Побочные эффекты препарата медленно исчезают по мере снижения концентрации амиодарона в тканях. После отмены препарата остаточный, связанный с тканью, амиодарон может оказывать защитное антиаритмическое действие в течение одного месяца. Однако, следует учитывать вероятность развития аритмии в этот период.

Особые группы пациентов

Амиодарон сильно связывается с белками плазмы крови и имеет длительный период полувыведения (см. подраздел 5.2). У пациентов с жизнеугрожающими аритмиями из-за длительного периода полувыведения пропуск дозы не оказывает существенного влияния на общий терапевтический эффект. Следует применять минимальные эффективные дозы, а пациента регулярно контролировать для выявления клинической симптоматики избыточной дозы амиодарона. При необходимости терапия может быть скорректирована.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов следует применять минимальную эффективную дозу из-за риска развития выраженной брадикардии и нарушений проводимости (см. раздел 4.4). Особое внимание следует уделить мониторингу функции щитовидной железы.

Дети

Безопасность и эффективность амиодарона у детей не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 4.3).

Способ применения

Таблетки принимают внутрь до приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к йоду, амиодарону и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- синдром слабости синусового узла, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада при отсутствии у пациента установленного электрокардиостимулятора (риск «остановки» синусового узла);
- атриовентрикулярная блокада II–III степени, при отсутствии у пациента установленного электрокардиостимулятора;
- гипокалиемия, гипомагниемия;
- сочетание с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.5):
 - антиаритмические препараты: IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);
 - антиаритмические препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат); дронедазон; соталол;
 - другие (не антиаритмические) препараты, такие как *нейролептики: фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; *антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (циталопрам, эсциталопрам); *антибактериальные средства: фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, цiproфлоксацин); *макролидные антибиотики* (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол; *противогрибковые средства: азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол); *противомаларийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин); *противопаразитарные 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;
- дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз);
- интерстициальная болезнь легких;
- беременность (за исключением особых случаев, см. раздел 4.6);
- 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

Препарат следует применять с осторожностью при следующих состояниях:

При декомпенсированной или тяжелой хронической сердечной недостаточности (III–IV функциональный класс по классификации NYHA); при атриовентрикулярной блокаде I степени; у пациентов пожилого возраста; у пациентов с электрокардиостимулятором/имплантированным кардиовертером-дефибриллятором; при одновременном применении с препаратами, способными удлинять интервал QT; при одновременном применении с софосбувиром в монотерапии или в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита C (такими как даклатасвир, симепревивир, ледипасвир); при нарушениях функции щитовидной железы в анамнезе; при нарушениях функции печени; при бронхиальной астме; при тяжелой

дыхательной недостаточности; у пациентов пожилого возраста; у пациентов с электрокардиостимулятором/имплантированным кардиовертером-дефибриллятором.

Особые указания

Нежелательные реакции

Амиодарон может вызывать тяжелые нежелательные реакции со стороны сердца, щитовидной железы, глаз, легких, печени, кожи и периферической нервной системы. Поскольку эти нежелательные реакции могут быть отсроченными, пациенты, длительное время принимающие амиодарон, должны находиться под тщательным наблюдением на протяжении всего периода лечения, а также в течение нескольких месяцев после его прекращения. Побочные эффекты амиодарона обычно являются дозозависимыми, поэтому для минимизации возможности их возникновения следует применять минимальные эффективные дозы.

Нарушения со стороны сердца

Перед началом приема препарата Амиодарон рекомендуется провести электрокардиографическое исследование (ЭКГ) и определить содержание калия в сыворотке крови. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения препарата Амиодарон.

Фармакологическое действие амиодарона вызывает изменения ЭКГ: удлинение интервала QT, QT_c (корригированного), связанное с удлинением периода реполяризации желудочков сердца, с возможным появлением волн U. Однако эти изменения не являются проявлением токсического действия амиодарона. Допустимо увеличение интервала QT_c не более 450 мс или не более чем на 25 % от первоначальной величины.

Применение амиодарона в высоких дозах может привести к развитию выраженной брадикардии и нарушениям проводимости сердца с появлением идиовентрикулярного сердечного ритма, особенно у пациентов пожилого возраста и при одновременном применении сердечных гликозидов. В таких случаях применение препарата должно быть прекращено. При необходимости могут быть назначены бета-адреномиметики или глюкагон. С учетом длительного периода полувыведения амиодарона, следует рассмотреть возможность установки временного электрокардиостимулятора.

Амиодарон может применяться у пациентов с латентной или манифестной хронической сердечной недостаточностью. При этом следует с осторожностью применять препарат при декомпенсированной или тяжелой хронической сердечной недостаточности (III–IV функциональный класс по классификации NYHA), т.к. амиодарон в отдельных случаях может приводить к ее утяжелению.

У пациентов пожилого возраста повышен риск развития выраженной брадикардии при применении амиодарона.

При возникновении атриовентрикулярной блокады I степени следует усилить наблюдение за состоянием пациента. В случае развития атриовентрикулярной блокады II и III степени, синоатриальной блокады или двухпучковой/трехпучковой внутрижелудочковой блокады, лечение амиодароном должно быть прекращено.

Сообщалось о возникновении новых нарушений ритма или утяжелении уже имеющихся нарушений ритма, иногда с летальным исходом. Очень важно, хотя и сложно, проводить дифференциальный диагноз между недостаточной антиаритмической эффективностью препарата и его аритмогенным действием (вне зависимости от того, сочетается оно или нет с усугублением тяжести заболевания сердца).

При применении амиодарона об аритмогенном действии сообщалось значительно реже, чем при применении других антиаритмических препаратов. 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. Несмотря на способность амиодарона увеличивать продолжительность интервала QT, он обладает низким потенциалом в отношении провоцирования полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Пациенты с электрокардиостимулятором/имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

У пациентов, длительно получавших антиаритмические лекарственные средства, сообщалось о случаях увеличения частоты дефибрилляции желудочков и/или увеличения порога срабатывания электрокардиостимулятора или имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Амиодарон может повышать порог кардиостимуляции у пациентов с электрокардиостимулятором, а также порог дефибрилляции у пациентов с ИКД. В связи с этим, для обеспечения адекватного функционирования указанных имплантируемых устройств у пациентов, получающих терапию препаратом Амиодарон, рекомендуется регулярно контролировать параметры кардиостимуляции/дефибрилляции.

Выраженная брадикардия при одновременном применении амиодарона с противовирусными препаратами

При применении амиодарона в комбинации с софосбувиром в монотерапии или в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С такими как даклатасвир, симепревивер, 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 в сочетании 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.

Нарушения со стороны щитовидной железы

Амиодарон может вызвать развитие как гипотиреоза (снижение функции щитовидной железы), так и гипертиреоза (повышение функции щитовидной железы), особенно у пациентов с наличием заболеваний щитовидной железы в анамнезе.

Поскольку амиодарон содержит йод, его прием может нарушать поглощение радиоактивного йода и исказить результаты радиоизотопного исследования щитовидной железы. Однако, прием препарата не влияет на достоверность определения концентрации свободного трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄) и тиреотропного гормона (ТТГ) (с помощью ультрачувствительного анализа) в сыворотке крови.

Перед применением амиодарона у всех пациентов следует провести клиническое и

лабораторное обследование (определение концентрации ТТГ в сыворотке крови, с помощью ультрачувствительного анализа) для выявления нарушений функции щитовидной железы.

Следует регулярно (с интервалом в 6 месяцев) обследовать пациента во время лечения амиодароном и в течение нескольких месяцев после его прекращения с целью выявления клинических или лабораторных признаков изменения функции щитовидной железы. Особенно тщательное наблюдение необходимо при применении препарата у пациентов пожилого возраста и у пациентов с наличием в анамнезе заболеваний щитовидной железы. При подозрении на нарушение функции щитовидной железы необходимо провести определение концентрации ТТГ в сыворотке крови (с помощью ультрачувствительного анализа).

Амиодарон ингибирует периферическое превращение тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3) и может вызвать изолированные биохимические изменения (увеличение концентрации свободного T_4 в сыворотке крови, при незначительно сниженной или даже нормальной концентрации свободного T_3 в сыворотке крови) у клинически эутиреоидных пациентов, что не является причиной для отмены препарата Амиодарон.

Гипотиреоз

Развитие гипотиреоза можно заподозрить при появлении следующих клинических признаков: увеличение массы тела, непереносимость холода, снижение активности, выраженная брадикардия. Диагноз подтверждается повышением концентрации ТТГ в сыворотке крови, определенного с помощью ультрачувствительного анализа. Нормализация функции щитовидной железы обычно наблюдается в течение 1–3 месяцев после прекращения лечения. В ситуациях, связанных с опасностью для жизни (например, при применении препарата для профилактики угрожающих жизни желудочковых аритмий), лечение препаратом Амиодарон может быть продолжено с одновременным дополнительным применением препаратов левотироксина под контролем концентрации ТТГ в сыворотке крови.

Гипертиреоз

Во время приема препарата Амиодарон или в течение нескольких месяцев после его прекращения возможно развитие гипертиреоза. Следует обращать особое внимание на такие симптомы, как снижение массы тела, астения, беспокойство, эмоциональная лабильность, учащенное сердцебиение, возникновение или учащение нарушений ритма и/или приступов стенокардии, возникновение или утяжеление хронической сердечной недостаточности. Диагноз подтверждается выявлением снижения концентрации ТТГ в сыворотке крови, определяемого с помощью ультрачувствительного анализа. В этом случае прием препарата Амиодарон должен быть прекращен. Восстановление обычно происходит в течение нескольких месяцев после отмены лечения; сначала наблюдается исчезновение клинических проявлений, а затем происходит нормализация лабораторных показателей функции щитовидной железы. Тяжелые случаи амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, которые иногда могут приводить к летальному исходу (как из-за самого тиреотоксикоза, так и в связи с опасным дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой), требуют неотложного лечения. Лечение должно подбираться в каждом конкретном случае индивидуально: анти тиреоидные препараты (которые могут быть не всегда эффективны), глюкокортикостероиды, бета-адреноблокаторы.

Нарушения со стороны органа зрения

Амиодарон может вызывать развитие нейропатии/неврита зрительного нерва. При появлении нечеткости зрения или при снижении остроты зрения необходимо срочно провести полное офтальмологическое обследование, включая осмотр глазного дна (фундоскопию). В случае выявления нейропатии и/или неврита зрительного нерва препарат Амиодарон необходимо отменить из-за опасности их прогрессирования вплоть до развития слепоты. Вне зависимости от наличия или отсутствия нарушений со стороны органа зрения, при длительном применении

препарата Амиодарон рекомендуется ежегодное офтальмологическое обследование.

Нарушения со стороны легких

При применении амиодарона отмечались поражения легких (интерстициальный/альвеолярный пневмонит или фиброз, плеврит, облитерирующий бронхиолит с организующимся пневмонитом), иногда с летальным исходом. Проявлениями легочной токсичности являются одышка (которая может быть выраженной и не соответствовать тяжести поражения сердечно-сосудистой системы), непродуктивный сухой кашель, ухудшение общего состояния (повышенная утомляемость, снижение массы тела, лихорадка). Симптомы, как правило, вначале выражены незначительно, однако быстро прогрессируют. В большинстве случаев поражения легких развиваются при длительном применении амиодарона, но в отдельных случаях они могут возникать спустя короткое время (от нескольких дней до нескольких недель) после начала лечения.

Перед применением амиодарона у всех пациентов рекомендуется провести тщательное клиническое обследование; в ряде случаев целесообразно выполнение рентгенографии органов грудной клетки. При подозрении на развитие интерстициального пневмонита следует провести рентгенологическое исследование легких и исследование функции внешнего дыхания.

Рентгенологические проявления в начальной стадии интерстициального пневмонита бывает сложно отличить от застойных явлений, вызванных левожелудочковой сердечной недостаточностью. При необходимости следует провести дополнительное обследование (например, определение давления «заклинивания» легочной артерии при помощи катетера Свана-Ганца), а также исключить иные возможные причины появления одышки и прочих симптомов (инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, тромбоэмболия легочной артерии, злокачественные новообразования и др.).

Интерстициальный пневмонит обычно является обратимым при ранней отмене амиодарона в сочетании с терапией глюкокортикостероидами или без нее. Клинические симптомы обычно разрешаются в течение 3–4 недель. Улучшение рентгенологической картины и функции легких происходит более медленно (в течение нескольких месяцев). В некоторых случаях, несмотря на отмену амиодарона, поражение легких остается необратимым.

У отдельных пациентов после разрешения интерстициального пневмонита возобновление терапии амиодароном в более низких дозах не приводило к повторному развитию легочной токсичности.

Вне зависимости от наличия или отсутствия во время лечения препаратом Амиодарон симптоматики поражения легких, рекомендуется каждые 6 месяцев проводить рентгенологическое исследование легких и функциональные легочные пробы.

У пациентов, принимавших 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.

Нарушения со стороны печени

При применении амиодарона наблюдались различные заболевания печени (в т.ч. желтуха, гепатит, цирроз печени и печеночная недостаточность). Тяжелые поражения печени с летальным исходом наблюдались, в основном, при длительном применении амиодарона, но в редких случаях они могут развиваться спустя короткое время после начала лечения (особенно при внутривенном введении препарата). Рекомендуется оценить активность «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) и другие показатели функции печени перед началом приема амиодарона, а также регулярный мониторинг функциональных «печеночных» тестов

(контроль активности «печеночных» трансаминаз) во время лечения и в течение 6 месяцев после его прекращения.

Если активность «печеночных» трансаминаз в 3 раза и более превышает верхнюю границу нормы (ВГН), следует уменьшить дозу амиодарона или прекратить прием препарата.

В начале терапии может отмечаться изолированное повышение активности «печеночных» трансаминаз от 1,5 до 3 раз выше ВГН. В таких случаях показатели функциональных «печеночных» тестов могут вернуться к нормальным значениям после уменьшения дозы амиодарона.

В случае развития острого поражения печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз и/или желтуха) применение препарата должно быть прекращено.

При применении амиодарона в течение более чем 6 месяцев описано развитие хронического поражения печени, которое может проявляться минимально выраженными клиническими признаками (гепатомегалия) и изменениями лабораторных показателей (повышение активности «печеночных» трансаминаз от 1,5 до < 5 раз выше ВГН). При гистологическом исследовании биоптатов печени обнаруживаются изменения, сходные с алкогольным гепатитом, или признаки цирроза. В таких случаях необходим регулярный мониторинг функциональных «печеночных» тестов. Обычно указанные клинические и лабораторные изменения являются обратимыми и регрессируют после отмены амиодарона, однако сообщалось о случаях прогрессирования поражения печени с летальным исходом.

В связи с потенциальным риском гепатотоксичности, препарат Амиодарон следует с особой осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени. Во время лечения рекомендуется исключить (или, по меньшей мере, ограничить) прием алкоголя.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

При применении амиодарона отмечались такие угрожающие жизни или даже смертельные кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Следует немедленно прекратить лечение препаратом Амиодарон при появлении прогрессирующей кожной сыпи, часто с образованием пузырей, или повреждений слизистых оболочек. Амиодарон достаточно часто вызывает фотосенсибилизацию. Пациентов следует предупредить о том, чтобы они во время лечения избегали воздействия прямых солнечных лучей или принимали защитные меры (например, применение солнцезащитного крема, ношение соответствующей одежды).

Нейромышечные нарушения

Препарат Амиодарон может вызывать периферическую сенсорно-моторную нейропатию и/или миопатию. Восстановление обычно происходит в течение нескольких месяцев после отмены препарата Амиодарон, но может быть иногда неполным.

Лекарственное взаимодействие

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

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

По данным ретроспективных исследований, применение амиодарона пациентами перед трансплантацией сердца было связано с повышенным риском ПДТ.

ПДТ представляет собой жизнеугрожающее осложнение при трансплантации сердца, проявляющееся как дисфункция левого, правого или обоих желудочков, и развивающееся 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.

Общая и местная анестезия

Перед хирургическим вмешательством следует поставить в известность врача-анестезиолога о том, что пациент принимает препарат Амиодарон.

На фоне приема препарата Амиодарон возможно увеличение гемодинамических рисков, присущих местной или общей анестезии (в особенности это относится к урежению сердечного ритма, замедлению проводимости и снижению сократимости сердца).

Вспомогательные вещества

Препарат Амиодарон содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 лекарственные средства: 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, циаемемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид;
 - *антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (циталопрам, эсциталопрам);
 - *антибактериальные средства: фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, цiproфлоксацин); *макролидные антибиотики* (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
 - *противогрибковые средства: азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
 - *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
 - *противопроtoзойные 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).

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Совместный прием 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 развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт») (см. раздел 4.4); при применении таких комбинаций необходимо регулярно контролировать ЭКГ пациентов (для выявления удлинения интервала QT), а также содержание калия и магния в крови.

Нерекомендуемые комбинации

Лекарственные средства, способные вызвать гипокалиемию

- Со слабительными средствами, стимулирующими перистальтику кишечника, которые могут вызывать гипокалиемию, увеличивая риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременно с амиодароном следует применять слабительные средства 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) 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, урежающие сердечный ритм или вызывающие нарушения автоматизма или проводимости

Одновременное применение с препаратами, 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), пилокарпин)

Риск развития чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

Лекарственные средства для общей анестезии

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

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

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние амиодарона на другие лекарственные средства

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

Лекарственные средства, являющиеся субстратами Р-рр

Амиодарон является ингибитором Р-рр. Ожидается, что его совместный прием с лекарственными средствами, являющимися субстратами Р-рр, 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 дижиталисной интоксикации. Может потребоваться снижение дозы дигоксина.

- Дабигатран

Необходимо соблюдать 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 медицинскому 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 путем определения показателя МНО (международное нормализованное отношение) и проводить коррекцию доз не прямых антикоагулянтов, как во время лечения амиодароном, так и после прекращения его приема.

- Фенитоин

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

Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2D6

- Флекаинид

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

Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP3A4

При сочетании амиодарона, ингибитора изофермента CYP3A4, с этими лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4, возможно повышение их плазменных концентраций, что может приводить к увеличению их токсичности и/или усилению фармакодинамических эффектов, а также 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 изофермента CYP2D6 и CYP3A4

- Декстрометорфан

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

Клопидогрел

Клопидогрел является неактивным тиенопиримидиновым лекарственным средством, метаболизируется 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 CYP2C8 и CYP3A4

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

Рекомендовано избегать приема ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных средств, таких как циметидин и ингибиторы ВИЧ-протеазы (в том числе 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 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-ой 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 в период беременности, за исключением особых случаев, когда ожидаемая польза его применения у беременной женщины превышает риски для плода (при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма сердца).

Лактация

Амиодарон выделяется в грудное молоко в значительных количествах, поэтому препарат противопоказан к применению в период грудного вскармливания (препарат следует отменить или прекратить грудное вскармливание).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 препаратом Амиодарон желательно воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – гемолитическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения; *частота неизвестна* – нейтропения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – ангионевротический отек (отек Квинке), анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок.

Эндокринные нарушения: часто – гипотиреоз, гипертиреоз, иногда с летальным исходом; *очень редко* – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания: частота неизвестна – снижение аппетита.

Психические нарушения: частота неизвестна – состояние спутанности сознания/делирий, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – экстрапирамидный тремор, кошмарные сновидения, нарушения сна; *нечасто* – периферическая сенсорно-моторная нейропатия и/или миопатия, обычно обратимые после отмены препарата (см. раздел 4.4); *очень редко* – мозжечковая атаксия, доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга), головная боль; *частота неизвестна* – паркинсонизм, паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное восприятие запаха, объективно отсутствующего).

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – микроотложения в эпителии роговицы, состоящие из сложных липидов. Они обычно ограничены областью зрачка и исчезают после отмены препарата. Иногда они могут вызывать нарушения зрения в виде появления цветного ореола при ярком освещении или нечеткость зрения; *очень редко* – нейропатия/неврит зрительного нерва, которые могут прогрессировать до развития слепоты.

Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия, обычно умеренная и дозозависимая; *нечасто* – аритмогенное действие (возникновение новых нарушений ритма или утяжеление существующих нарушений ритма, в некоторых случаях с последующей остановкой сердца) (см. разделы 4.4, 4.5), нарушения проводимости (синоatriальная блокада, атриовентрикулярная блокада различных степеней тяжести); *очень редко* – выраженная брадикардия или остановка синусового узла у пациентов с дисфункцией синусового узла и/или пациентов пожилого возраста; *частота неизвестна* – полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. разделы 4.4, 4.5 подраздел «Фармакодинамическое взаимодействие»).

Нарушения со стороны сосудов: очень редко – васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – легочная токсичность (альвеолярный/интерстициальный пневмонит или фиброз, плеврит, облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией [криптогенной организующейся

пневмонией)], иногда с летальным исходом; *очень редко* – бронхоспазм у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, иногда с летальным исходом, обычно развивающийся непосредственно после хирургических вмешательств (возможное взаимодействие с высокой концентрацией кислорода) (см. разделы 4.4, 4.5); *частота неизвестна* – легочное кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота, дисгевзия (притупление или потеря вкусовых ощущений), обычно возникающие при приеме нагрузочной дозы и проходящие после снижения дозы; *частота неизвестна* – панкреатит/острый панкреатит, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – 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; *часто* – острое поражение печени с повышением активности трансаминаз и/или желтухой, включая развитие печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом (см. раздел 4.4); *очень редко* – хронические заболевания печени (псевдоалкогольный гепатит, цирроз), иногда с летальным исходом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – фотосенсибилизация; *часто* – в случае продолжительного применения препарата в высоких суточных дозах может наблюдаться сероватая или голубоватая пигментация кожи; после прекращения лечения эта пигментация медленно исчезает; *очень редко* – во время проведения лучевой терапии могут встречаться случаи эритемы; кожная сыпь, обычно неспецифичная, эксфолиативный дерматит, алопеция; *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, костной и соединительной ткани: частота неизвестна – волчаночноподобный синдром.

Нарушение со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – эпидидимит, импотенция; *частота неизвестна* – снижение либидо.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частота неизвестна – образование гранулем, включая гранулему костного мозга.

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур: частота неизвестна – первичная дисфункция трансплантата в течение 24 часов 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

Симптомы

При приеме внутрь очень больших доз описано несколько случаев синусовой брадикардии, остановки сердца, приступов желудочковой тахикардии, пароксизмальной полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» и поражения печени. Возможно замедление атриовентрикулярной проводимости, усиление уже имевшейся сердечной недостаточности.

Лечение

Если препарат принят недавно, показано промывание желудка, применение активированного угля. В остальных случаях проводят симптоматическую терапию: при брадикардии - бета-адреномиметики или установка электрокардиостимулятора; при полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» - в/в введение солей магния, кардиостимуляция.

Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются при гемодиализе. Специфического антидота нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C01BD01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

Кроме антиаритмического действия, амиодарон обладает антиангинальным, коронарорасширяющим, альфа- и бета-адреноблолирующим эффектами.

Антиаритмические свойства:

- увеличение продолжительности 3-й 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 (ЧСС);
- неконкурентная блокада альфа- и бета-адренергических рецепторов;
- замедление синоатриальной, предсердной и атриовентрикулярной (AV) проводимости, более выраженное при тахикардии;
- отсутствие изменений проводимости желудочков;
- увеличение рефрактерных периодов и уменьшение возбудимости миокарда предсердий и желудочков, а также увеличение рефрактерного периода AV узла;
- замедление проведения и увеличение продолжительности рефрактерного периода в

дополнительных пучках предсердно-желудочкового проведения.

Другие эффекты амиодарона:

- Отсутствие отрицательного инотропного действия при приеме внутрь;
- Снижение потребления кислорода миокардом за счет умеренного снижения периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и ЧСС;
- Увеличение коронарного кровотока за счет прямого воздействия на гладкую мускулатуру коронарных артерий;
- Поддержания сердечного выброса за счет снижения давления в аорте и снижения периферического сопротивления;
- Влияние на обмен тиреоидных гормонов: ингибирование превращения T_4 в T_3 (блокада тироксин-5-дейодиназы) и блокирование захвата этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, приводящее к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард.

Терапевтические эффекты наблюдаются в среднем через неделю после начала приема препарата (от нескольких дней до двух недель). После прекращения его приема амиодарон определяется в плазме крови на протяжении 9 месяцев. Следует принимать во внимание возможность сохранения фармакодинамического действия амиодарона в течение 10–30 дней после его отмены.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность после приема внутрь у разных пациентов колеблется от 30 % до 80 % (среднее значение около 50 %). После однократного приема внутрь амиодарона максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 3–7 ч. Однако терапевтическое действие обычно развивается через неделю после начала приема препарата (от нескольких дней до двух недель). Амиодарон является препаратом с медленным поступлением в ткани и высокой аффинностью к ним.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 95 % (62 % - с альбумином, 33,5 % - с бета-липопротеинами). Амиодарон имеет большой объем распределения. В течение первых дней лечения амиодарон накапливается почти во всех тканях, в особенности в жировой ткани и, кроме нее, в печени, легких, селезенке и роговице.

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 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 (Р-gr) и переносчик органических катионов (ПОК2). *In vivo* наблюдалось взаимодействие амиодарона с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и Р-gr.

Элиминация

Выведение амиодарона начинается через несколько дней, а достижение равновесия между поступлением и выведением амиодарона (достижение равновесного состояния) наступает спустя от одного до нескольких месяцев, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Основным путем выведения амиодарона является кишечник. Амиодарон и его

метаболиты не выводятся при помощи гемодиализа. Амiodарон обладает длительным периодом полувыведения с большой индивидуальной вариабельностью (поэтому при подборе дозы, например, ее увеличении или уменьшении, следует помнить, что необходим, по крайней мере, 1 месяц для стабилизации новой плазменной концентрации амiodарона). Выведение при приеме внутрь осуществляется в 2 фазы: начальный период полувыведения (первая фаза) – 4–21 ч, период полувыведения во 2-ой фазе – 25–110 дней. После продолжительного приема внутрь средний период полувыведения – 40 дней. После отмены препарата полное выведение амiodарона из организма может продолжаться в течение нескольких месяцев.

Каждая доза амiodарона (200 мг) содержит 75 мг йода. Часть йода высвобождается из препарата и обнаруживается в моче в виде йодида (6 мг за 24 ч при суточной дозе амiodарона 200 мг). Большая часть йода, остающаяся в составе препарата, выводится через кишечник после прохождения через печень, однако, при продолжительном приеме амiodарона, концентрации йода в крови могут достигать 60–80 % от концентраций амiodарона в крови.

Особенностями фармакокинетики препарата объясняется применение «нагрузочных» доз, которое направлено на быстрое накопление амiodарона в тканях, при котором проявляется его терапевтическое действие.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В связи с незначительностью выведения препарата почками у пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы амiodарона.

5.3. Данные доклинической безопасности

В двухлетнем исследовании по канцерогенности у крыс, амiodарон вызывал увеличение фолликулярных опухолей щитовидной железы (аденомы и аденокарциномы) у животных обоих полов при применении в соответствующих клиническому применению дозах. Так как данные по мутагенности были отрицательными для индукции развития опухолей этого типа, то предполагается, что механизм их развития скорее является эпигенным, чем генотоксическим. У мышей карцином не наблюдалось, но наблюдалось развитие дозозависимой фолликулярной гиперплазии щитовидной железы. Эти эффекты на щитовидную железу у крыс и мышей являются более вероятными вследствие эффектов амiodарона на синтез/или высвобождение гормонов щитовидной железы. Релевантность этих данных для человека считается низкой.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат (сахар молочный)
Крахмал кукурузный
Повидон-K25
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 3, 6, 10, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 3, 6, 10, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В случае производства на производственной площадке ООО «Озон»:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

В случае производства на производственной площадке ООО «Озон Фарм»:

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

ЛП-№(000147)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Амиодарон доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.