

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амиодарон, 200 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: амиодарона гидрохлорид.

Одна таблетка содержит 200 мг амиодарона гидрохлорида.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

Риска на таблетке предназначена для деления на две равные по дозировке половины.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение следует начинать и контролировать только в условиях стационара или под наблюдением специалиста. Препарат Амиодарон показан для лечения тяжелых нарушений ритма и только в том случае, если другие методы лечения не эффективны или не могут быть использованы.

- Тахикардии, связанные с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.
- Трепетание предсердий и мерцательная аритмия при невозможности применения других препаратов.
- Пароксизмальные тахикардии всех видов, в том числе наджелудочковые, узловые и желудочковые тахикардии, фибрилляция желудочков при невозможности применения других препаратов.
- Профилактика желудочковых аритмий у пациентов с высоким риском после инфаркта миокарда или у пациентов с клиническими признаками застойной сердечной недостаточности и/или фракцией выброса левого желудочка менее 40 %, которые получают соответствующее лечение сердечной недостаточности, включающее ингибиторы АПФ. Необходимо использовать минимальную эффективную дозу, лечение следует начинать и контролировать только в условиях стационара или под наблюдением специалиста.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Особенно важно использовать минимальную эффективную дозу. Во всех случаях необходимо оценивать индивидуальную реакцию пациента на лечение. Как правило, эффективным является следующий режим дозирования.

Нагрузочная доза

Лечение следует начинать с дозы 200 мг 3 раза в день и продолжать в течение 1 недели. Затем в течение следующей недели препарат следует принимать в дозе 200 мг 2 раза в день.

Поддерживающая доза

После начального периода дозу следует уменьшить до 200 мг/сут или меньше, если это целесообразно. В редких случаях пациенту может потребоваться более высокая поддерживающая доза. Поддерживающую дозу следует регулярно пересматривать, особенно если она превышает 200 мг/сут.

Примечания

Нагрузочная доза

Для быстрого достижения адекватного уровня препарата в тканях необходима высокая доза.

Поддерживающая доза

Слишком высокая доза во время поддерживающей терапии может привести к нежелательным реакциям, которые, как считается, связаны с высоким уровнем амиодарона и его метаболитов в тканях.

Амиодарон прочно связывается с белками плазмы, период полувыведения составляет в среднем 50 дней (диапазон 20-100 дней). Поэтому при коррекции дозы для достижения новой равновесной концентрации должно пройти достаточно большое количество времени. У пациентов с риском возникновения потенциально летальных аритмий длительный период полувыведения является ценной защитой, так как пропуск приема отдельных доз не оказывает существенного влияния на общий терапевтический эффект.

Особенно важно использовать минимальную эффективную дозу, а также регулярно контролировать состояние пациента на предмет выявления признаков слишком большой дозы амиодарона, в этом случае дозу необходимо корректировать.

Снижение дозы/отмена препарата

По мере уменьшения концентрации препарата в тканях нежелательные реакции постепенно исчезают. После прекращения приема препарата остаточное количество амиодарона, который связан с тканями, может защитить пациента на срок до месяца. Однако следует учитывать вероятность развития в этот период рецидива аритмии.

Дети

Безопасность и эффективность амиодарона у детей не установлены. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах 5.1 и 5.2.

Пациенты пожилого возраста

Как и для всех пациентов, важно использовать минимальную эффективную дозу. Хотя нет доказательств, что доза в этой группе пациентов должна отличаться от обычной, в случаях, если используется слишком высокая доза, такие пациенты могут иметь более

высокий риск развития брадикардии и нарушений проводимости. Следует уделять мониторингу функции щитовидной железы (см. разделы 4.3, 4.4 и 4.8).

Способ применения

Препарат Амиодарон предназначен для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Одна таблетка 200 мг содержит примерно 75 мг йода.
- Синусовая брадикардия и синоатриальная блокада сердца. У пациентов с тяжелыми нарушениями проводимости (АВ-блокада высокой степени, двухпучковая или трехпучковая блокада) или заболеваниями синусового узла препарат Амиодарон можно применять только в сочетании с искусственным водителем ритма.
- Нарушения функции щитовидной железы, в том числе в анамнезе.
- Одновременное применение препарата Амиодарон с препаратами, которые могут вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт» (*torsade de pointes*) (см. раздел 4.5).
- Беременность, за исключением случаев крайней необходимости (см. раздел 4.6).
- Лактация (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа, глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот лекарственный препарат.

Дети

Безопасность и эффективность амиодарона у детей не установлены. Поэтому его использование у детей не рекомендуется.

Нарушения со стороны сердца (см. раздел 4.8)

Применение слишком высоких доз препарата может привести к развитию выраженной брадикардии и нарушениям проводимости с появлением идиовентрикулярного ритма, особенно у пациентов пожилого возраста или при одновременном приеме с препаратами наперстянки. В этих случаях препарат Амиодарон следует отменить. При необходимости, можно назначить бета-адреностимуляторы или глюкагон. Из-за длительного периода полувыведения амиодарона в случаях тяжелой и симптоматической брадикардии следует рассмотреть вопрос об установке искусственного водителя ритма.

Фармакологическое действие амиодарона предполагает возникновение изменений на ЭКГ: удлинение интервала QT (связано с длительной реполяризацией), возможно появление зубцов U и деформированных зубцов T; эти изменения не являются признаками токсического действия препарата.

У пациентов пожилого возраста может заметно снижаться частота сердечных сокращений (ЧСС).

В случае возникновения атриовентрикулярной блокады II или III степени, синоатриальной блокады или двухпучковая блокады прием препарата следует прекратить.

Амиодарон оказывает слабое проаритмическое действие. При применении амиодарона сообщалось о случаях возникновения новых видов нарушений ритма, усугублении имевшихся ранее нарушений ритма, иногда со смертельным исходом. Важно (но сложно) отличить отсутствие эффективности препарата от его проаритмического эффекта, независимо от того, связано ли это с ухудшением состояния сердца. Проаритмические эффекты обычно возникают при действии факторов, удлиняющих интервал QT, таких как прием некоторых лекарственных препаратов и/или электролитные нарушения (см. разделы 4.5 и 4.8). Несмотря на удлинение интервала QT, амиодарон проявляет низкую активность в отношении провоцирования желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Тяжелая брадикардия и блокада сердца

При одновременном применении амиодарона с софосбувиром наблюдались случаи тяжелой, потенциально угрожающей жизни брадикардии и блокады сердца.

Брадикардия обычно развивалась в течение нескольких часов или дней после начала лечения против вируса гепатита С (HCV), но наблюдались и более поздние случаи, в основном, в течение 2 недель.

Амиодарон можно применять у пациентов, получающих софосбувир, только если другие антиаритмические препараты противопоказаны или не переносятся.

Если применение амиодарона считается необходимым, рекомендуется в течение первых 48 ч одновременного применения проводить мониторинг работы сердца в стационарных условиях, после чего следует ежедневно проводить амбулаторный или самоконтроль ЧСС в течение, по крайней мере, первых 2 недель лечения.

В связи с длительным периодом полувыведения амиодарона у пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев и должны начать лечение, включающее софосбувир, также следует проводить мониторинг работы сердца.

Всех пациентов, получающих амиодарон в комбинации с софосбувиром, следует предупреждать о симптомах брадикардии и блокады сердца и рекомендовать в случае их возникновения немедленно обращаться за медицинской помощью.

Нарушения со стороны легких (см. раздел 4.8)

Возникновение при приеме амиодарона одышки или непродуктивного кашля может быть связано с легочной токсичностью препарата (гиперчувствительный пневмонит, альвеолярный / интерстициальный пневмонит или фиброз, плеврит, облитерирующий пневмонит с организуемой пневмонией). Симптомы могут включать одышку (которая может быть тяжелой и несоответствующей текущему состоянию сердца), непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря веса и лихорадка). Начало обычно медленное, но может быстро прогрессировать. Большинство случаев было зарегистрировано при длительной терапии, но некоторые из них наблюдались вскоре после начала лечения.

Следует рассмотреть целесообразность продолжения лечения амиодароном, поскольку интерстициальный пневмонит, как правило, обратим при ранней отмене амиодарона.

Следует тщательно обследовать пациентов и, при необходимости, ~~перед началом терапии~~ провести рентгенографию органов грудной клетки. Во время лечения, ~~если подозревается~~ токсическое действие амиодарона на легкие, рентгенографию следует повторить и провести исследование функции легких, по возможности включая определение трансфер-фактора. Начальные рентгенологические изменения бывает трудно отличить от признаков застоя в легочных венах. Легочная токсичность при ранней отмене терапии амиодароном обычно обратима, с или без терапии кортикостероидами. Клинические симптомы часто исчезают в течение нескольких недель с последующим более медленным улучшением рентгенологических показателей и функции легких. Тем не менее, состояние некоторых пациентов может ухудшиться, несмотря на прекращение приема препарата.

В очень редких случаях наблюдались тяжелые осложнения со стороны дыхательной системы, иногда с летальным исходом (острый респираторный дистресс-синдром взрослых), обычно сразу после хирургического вмешательства. Эти осложнения возможно связаны с высокой концентрацией кислорода.

Гипертиреоз (см. разделы 4.4 и 4.8)

Во время лечения амиодароном или в течение нескольких месяцев после его прекращения может возникнуть гипертиреоз. Повышенная настороженность должна быть в отношении таких симптомов как потеря массы тела, астения, беспокойство, учащение пульса, возникновение аритмии, стенокардия, застойная сердечная недостаточность. Диагноз подтверждается при выявлении снижения в сыворотке крови уровня ТТГ, измеряемого высокочувствительным методом (вчТТГ), повышения уровня Т3 и снижения ответа ТТГ на введение тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ). Также может быть обнаружено повышение уровня реверсивного Т3 (rT3).

В случае выявления гипертиреоза терапию амиодароном следует прекратить. В тяжелых случаях с клиническими проявлениями тиреотоксикоза, которые иногда могут представлять угрозу для жизни, требуется неотложная медицинская помощь. Клиническое улучшение обычно наступает в течение нескольких месяцев. Клиническое улучшение предшествует нормализации показателей функции щитовидной железы.

В случаях тяжелой гиперфункции щитовидной железы для лечения использовались курсы анти тиреоидных препаратов; вначале могут потребоваться большие дозы. Эти препараты не всегда могут быть эффективными, в течение нескольких недель может потребоваться сопутствующая терапия высокими дозами кортикостероидов (например, преднизолон в дозе 1 мг/кг).

Нарушения со стороны печени (см. раздел 4.8)

В начале приема амиодарона и регулярно во время лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг показателей функции печени (уровень трансаминаз). При пероральном приеме амиодарона или его внутривенном введении в течение первых 24 ч могут возникать острые (включая тяжелую гепатоцеллюлярную недостаточность или нарушения функции печени, иногда с летальным исходом) или хронические нарушения со стороны печени. Поэтому при превышении уровня трансаминаз более чем в 3 раза выше нормы дозу амиодарона следует уменьшить или прекратить лечение. Клинические и биологические признаки хронических нарушений со стороны печени, вызванных пероральным приемом амиодарона, могут быть легкими (увеличение печени, повышение

активности трансаминаз в 5 раз выше нормы) и обратимыми. После отмены, однако сообщалось и о летальных случаях.

При гистологическом исследовании могут наблюдаться изменения, напоминающие псевдоалкогольный гепатит, могут быть другие изменения, включая цирроз печени.

Хотя в литературе нет сообщений о потенцировании отрицательного воздействия на печень при одновременном приеме с алкоголем, во время приема препарата Амиодарон пациентам рекомендуется ограничить употребление алкоголя.

Нарушения со стороны нервной и мышечной систем (см. раздел 4.8)

Амиодарон может вызвать периферическую сенсомоторную невропатию и/или миопатию. Оба эти состояния могут быть тяжелыми, хотя выздоровление обычно наблюдается в течение нескольких месяцев после отмены амиодарона. Иногда восстановление может быть неполным.

Офтальмологические симптомы (см. раздел 4.8)

В случае возникновения нечеткости или снижения зрения следует немедленно провести полное офтальмологическое обследование, включая исследование глазного дна. При невропатии и/или неврите зрительного нерва препарат необходимо отменить, так как возможно развитие слепоты. Рекомендуется проводить ежегодный офтальмологический осмотр, даже если нечеткость или снижение зрения отсутствует.

Тяжелые кожные реакции

При применении амиодарона могут возникнуть угрожающие жизни или фатальные кожные реакции в виде синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза (см. раздел 4.8). При появлении симптомов таких реакций (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с волдырями или поражением слизистых оболочек) лечение амиодароном следует немедленно прекратить.

Лекарственные взаимодействия (см. раздел 4.5)

Не рекомендуется одновременное применение амиодарона со следующими препаратами: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, снижающие ЧСС (верапамил, дилтиазем), стимулирующие слабительные препараты, которые могут вызвать гипокалиемию.

Амиодарон может вызывать серьезные нежелательные реакции со стороны глаз, сердца, легких, печени, щитовидной железы, кожи и периферической нервной системы (см. раздел 4.8). Поскольку эти реакции могут быть отсроченными, пациенты, получающие длительную терапию, должны находиться под тщательным наблюдением. Поскольку нежелательные реакции обычно являются дозозависимыми, следует назначать минимальную эффективную поддерживающую дозу.

Пациентов следует проинструктировать, что в период лечения необходимо избегать пребывания на солнце и использовать меры по защите от солнечного света, поскольку пациенты, принимающие препарат Амиодарон, могут стать чрезмерно чувствительными к солнечному свету. Повышенная чувствительность может сохраняться даже в течение нескольких месяцев после прекращения приема препарата Амиодарон. В большинстве

случаев симптомы ограничиваются покалыванием, жжением и эритемой, кожные реакции в области воздействия солнца, но могут наблюдаться и тяжелые фототоксические реакции с образованием волдырей (см. раздел 4.8).

Мониторинг состояния (см. разделы 4.4 и 4.8)

Перед началом приема препарата Амиодарон рекомендуется выполнить ЭКГ и определить уровень калия в сыворотке. Во время лечения рекомендуется проводить контроль уровня трансаминаз (см. раздел 4.4) и ЭКГ.

Поскольку амиодарон может приводить к гипотиреозу или гипертиреозу, особенно у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе, перед началом приема амиодарона следует провести клиническое обследование и определить уровень вчТТГ. Такое обследование также следует проводить во время лечения каждые 6 месяцев, и в течение нескольких месяцев после прекращения приема препарата. Это особенно важно для пациентов пожилого возраста. У пациентов, имеющих повышенный риск возникновения дисфункции щитовидной железы, рекомендуется регулярно проводить оценку состояния. При подозрении на нарушение функции щитовидной железы следует определить уровень вчТТГ в сыворотке.

При длительном приеме антиаритмических препаратов сообщалось о случаях увеличения частоты возникновения фибрилляции желудочков и/или увеличения порога возбуждения искусственного водителя ритма или имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, что может отрицательно повлиять на эффективность работы этих устройств. В связи с этим перед началом и во время лечения амиодароном рекомендуется периодически проверять работу используемого устройства.

Нарушения со стороны щитовидной железы (см. раздел 4.8)

Амиодарон содержит йод и поэтому может нарушать захват радиоактивного йода щитовидной железой. Тем не менее, результаты тестов функции щитовидной железы (свободный Т3, свободный Т4, вчТТГ) могут интерпретироваться. Амиодарон ингибирует периферическое превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) и может вызывать некоторые биохимические изменения у пациентов с клинически эутиреоидным состоянием (повышение уровня свободного Т4 в сыворотке крови на фоне незначительного снижения или даже нормального уровня свободного Т3). В таких случаях прекращение лечения амиодароном не требуется.

При появлении следующих симптомов следует заподозрить гипотиреоз: увеличение массы тела, непереносимость холода, сниженная активность, выраженная брадикардия. Диагноз подтверждается повышением уровня вчТТГ в сыворотке и повышением ответа ТТГ на введение тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ). Может наблюдаться снижение уровня Т3 и Т4. Восстановление функции щитовидной железы до нормы обычно происходит в течение 3 месяцев после прекращения лечения. В опасных для жизни случаях можно продолжить терапию амиодароном в сочетании с приемом L-тироксина. Дозу L-тироксина подбирают в зависимости от уровня ТТГ.

Анестезия (см. разделы 4.5 и 4.8)

Перед хирургическим вмешательством следует информировать анестезиолога, что пациент принимает амиодарон.

Первичная дисфункция трансплантата после трансплантации сердца

В ретроспективных исследованиях применение амиодарона перед трансплантацией сердца у реципиентов трансплантата было связано с повышенным риском первичной дисфункции трансплантата.

Первичная дисфункция трансплантата представляет собой опасное для жизни осложнение трансплантации сердца, которое проявляется нарушением функции левого, правого или обоих желудочков, возникающая в течение первых 24 ч после трансплантации, при этом не установлена другая причина (см. раздел 4.8). Тяжелая первичная дисфункция трансплантата может быть необратимой.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Некоторые из наиболее важных лекарственных препаратов, взаимодействующих с амиодароном: варфарин, дигоксин, фенитоин и другие препараты, удлиняющие интервал QT.

- Лекарственные препараты, которые могут вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт» или удлиняют интервал QT
 - *Препараты, которые могут вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт»*
Комбинированная терапия со следующими препаратами, которые могут вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт», противопоказана (см. раздел 4.3):
 - антиаритмические препараты класса Ia, такие как хинидин, прокаинамид, дизопирамид, бепридил;
 - антиаритмические препараты класса III, такие как соталол, бретилиум;
 - лекарственные препараты, не относящиеся к группе антиаритмических препаратов, такие как: винкамин, некоторые нейролептики, цизаприд, эритромицин для внутривенного введения, ко-тримоксазол или пентамидин (при парентеральном введении), так как существует повышенный риск развития потенциально смертельной желудочковой тахикардии типа «пируэт»;
 - некоторые нейролептики, такие как хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, галоперидол, амисульпирид и сертиндол;
 - литий и трициклические антидепрессанты, такие как доксепин, мапротилин, амитриптилин;
 - некоторые антигистаминные препараты, такие как терфенадин, астемизол, мизоластин;
 - противомаларийные препараты, такие как хинин, мефлохин, хлорохин, галофантрин.
 - *Лекарственные препараты, которые удлиняют интервал QT*

Одновременное применение амиодарона с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, должно быть основано на тщательной оценке возможной пользы и риска для каждого пациента, поскольку может увеличиться риск развития аритмии типа «пируэт» (см. раздел 4.4), при необходимости такой терапии у пациентов следует контролировать интервал QT.

Следует избегать применения фторхинолонов у пациентов, получающих амиодарон.

- Лекарственные препараты, замедляющие ЧСС или вызывающие нарушения автоматизма или проводимости

Не рекомендуется одновременный прием амиодарона со следующими лекарственными препаратами: бета-блокаторы и некоторые ингибиторы кальциевых каналов (дилтиазем, верапамил); возможно усиление отрицательного хронотропного эффекта и замедление проводимости.

- Лекарственные препараты, которые могут вызвать гипокалиемию

Не рекомендуется одновременный прием амиодарона со следующими лекарственными препаратами:

- слабительные средства, стимулирующие перистальтику кишечника, которые могут вызвать гипокалиемию, это увеличивает риск развития аритмии типа «пируэт».

Следует соблюдать осторожность при применении следующих лекарственных препаратов в сочетании с препаратом Амиодарон:

- диуретики, вызывающие гипокалиемию (в монотерапии или в комбинации);
- системные кортикостероиды (глюко-, минерало-), тетракозактид;
- амфотерицин В (внутривенно).

Необходимо проводить профилактику гипокалиемии (и корректировать ее в случае возникновения). Следует контролировать интервал QT. В случае развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» не следует назначать антиаритмические препараты (следует начать кардиостимуляцию желудочков; возможно внутривенное введение солей магния).

- Общая анестезия (см. разделы 4.4 и 4.8)

Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих амиодарон, которым проводится общая анестезия или оксигенотерапия в высоких дозах. У таких пациентов сообщалось о случаях развития потенциально тяжелых осложнений: брадикардия (резистентная к атропину), артериальная гипотензия, нарушение проводимости, снижение сердечного выброса.

В очень редких случаях наблюдались тяжелые осложнения со стороны дыхательной системы, иногда с летальным исходом (острый респираторный дистресс-синдром взрослых), обычно сразу после хирургического вмешательства. Эти осложнения возможно связаны с высокой концентрацией кислорода.

Влияние амиодарона на другие лекарственные препараты

Амиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон ингибируют CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и Р-гликопротеин и могут увеличивать концентрацию лекарственных препаратов, являющихся их субстратами.

Вследствие длительного периода полувыведения амиодарона взаимодействие может наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения приема амиодарона.

- Лекарственные препараты, являющиеся субстратами Р-гликопротеина

Амиодарон является ингибитором Р-гликопротеина. Ожидается, что одновременное применение амиодарона с субстратами Р-гликопротеина приведет к увеличению их концентрации.

- *Сердечные гликозиды (препараты наперстянки)*

Могут развиваться нарушения автоматизма (выраженная брадикардия) и атриовентрикулярной проводимости (синергичное действие). Кроме того, возможно повышение концентрации дигоксина в плазме за счет снижения клиренса дигоксина. При одновременном приеме амиодарона с дигоксином следует контролировать ЭКГ и уровень дигоксина в плазме, а также мониторировать состояние пациента на предмет выявления симптомов отравления наперстянкой. Может потребоваться коррекция дозы препаратов наперстянки.

- *Дабигатран*

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амиодарона с дабигатраном вследствие риска развития кровотечения. Может потребоваться коррекция дозы дабигатрана.

- Лекарственные препараты, являющиеся субстратами CYP2C9

Амиодарон повышает концентрацию субстратов CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин, за счет ингибирования цитохрома P450 2C9.

- *Варфарин*

При одновременном приеме амиодарона с варфарином может усилиться действие варфарина и увеличиться риск кровотечения. Необходимо чаще контролировать уровень протромбина (МНО) и корректировать дозы пероральных антикоагулянтов как во время лечения амиодароном, так и после прекращения его приема.

- *Фенитоин*

Одновременный прием фенитоина с амиодароном может привести к передозировке фенитоина с развитием неврологических симптомов. Следует проводить мониторинг состояния пациента и при первых признаках передозировки снизить дозу фенитоина; следует определять уровень фенитоина в плазме.

- Лекарственные препараты, являющиеся субстратами CYP2D6

- *Флекаинид*

Амиодарон увеличивает концентрацию флекаинида в плазме путем ингибирования цитохрома CYP2D6. Поэтому дозу флекаинида следует корректировать.

- Лекарственные препараты, являющиеся субстратами CYP3A4

При одновременном применении амиодарона, являющегося ингибитором CYP3A4, со следующими препаратами может наблюдаться повышение их концентрации в плазме, что может привести к возможному увеличению их токсичности.

– *Циклоспорин*

Одновременный прием амиодарона с циклоспорином может повышать уровень циклоспорина в плазме, необходима коррекция дозы циклоспорина.

– *Фентанил*

Одновременный прием амиодарона с фентанилом может усиливать фармакологические эффекты фентанила и повышать риск его токсичности.

– *Статины*

При одновременном применении амиодарона со статинами, метаболизируемыми CYP3A4, такими как симвастатин, аторвастатин и ловастатин, увеличивается риск токсического действия на мышцы (в том числе рабдомиолиза). Одновременно с амиодароном рекомендуется использовать статины, не метаболизирующиеся CYP3A4.

– *Другие препараты, метаболизирующиеся CYP3A4*

Лидокаин, сиролimus, такролимус, силденафил, мидазолам, триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.

Влияние других лекарственных препаратов на амиодарон

Ингибиторы CYP3A4 и ингибиторы CYP2C8 могут ингибировать метаболизм амиодарона и увеличивать его воздействие.

Во время лечения амиодароном рекомендуется избегать приема ингибиторов CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных препаратов).

Другие взаимодействия (см. раздел 4.4)

Одновременный прием амиодарона с софосбувиром может привести к тяжелой симптоматической брадикардии.

Если одновременного приема избежать невозможно, рекомендуется мониторинг сердечной деятельности (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Вследствие влияния амиодарона на щитовидную железу плода прием препарата противопоказан во время беременности, за исключением особых, редких случаев.

Вследствие длительного периода полувыведения амиодарона следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата до планируемого зачатия, нужно оценить потенциальный риск развития жизнеугрожающих аритмий и сопоставить его с неизвестным риском для плода.

Грудное вскармливание

Амиодарон в значительном количестве выделяется с грудным молоком, поэтому прием препарата в период кормления грудью противопоказан.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствуют доказательства того, что амиодарон ухудшает способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: 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 (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить 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), анафилактическая/анафилактоидная реакция, включая шок.

Эндокринные нарушения (см. раздел 4.4)

Часто: гипотиреоз, гипертиреоз, иногда с летальным исходом.

Очень редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: снижение аппетита.

Психические нарушения

Часто: снижение либидо.

Частота неизвестна: спутанность сознания/делирий, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: экстрапирамидный тремор, который после снижения дозы или отмены препарата обычно регрессирует, ночные кошмары, нарушения сна.

Нечасто: периферическая сенсомоторная нейропатия и/или миопатия, обычно обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4).

Очень редко: мозжечковая атаксия, которая обычно регрессирует после снижения дозы или отмены препарата, доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга), головная боль, головокружение.

Частота неизвестна: паркинсонизм, паросмия.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: микроотложения на роговице, обычно ограничены областью под зрачком и выявляются только при осмотре с помощью щелевой лампы. Они могут вызывать появление ярких окрашенных кругов вокруг источников света или нечеткость зрения. Микроотложения на роговице состоят из сложных липидных компонентов и обратимы

после прекращения лечения. Они считаются доброкачественными и не требуют прекращения приема амиодарона.

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

Нарушения со стороны сердца

Часто: брадикардия, как правило, умеренная и дозозависимая.

Нечасто: возникновение или ухудшение аритмии, иногда с последующей остановкой сердца (см. разделы 4.4 и 4.5.), нарушения проводимости (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада различной степени) (см. раздел 4.4).

Очень редко: выраженная брадикардия или остановка синусового узла (у пациентов с дисфункцией синусового узла и/или у пациентов пожилого возраста).

Частота неизвестна: тахикардия типа «пируэт».

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: легочная токсичность (гиперчувствительный пневмонит, альвеолярный / интерстициальный пневмонит или фиброз, плеврит, облитерирующий пневмонит с организующейся пневмонией), иногда вплоть до смертельного исхода (см. раздел 4.4).

Очень редко: бронхоспазм у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с астмой, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, иногда с летальным исходом, чаще всего возникает сразу после хирургического вмешательства (возможно связан с высокой концентрацией кислорода) (см. разделы 4.4 и 4.5).

Частота неизвестна: легочное кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота, рвота, нарушение вкуса, обычно возникают в начале лечения при нагрузочной дозе и исчезают при снижении дозы.

Часто: запор.

Нечасто: сухость во рту.

Частота неизвестна: панкреатит/острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей (см. раздел 4.4)

Очень часто: изолированное и обычно умеренное (в 1,5-3 раза выше нормы) повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, наблюдается в начале терапии. Может вернуться к норме при снижении дозы или даже спонтанно.

Часто: острые нарушения функции печени с высоким уровнем трансаминаз в сыворотке крови и/или желтухой, включая печеночную недостаточность, иногда вплоть до летального исхода.

Очень редко: хронические заболевания печени (псевдоалкогольный гепатит, цирроз), иногда с летальным исходом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: фотосенсибилизация (см. раздел 4.4).

Часто: сероватая или голубоватая пигментация кожи на свету, особенно лица, при длительном лечении в высокой суточной дозе; после прекращения лечения пигментация медленно исчезает. Экзема.

Очень редко: эритема при проведении лучевой терапии, сыпь на коже (как правило, неспецифическая), эксфолиативный дерматит, алопеция.

Частота неизвестна: крапивница, тяжелые кожные реакции, иногда с летальным исходом, включая токсический эпидермальный некролиз/синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна: волчаночноподобный синдром.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редко: эпидидимоорхит, импотенция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна: гранулема, в том числе гранулема костного мозга.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень редко: повышение уровня креатинина в сыворотке.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур

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

Сообщения 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, возникающих при применении лекарственного препарата, через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

Российская Федерация

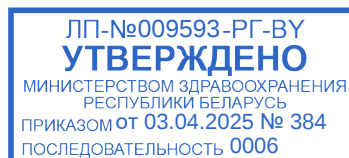
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>



Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Данных об острой передозировке амиодароном мало. Сообщалось о нескольких случаях развития синусовой брадикардии, блокады сердца, приступов желудочковой тахикардии, тахикардии типа «пируэт», недостаточности кровообращения и поражения печени.

В случае передозировки лечение должно быть симптоматическим, в дополнение к общему поддерживающему лечению для уменьшения всасывания можно применять промывание желудка. Пациент должен находиться под наблюдением, при возникновении брадикардии можно использовать бета-адреностимуляторы или глюкагон.

Также могут развиваться приступы желудочковой тахикардии, которые могут спонтанно разрешиться. Учитывая фармакокинетический профиль амиодарона, рекомендуется надлежащий и длительный мониторинг состояния пациента, особенно, функции сердца.

Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются во время диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C01BD01.

Амиодарон замедляет проводимость в синоатриальном узле, предсердиях и атриовентрикулярном узле и увеличивает рефрактерный период на предсердном, АВ-узловом и желудочковом уровне, но не изменяет внутрижелудочковую проводимость. Также замедляет проводимость и удлиняет рефрактерный период дополнительных предсердно-желудочковых путей.

Амиодарон обладает антиадренергическим действием (неконкурентно блокирует α - и β -адренергические рецепторы). Ингибирует метаболические и биохимические эффекты катехоламинов на сердце, ингибирует Na^+/K^+ -АТФазу.

Амиодарон оказывает антиишемическое и гемодинамическое действие. Умеренно снижает периферическое сопротивление сосудов и уменьшает ЧСС, что приводит к снижению потребления миокардом кислорода. Увеличивает коронарный кровоток

вследствие прямого действия на гладкую мускулатуру артерий миокарда. Поддерживается сердечный выброс за счет снижения давления в аорте и периферического сопротивления сосудов.

Однофакторный анализ (EMIAT) показал, что у пациентов с аритмией и фракцией выброса менее 30 %, принимающих бета-блокаторы, с исходной повышенной ЧСС при лечении амиодароном снижается смертность от всех причин.

Контролируемых исследований с участием детей не проводилось. В опубликованных исследованиях безопасность амиодарона оценивалась у 1118 детей с различными аритмиями. В клинических исследованиях с участием детей использовались следующие дозы:

при приеме внутрь: нагрузочная доза: 10-20 мг/кг/сут в течение 7-10 дней (или 500 мг/м²/сут при расчете на площадь поверхности тела); поддерживающая доза: минимальная эффективная доза, в зависимости от индивидуальной реакции 5-10 мг/кг/сут (или 250 мг/м²/сут при расчете на площадь поверхности тела);

при внутривенном введении: нагрузочная доза: 5 мг/кг в течение от 20 мин до 2 ч; поддерживающая доза: 10-15 мг/кг/сут в течение от нескольких часов до нескольких дней.

При необходимости пероральная терапия может быть начата с обычной нагрузочной дозы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь всасывание медленное и вариабельное, в среднем всасывается около 50 %, оно может удлиняться из-за наличия энтерогепатического цикла. После однократного приема пиковая концентрация в плазме достигается через 3-7 ч. Терапевтический эффект обычно наблюдается через 1 неделю (от нескольких дней до 2 недель в зависимости от нагрузочной дозы). В связи с вышеуказанными характеристиками для быстрого достижения в тканях уровня, необходимого для оказания терапевтического эффекта, следует использовать нагрузочные дозы.

Распределение

Амиодарон имеет большой объем распределения, однако он варьируется индивидуально, поскольку активно накапливается в различных тканях (жировая ткань, органы с высокой перфузией, такие как печень, легкие и селезенка). Амиодарон сильно связывается с белками (>95 %).

Биотрансформация

Амиодарон метаболизируется преимущественно CYP3A4, а также CYP2C8.

Амиодарон и его метаболит дезэтиламиодарон *in vitro* ингибируют CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и дезэтиламиодарон также могут ингибировать некоторые транспортеры, например, Р-гликопротеин и переносчик органических катионов (ОСТ2) (в одном исследовании отмечалось увеличение концентрации креатинина (субстрат ОСТ2) на 1,1 %. Данные исследований *in vivo* содержат информацию о взаимодействиях амиодарона с субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и Р-гликопротеина.

Основным метаболитом амиодарона является дезэтиламиодарон.

Выведение

Амиодарон имеет длительный период полувыведения со значительной индивидуальной вариабельностью (20-100 дней). В первые дни терапии происходит накопление препарата практически во всех тканях организма, особенно в жировой.

Выведение начинается через несколько дней, а равновесная концентрация в плазме достигается через один или несколько месяцев в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

Выведение через почки минимальное; выведение происходит в основном с желчью и фекалиями.

После прекращения лечения амиодароном выведение продолжается в течение нескольких месяцев; следует учитывать сохранение фармакодинамического эффекта от 10 дней до 1 месяца.

Контролируемых исследований с участием детей не проводилось. В ограниченных опубликованных данных различий по сравнению со взрослыми отмечено не было.

5.3. Данные доклинической безопасности

В 2-летнем исследовании канцерогенности на крысах амиодарон у обоих полов вызывал увеличение количества фолликулярных опухолей щитовидной железы (аденом и/или карцином) при клинически значимом воздействии. Поскольку результаты мутагенности были отрицательными, для этого типа индукции опухоли предлагается эпигенный, а не генотоксический механизм. У мышей карциномы не наблюдались, но наблюдалась дозозависимая гиперплазия фолликулов щитовидной железы. Эти эффекты со стороны щитовидной железы у крыс и мышей, скорее всего, связаны с влиянием амиодарона на синтез и/или высвобождение гормонов щитовидной железы. Значимость этих данных для человека невысокая.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат.

Картофельный крахмал.

Повидон.

Кальция стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачка) для защиты от света при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10х3).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

Республика Беларусь, 222518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

e-mail: market@borimed.com

тел/факс: +375 (177) 735612, 744280

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

Республика Беларусь, 222518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

e-mail: market@borimed.com

тел/факс: +375 (177) 735612, 744280

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 29 мая 2005 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Амиодарон доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства-члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by и (или) на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://portal.eaeunion.org/ru-ru/public/main.aspx>.