**Инструкция по применению**
**Амиодарон Велфарм Таблетки 200 мг 30 шт**

### Характеристики




Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Велфарм
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Амиодарон
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 200 мг

### Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с риской и фаской.

### Действующее вещество

Амиодарон

### Состав

На одну таблетку:Действующее вещество: амиодарона гидрохлорид - 200,0 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный), крахмал кукурузный, повидон К-30 (коллидон К-30), магния стеарат.

### Форма выпуска

Таблетки

### Фармакокинетика

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 поступление в ткани и высокой аффинностью к ним.Связь с белками

плазмы крови составляет 95 % (62 % - с альбумином, 33,5 % - с бета-липопротеинами). Амиодарон имеет большой объем распределения. В течение первых днейлечения препарат накапливается почти во всех тканях, в особенности в жировой ткани и, кроме нее, в печени, легких, селезенке и роговице.Амиодарон метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2C8. Его главный метаболит - дезэтиламиодарон - фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения. Амиодарон и его активный метаболит дезэтиламинодарон in vitro обладают способностью ингибировать изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и дезэтиламиодарон также продемонстрировали способность ингибирования некоторых транспортеров, таких как Р-гликопротеин (P-gp) и переносчик органических катионов (ПОК2). In vivo наблюдалось взаимодействие амиодарона с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp.Выведение амиодарона начинается через несколько дней, а достижение равновесия между поступлением и выведением препарата (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. Амиодарон 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 амиодарона). 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 амиодарона из организма может продолжаться в течение нескольких месяцев.Каждая доза амиодарона (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 амиодарона 200 мг). Большая часть йода, остающаяся в составе препарата, выводится через кишечник после прохождения через печень, однако, при продолжительном приеме амиодарона, концентрации йода в крови могут достигать 60-80 % от концентраций амиодарона в крови.Особенностями фармакокинетики препарата объясняется применение «нагрузочных» доз, которое направлено на быстрое накапливание амиодарона в тканях, при котором проявляется его терапевтическое действие.Фармакокинетика при почечной недостаточности: в связи с незначительностью выведения препарата почками у пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы амиодарона.

**Показания**

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.

**Способ применения и дозы**

Препарат следует принимать только по назначению врача.Таблетки принимают внутрь до приема пищи и запивают достаточным количеством воды. Нагрузочная («насыщающая») доза: могут быть применены различные схемы насыщения.В стационаре: начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600-800 мг (до максимальной 1200 мг) в сутки до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 5-8 дней).Амбулаторно: начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600 до 800 мг в сутки до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течении 10-14 дней).Поддерживающая доза: может варьировать у разных пациентов от 100 до 400 мг/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 пациентовАмиодарон сильно связывается с белками плазмы крови и имеет длительный период полувыведения (см. подраздел «Фармакокинетика»). 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.ДетиБезопасность и эффективность амиодарона у детей не установлены (см. раздел «Противопоказания»).Пожилые пациентыУ пожилых пациентов следует применять минимальную эффективную дозу из-за риска развития выраженной брадикардии и нарушений проводимости (см. раздел «С осторожностью»). Особое внимание следует уделить мониторингу функции щитовидной железы.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или вспомогательным веществам препарата, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу), 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»): антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид прокаинамид), антиаритмические препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), дронендарон,соталол, другие (не антиаритмические) препараты, такие как нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид, антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам), антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин), макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол, противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол), противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин), противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении), противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин), противорвотные средства (домперидон, 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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**Применение при беременности и кормлении грудью**

БеременностьДоступная в настоящее время клиническая информация недостаточна для определения возможности или невозможности возникновения пороков развития у эмбриона при применении амиодарона в первом триместре беременности.Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод только с 14-й недели беременности (аменореи), то не ожидается влияния на нее амиодарона в случае его более раннего применения. Избыток йода при применении препарата после этого периода может привести к появлению лабораторных симптомов гипотиреоза у новорожденного или даже к формированию у него клинически значимого зоба.Ввиду воздействия препарата на щитовидную железу плода, амиодарон противопоказан в период беременности, за исключением особых случаев, когда ожидаемая польза превышает риски (при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма сердца). Период грудного вскармливанияАмиодарон выделяется в грудное молоко в значительных количествах, поэтому он противопоказан в период грудного вскармливания (поэтому в этот период препарат следует отменить или прекратить грудное вскармливание).

**Побочные действия**

Частота побочных эффектов была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до Нарушение со стороны крови и лимфатической системыОчень редко: гемолитическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения.Частота неизвестна: нейтропения, агранулоцитоз.Нарушения со стороны иммунной системыЧастота неизвестна: ангионевротический отек (отек Квинке), анафилактические /анафилактоидные реакции, включая шок.Нарушения со стороны эндокринной системыЧасто: гипотиреоз, гипертиреоз, иногда с летальным исходом.Очень редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.Нарушения со стороны обмена веществ и питанияЧастота неизвестна: снижение аппетита.Нарушение психикиЧастота неизвестна: состояние спутанности сознания/делирий, галлюцинации. Нарушения со стороны нервной системыЧасто: экстрапирамидный тремор, кошмарные сновидения, нарушения сна.Нечасто: периферическая сенсорно-моторная нейропатия и/или миопатия, обычно обратимые после отмены препарата (см. раздел «Особые указания»).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 зренияОчень 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 сердцаЧасто: брадикардия, обычно уверенная и дозозависимая.Нечасто: аритмогенное действие (возникновение новых нарушений ритма или утяжеление существующих нарушений ритма, в некоторых случаях с последующей остановкой сердца) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»), нарушения проводимости (синоатриальная 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. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», подраздел «Фармакодинамическое взаимодействие» и раздел «Особые указания»).Нарушения со стороны сосудовОчень редко: васкулит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостенияЧасто: легочная токсичность (альвеолярный/интерстициальный пневмонит или фиброз, плеврит, облитерирующий бронхиолит 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 «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).Частота неизвестна: легочное кровотечение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного трактаОчень 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 путейОчень часто: изолированное повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, обычно умеренное (повышение 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 «Особые указания»).Очень редко: хронические заболевания печени (псевдоалкогольный гепатит, цирроз), иногда с летальным исходом.Нарушения со стороны кожи и подкожных тканейОчень 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 скелетно-мышечной и соединительной тканиЧастота неизвестна: волчаночноподобный синдром.Нарушения со стороны половых органов и молочной железыОчень редко: эпидидимит, импотенция.Частота неизвестна: снижение либидо. Общие расстройства и нарушения в месте введенияЧастота неизвестна: образование гранулем, включая гранулему костного мозга.Лабораторные и инструментальные данныеОчень редко: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляцийЧастота неизвестна: первичная дисфункция трансплантата в течение 24 часов после трансплантации сердца.

**Передозировка**

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 должно быть симптоматическим (промывание желудка, применение активированного угля, если препарат принят недавно), в остальных случаях проводят симптоматическую терапию: при брадикардии — бета-адреномиметики или установка электрокардиостимулятора, при полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» - внутривенное введение солей магния или кардиостимуляция.Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются при гемодиализе.Специфического антидота нет.

**Взаимодействие с другими препаратами**

Фармакодинамические взаимодействияЛекарственные средства, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT.Лекарственные средства, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»Комбинированная терапия с лекарственными средствами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» противопоказана, так как при этом увеличивается риск развития потенциально летальной полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». К ним относятся: антиаритмические препараты IA класса (хинидин,

гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид), антиаритмические препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), дронендарон,соталол, другие (не антиаритмические) препараты, такие как: нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол. галоперидол), сертиндол, пимозид, антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам), антибактериальные средства: фпюрхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин), макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол, противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол), противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин), противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении), противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин), противорвотные средства (домперидон, 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 риска развития полиморфной желудочковой тахикардии тина «пируэт») (см. раздел «Особые указания»), при применении таких комбинаций необходимо регулярно контролировать ЭКГ пациентов (для выявления удлинения интервала QT), а также содержания калия и магния в крови.
НерекомендуемыекомбинацииЛекарственные средства, способные вызывать гипокалиемию Со слабительными, стимулирующими перистальтику кишечника, которые могут вызвать гипокалиемию и увеличивают риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременно с амиодароном следует применять слабительные других групп.Комбинации, требующие осторожности при применении С диуретиками, вызывающими гипокалиемию (в монотерапии или в комбинациях с другими лекарственными средствами).С системными кортикостероидами (глюкокортикостероидами, минералокортикостероидами), тетракозактидом. С амфотерицином В (внутривенное введение).Необходимо предотвращать развитие 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 средства. Должна быть начата желудочковая кардиостимуляция, возможно внутривенное введение солей магния.Лекарственные средства, урежающие сердечный ритм, или вызывающие нарушения автоматизма или проводимостиОдновременное применение с препаратами, оказывающими угнетающее воздействие на синусовый узел и замедляющими атриовентрикулярную проводимость (например, дигоксин, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, урежающие сердечный ритм [верапимил, дилтиазем], ивабрадин) могут 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, иеостигмииа бромид), пилокарпин)Риск развития чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).Лекарственные средства для общей анестезииСообщалось о возможности развития следующих тяжелых осложнений у пациентов, принимающих амиодарон, при проведении им общей анестезии: брадикардии (резистентной к введению атропина), снижения артериального давления, нарушений 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 взаимодействияВлияние амиодарона на другие лекарственные средстваАмиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон ингибируют изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp и могут увеличивать системную экспозицию лекарственных средств, являющихся их субстратами. В связи с продолжительным периодом полувыведения амиодарона данное взаимодействие может наблюдаться даже через несколько месяцев после прекращения его приема.Лекарственные средства, являющиеся субстратами P-gp.Амиодарон является ингибитором P-gp. Ожидается, что его совместный прием с лекарственными средствами, являющимися субстратами P-gp, приведет к увеличению системной экспозиции последних. Сердечные гликозиды (препараты наперстянки)Возможность возникновения нарушений автоматизма (выраженная брадикардия) и предсердно-желудочковой проводимости. Кроме того, при комбинации дигоксина с амиодароном возможно увеличение концентрации дигоксина в плазме крови (из-за снижения его клиренса). Поэтому при сочетании дигоксина с амиодароном необходимо определять концентрацию дигоксина в крови и контролировать возможные клинические и электрокардиографические проявления

дигиталисной интоксикации. Может потребоваться снижение доз дигоксина. ДабигатранНеобходимо проявлять осторожность при одновременном применении амиодарона и дабигатрана из-за риска возникновения кровотечения. Может потребоваться коррекция дозы дабигатрана в соответствии с указаниями в его инструкции по применению.Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9Амиодарон повышает концентрацию в крови лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин за счет ингибирования изофермента CYP2C9. ВарфаринПри 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 непрямых антикоагулянтов, как во время лечения амиодароном, так и после прекращения его приема. ФенитоинПри сочетании фенитоина с амиодароном возможно развитие передозировки фенитоина, что может приводить к появлению неврологических симптомов, необходим клинический мониторинг и снижение дозы фенитоина при первых же признаках передозировки, желательно определение концентрации фенитоина в плазме крови.Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2D6 ФлекаинидАмиодарон повышает плазменную концентрацию флекаинида за счет ингибирования изофермента CYP2D6, в связи с чем требуется коррекция доз флекаинида.Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP3A4При 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. ЦиклоспоринСочетание циклоспорина с амиодароном может увеличить концентрации циклоспорина в плазме крови, необходима коррекция дозы. ФентанилКомбинация с амиодароном может увеличить фармакодинамические эффекты фентанила и увеличивать риск развития его токсических эффектов. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) (симвастатин, аторвастатин и ловастатин) Увеличение риска мышечной токсичности (рабдомиолиза) при одновременном применении амиодарона и статинов, метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4. Рекомендуется применение статинов, не метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4. Другие лекарственные средства, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP3A4: лидокаин (риск развития синусовой брадикардии и неврологических симптомов), такролимус (риск нефротоксичности), силденафил (риск увеличения его побочных эффектов), мидазолам (риск развития психомоторных эффектов), триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.Лекарственное

средство, являющееся субстратом изоферментов CYP2D6 и CYP3A4. ДекстрометорфанАмиодарон ингибирует изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 и теоретически может повысить плазменную концентрацию декстрометорфана. КлопидогрелКлопидогрел, являющийся неактивным тиенопиримидиновым лекарственным средством, метаболизирующимся в печени с образованием активных метаболитов. Возможно взаимодействие между клопидогрелом и амиодароном, которое может привести к снижению эффективности клопидогрела.Влияние других лекарственных средств на амиодаронИнгибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2C8Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 могут иметь потенциал ингибирования метаболизма амиодарона, увеличения его концентрации в крови и, соответственно, риска увеличения его фармакодинамических и побочных эффектов. Рекомендовано избегать приема ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных средств, таких как циметидин и ингибиторы ВИЧ-протеазы. в т. ч., индинавир) во время лечения амиодароном. Ингибиторы ВИЧ-протеазы при одновременном применении с амиодароном могут повышать концентрацию амиодарона в крови.Индукторы изофермента CYP3A4 РифампицинРифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, при совместном применении с амиодароном он может снижать плазменные концентрации амиодарона и дезэтиламиодарона.- Препараты зверобоя продырявленногоЗверобой 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, таким как даклатасвир, симепревир, ледипасвирНе рекомендуется одновременное применение амиодарона с софосбувиром в монотерапии или в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир, ледипасвир, так как это может приводить к развитию тяжелой протекающей с клинической симптоматикой брадикардии. Механизм развития этой брадикардии неизвестен.Если одновременного применения этих препаратов избежать нельзя, рекомендуется проведение мониторинга сердечной деятельности (см. раздел «Особые указания»).

**Особые указания**

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 препарата амиодарон обычно являются дозозависимыми, поэтому для минимизации возможности их возникновения следует применять минимальные эффективные дозы.Нарушения со стороны сердцаПеред началом приема препарата рекомендуется провести электрокардиографическое исследование (ЭКГ) и определить содержание калия в сыворотке крови. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения амиодарона.Фармакологическое действие препарата амиодарон вызывает изменения ЭКГ: удлинение интервала QT, QTC (корригированного), связанное с удлинением периода реполяризации желудочков сердца, с возможным появлением волн U. Однако эти изменения не являются проявлением токсического действия препарата амиодарон. Допустимо увеличение интервала QTC 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 устновки временного искусственного водителя ритма сердца.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 препаратом амиодарон должно быть прекращено.Сообщалось о возникновении новых нарушений ритма или утяжеление 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 препарата амиодарон об аритмогенном действии сообщалось значительно реже, чем с при применении других противоаритмических 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 увеличивать продолжительность интервала QT, амиодарон обладает низким потенциалом в отношении провоцирования полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».Пациенты с электрокардиостимулятором/имплантированным кардиовертером-дефибриллятором У пациентов, длительно получающих антиаритмические лекарственные средства, сообщалось о случаях увеличения частоты дефибрилляции желудочков и/или увеличения порога срабатывания электрокардиостимулятора или имплантированного кардиовертера- дефибрилятора (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 амиодароном, рекомендуется регулярно контролировать параметры кардиостимуляции/дефибрилляции.Выраженная брадикардия при одновременном применении амиодарона спротивовирусными препаратмиПри применении препарата амиодарон в комбинации с софосбувиром в монотерапии или в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир, ледипасвир, наблюдались случаи развития выраженной, потенциально угрожающей жизни, брадикардии, а также блокады сердца. Поэтому одновременное применение этих препаратов препаратом амиодарон не рекомендуется.Если нельзя избежать одновременного применения этих препаратов с препаратом амиодарон, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами после начала приема софосбувира в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия. После начала одновременного применения софосбувира пациенты, которые относятся к группе высокого риска развития брадиаритмии, должны непрерывно наблюдаться в условиях стационара в течение не менее 48 часов.Вследствие длительного периода полувыведения амиодарона, также следует проводить соответствующий мониторинг у пациентов, которые прекратили прием препарата амиодарон в течение последних нескольких месяцев до начала лечения софосбувиром в монотерапии или в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия.Пациенты, принимающие вышеуказанные лекарственные препараты против вирусного гепатита С в сочетании с препаратом амиодарон, 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 проявления они должны немедленно обратиться за медицинской помощью.Нарушения со стороны щитовидной железыАмиодарон может вызывать 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 искажать 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 концентрация 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 (Т4) в трийодтиронин (Т3) и может вызвать изолированные биохимические изменения (увеличение концентрации свободного Т4 в сыворотке крови, при незначительно сниженной или даже нормальной концентрации свободного Т3 в сыворотке крови) у клинически эутиреоидных пациентов, что не является причиной для отмены препарата.ГипотиреозРазвитие 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 амиодароном может быть продолжено с одновременным дополнительным применением препаратов левотироксина под контролем концентрации ТТГ в сыворотке крови.ГипертиреозВо 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 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: антитиреоидные препараты (которые могут быть не всегда эффективны), глюкокортикостероиды, бета-адреноблокаторы.Нарушения со стороны органа зренияАмиодарон 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 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 амиодарона рекомендуется ежегодное офтальмологическое обследование.Нарушения со стороны легкихПри 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 и ухудшением 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 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 амиодароном 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 печениПри 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 в ⩽ 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, 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 тканейПри применении амиодарона отмечались такие угрожающие жизни или даже смертельные кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Следует немедленно прекратить лечение амиодароном 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 нарушенияАмиодарон может вызывать периферическую сенсорно-моторную нейропатию и/или миопатию. Восстановление обычно происходит в течение нескольких месяцев после отмены препарата, но может быть иногда неполным.Лекарственное взаимодействиеНе 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 сердцаПрименение амиодарона перед трансплантацией сердца связано с повышенным риском развития ПДТ (данные ретроспективных исследований).ПДТ представляет собой жизнеугрожающее осложнение при трансплантации сердца, проявляющееся как дисфункция левого, правого или обоих желудочков, и развивающаяся в течение 24 часов после трансплантации сердца, для которой не установлено другой причины.В случае пациентов, внесенных в очередь на трансплантацию сердца, следует как можно раньше оценить возможность применения альтернативного антиаритмического препарата.Общая и местная анестезияПред 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 и общей анестезии (в особенности это относится к урежению сердечного ритма, замедлению проводимости и снижению сократимости сердца).Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Исходя из данных по безопасности отсутствуют доказательства того, что амиодарон нарушает способность управлять

транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Однако в качестве меры предосторожности пациентам с пароксизмами тяжелых нарушений ритма в период лечения амиодароном желательно воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.Хранить в местах, недоступных для детей.