

Состав

действующее вещество: amiodarone;

1 таблетка содержит амиодарона гидрохлорида 200 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал картофельный, повидон, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или белого со слегка кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и чертой.

Фармакотерапевтическая группа

Антиаритмические лекарственные средства III класса. Код АТХ C01B D01.

Фармакодинамика

Антиаритмическое средство III класса. Оказывает антиаритмическое и антиангинальное действие.

Антиаритмические свойства:

- продление 3 фазы потенциала действия кардиомиоцитов обусловлено главным образом уменьшением тока ионов калия (класс III по классификации Воген-Вильямса);
- замедление сердечного ритма благодаря угнетению автоматизма синусового узла. Этот эффект не блокируется атропином;
- неконкурентное α - и β -антиадренергическое действие;
- замедление синоатриального, предсердного и узлового проведения импульса в миокарде, которое чем быстрее ритм, тем более выражено;
- отсутствие изменений со стороны внутрижелудочковой проводимости;
- увеличение рефрактерного периода и уменьшение возбудимости миокарда на предсердном, узловом и желудочковом уровнях;
- замедление проводимости и удлинение рефрактерных периодов в дополнительных атриовентрикулярных проводящих путях.

Другие свойства:

- уменьшение потребления кислорода через умеренное уменьшение периферического сопротивления сосудов и уменьшение частоты сердечных сокращений;
- увеличение коронарного кровотока благодаря прямому действию на гладкие мышцы сосудов миокарда и поддержания сердечного выброса на фоне сниженного артериального давления и периферического сопротивления сосудов и при отсутствии негативных инотропных эффектов.

Фармакокинетика

Амиодарон является лекарственным средством с медленным выведением и выраженным сродством с тканями.

Биодоступность после перорального приема у разных пациентов колеблется от 30 % до 80 % (средний показатель 50 %). После однократного приема максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–7 часов. Терапевтическое действие достигается в среднем в течение 1 недели после начала приема лекарственного средства (от нескольких дней до двух недель).

Период полувыведения амиодарона длительный, имеет достаточно высокий уровень между индивидуальной вариабельности (от 20 до 100 дней). В течение первых дней лечения это лекарственное средство накапливается в большинстве тканей организма, особенно в жировой ткани. Выведение начинается через несколько дней, а равновесие между поступлением и выведением достигается в течение нескольких месяцев с индивидуальными колебаниями.

Такие характеристики объясняют необходимость применения повышенной дозы с целью быстрого накопления лекарственного средства в тканях организма, что необходимо для достижения терапевтического эффекта.

Часть йода высвобождается из лекарственного средства и обнаруживается в моче в форме йодида; 6 мг йода в сутки соответствует суточной дозе амиодарона 200 мг. Остатки лекарственного средства, то есть большая часть йода, выделяется с фекалиями после метаболизма в печени.

Незначительное выведение лекарственного средства с мочой позволяет назначать его обычные дозы больным с нарушением функции почек.

После отмены лечения выведение из организма продолжается в течение нескольких месяцев. Следует учитывать, что после отмены лекарственного средства его действие продолжается от 10 дней до 1 месяца.

Показания

Профилактика рецидива:

- опасной для жизни желудочковой тахикардии: АМИОДАРОН-ДАРНИЦА назначать только в условиях стационара под наблюдением;
- документированной симптомной и инвалидизирующей желудочковой тахикардии;
- документированной наджелудочковой тахикардии, если потребность в назначении лекарственного средства определена у пациентов с заболеванием, резистентным к другому лечению, или с наличием противопоказаний к другим методам лечения фибрилляции желудочков.

Лечение наджелудочковой тахикардии: замедление или уменьшение фибрилляции предсердий или трепетание предсердий.

Амиодарон можно применять пациентам с ишемической болезнью сердца и/или левожелудочковой дисфункцией сердца (см. раздел «Фармакодинамика»).

Противопоказания

Синусовая брадикардия, синоатриальная блокада сердца при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора (искусственного водителя ритма).

Синдром слабости синусового узла при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора (риск остановки синусового узла).

Нарушения атриовентрикулярной проводимости высокой степени при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора.

Дисфункция щитовидной железы (гипертиреоз) – возможно обострение при приеме амиодарона.

Гиперчувствительность к йоду, амиодарону или к любому из вспомогательных веществ.

Беременность.

Период кормления грудью.

Комбинация с лекарственными средствами, которые могут индуцировать возникновение пируэтной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*) (за исключением противопаразитарных средств, нейролептиков и метадона):

- антиаритмические средства Ia класса (*хинидин, гидрохинидин, дизопирамид*);
- антиаритмические средства III класса (*соталол, дофетилид, ибутилид*);
- другие лекарственные средства, такие как *соединения арсена, бепридил, цизаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, доласетрон внутривенно, домперидон, дронедазон, эритромицин внутривенно, левофлоксацин, мехитазин, мизоластин, винкамин внутривенно, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин внутривенно, торемифен* (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- телапревир;
- кобицистат.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Антиаритмические лекарственные средства.

Многие противоаритмические лекарственные средства подавляют сердечный автоматизм, проводимость и сократимость миокарда.

Одновременное применение антиаритмических средств, принадлежащих к разным классам, может обеспечить достижение благоприятного терапевтического эффекта, но чаще всего лечение такой комбинацией является очень деликатным процессом, который требует тщательного клинического и ЭКГ-мониторирования.

Одновременное применение антиаритмических средств, которые могут индуцировать возникновение *torsades de pointes* (таких как *амиодарон, дизопирамид, хинидиновые соединения, соталол*), противопоказано.

Одновременное применение антиаритмических средств одного и того же класса не рекомендуется, кроме исключительных случаев, поскольку такое лечение увеличивает риск кардиальных побочных эффектов.

Одновременное применение с лекарственными средствами, которые имеют отрицательное инотропное действие, способствуют замедлению сердечного ритма и/или замедляют атриовентрикулярную проводимость, является деликатным процессом, который требует тщательного клинического и ЭКГ-мониторирования.

Лекарственные средства, которые могут индуцировать развитие *torsades de pointes*.

Эта серьезная аритмия может быть индуцирована некоторыми лекарственными средствами, независимо от того, относятся они к противоаритмическим лекарственным средствам, или нет. Дополнительными факторами риска являются гипокалиемия (см. подраздел «Лекарственные средства, снижающие содержание калия»), брадикардия (см. подраздел «Лекарственные средства, замедляющие сердечный ритм») или уже имеющиеся врожденное либо приобретённое удлинение интервала QT.

К лекарственным средствам, которые могут обуславливать развитие *torsades de pointes*, в частности, принадлежат антиаритмические лекарственные средства Ia и III классов и некоторые нейролептики. Для доласетрона, эритромицина, спирамицина и винкамицина это взаимодействие реализуется только при использовании их лекарственных форм, которые вводятся внутривенным путем.

Одновременное использование двух лекарственных средств, каждое из которых является лекарственным средством, которое способствует возникновению *torsades de pointes*, обычно противопоказано.

Однако метадон и некоторые подгруппы лекарственных средств, является исключением из этого правила:

- противопаразитарные лекарственные средства (*галофантрин*, *люмефантрин*, *пентамидин*) также не рекомендованы к применению вместе с другими средствами, которые способствуют возникновению *torsades de pointes*;
- нейролептики, которые могут индуцировать *torsades de pointes*, также не рекомендованы к применению вместе с другими средствами, которые способствуют возникновению *torsades de pointes*, но такая комбинация не противопоказана.

Лекарственные средства, замедляющие сердечный ритм.

Многие лекарственные средства могут обуславливать брадикардии. Это, в частности, касается противоаритмических лекарственных средств Ia класса, β -блокаторов, некоторых антиаритмических лекарственных средств III класса, некоторых блокаторов кальциевых каналов, лекарственных средств наперстянки, пилокарпина и антихолинэстеразных лекарственных средств.

Влияние других лекарственных средств на амиодарон.

Ингибиторы CYP3A4 и CYP2C8 потенциально могут подавлять метаболизм амиодарона и, таким образом, увеличивать его экспозицию.

Эффекты амиодарона на другие лекарственные средства.

Амиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон ингибируют CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и Р-гликопротеин и могут увеличивать экспозицию их субстратов. Так как эффект амиодарона длительный, такие взаимодействия могут наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения лечения амиодароном.

Противопоказанные комбинации (см. раздел «Противопоказания»).

Лекарственные средства, которые могут индуцировать возникновение *torsades de pointes* (за исключением *противопаразитарных лекарственных средств, нейролептиков и метадона*; см. подраздел «Не рекомендованные комбинации»):

- антиаритмические средства Ia класса (*хинидин, гидрохинидин, дизопирамид*);
- антиаритмические средства III класса (*дофетилид, ибутилид, соталол*);
- другие лекарственные средства, такие как: *соединения арсена, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманил, доласетрон внутривенно, домперидон, дронедазон, эритромицин внутривенно, левофлоксацин, мехитазин, мизоластин, винкамицин внутривенно, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин внутривенно, торемифен.*

Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Телапревир. Расстройства автоматизма и проводимости кардиомиоцитов с риском возникновения чрезмерной брадикардии.

Кобицистат. Риск увеличения частоты индуцированных амиодароном побочных эффектов вследствие снижения метаболизма.

Не рекомендованные комбинации (см. раздел «Особенности применения»).

Софосбувир. Только у пациентов, получающих двойную комбинированную терапию даклатасвиром/софосбувиром или ледипасвиром/софосбувиром, возможна брадикардия, в т. ч. симптоматическая или даже летальная. Если применения такой комбинации нельзя избежать, необходимо тщательное клиническое наблюдение и мониторинг сердечной деятельности при помощи ЭКГ, особенно в течение первых нескольких недель двойной терапии.

Дилтиазем для инъекций. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады. Если применения этой комбинации избежать нельзя, следует осуществлять тщательное клиническое наблюдение и мониторинг сердечной деятельности при помощи ЭКГ.

Финголимод. Потенцирование индуцированных брадикардией эффектов, возможен летальный исход. Особенно это актуально для β -блокаторов, которые ингибируют механизмы адренергической компенсации. После применения первой дозы лекарственного средства нужно клиническое наблюдение и мониторинг сердечной деятельности при помощи ЭКГ в течение 24 часов.

Циклоспорин. Увеличение сывороточных концентраций циклоспорина из-за ухудшения его метаболизма в печени, с риском проявления нефротоксических эффектов.

Количественное определение сывороточных концентраций циклоспорина, мониторинг функции почек и коррекции дозы циклоспорина на фоне лечения амиодароном.

Верапамил и дилтиазем для инъекций. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады.

Если применение этой комбинации нельзя избежать, очень важно осуществлять тщательный клинический контроль и непрерывное мониторирующее ЭКГ.

Противопаразитарные лекарственные средства, которые могут индуцировать torsades de pointes (галофантрин, люмефантрин, пентамидин). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Если возможно, следует отменить 1 или 2 лекарственных средства. Если применение этой комбинации нельзя избежать, очень важно выполнить предварительную оценку интервала QT и осуществление мониторирующего ЭКГ.

Нейролептики, которые могут индуцировать torsades de pointes (амисульприд, хлорпромазин, циамамазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульприд, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Фторхинолоны, за исключением левофлоксацина и моксифлоксацина (противопоказанные комбинации). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Стимулирующие слабительные средства. Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии *torsades de pointes* (при этом провоцирующим фактором является гипокалиемия). Перед применением лекарственного средства следует провести коррекцию гипокалиемии, осуществлять мониторинг сердечной деятельности при помощи

ЭКГ и клиническое наблюдение вместе с контролем уровней электролитов.

Фидаксомидин. Повышение концентрации фидаксимицина в плазме крови.

Метадон. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Комбинации, которые требуют предупредительных мер при применении.

Субстраты Р-гликопротеина. Амиодарон является ингибитором Р-гликопротеина. Ожидается, что при одновременном применении с субстратами Р-гликопротеина будет увеличиваться их концентрация в крови.

Пероральные антикоагулянты. Усиление антикоагулянтного эффекта и повышение риска геморрагических осложнений.

Более частый контроль международного нормализованного отношения. Возможна корректировка дозы перорального антикоагулянта на фоне лечения амиодароном и в течение 8 суток после отмены лекарственного средства.

β-блокаторы, кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, которая требует мер предосторожности при применении). Нарушения автоматизма и проводимости (угнетение компенсаторных симпатических механизмов). ЭКГ и клиническое мониторирование.

β-блокаторы, применяемые для лечения сердечной недостаточности (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол). Нарушения автоматизма и проводимости миокарда с риском чрезмерного замедления сердечного ритма.

Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*. Клиническое и регулярное ЭКГ-мониторирование.

Дабигатран. Увеличение плазменных концентраций дабигатрана с повышением риска геморрагических явлений.

Если дабигатран применяют после проведения хирургического вмешательства, нужно проводить клиническое наблюдение и коррекцию дозы дабигатрана при необходимости, но не выше 150 мг/сутки.

Поскольку амиодарон имеет длительный период полувыведения, то возникновение взаимодействий возможно в течение нескольких месяцев после прекращения лечения амиодароном.

Препараты наперстянки. Подавление автоматизма (чрезмерное замедление сердечного ритма) и нарушение атриовентрикулярной проводимости.

При использовании дигоксина наблюдается увеличение уровня дигоксина в крови из-за уменьшения клиренса дигоксина, что требует контроля сердечной деятельности при помощи ЭКГ и клинического наблюдения, количественного определения уровня дигоксина в крови и соответствующей коррекции дозы дигоксина.

Дилтиазем для перорального применения. Риск развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады, особенно у пациентов пожилого возраста. ЭКГ и клиническое мониторирование.

Некоторые макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*. ЭКГ и клиническое мониторирование на фоне одновременного применения этих лекарственных средств.

Верапамил для перорального применения. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады, особенно у пациентов пожилого возраста. ЭКГ и клиническое мониторирование.

Эсмолол. Нарушение сократимости, автоматизма и проводимости (угнетение компенсаторных симпатических механизмов). ЭКГ и клиническое мониторирование.

Лекарственные средства, снижающие содержание калия: диуретики, которые снижают содержание калия (изолированно или в комбинации), стимулирующие слабительные, амфотерицин В (при внутривенном введении), глюкокортикоиды (при системном применении), тетракозактид. Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes* (гипокалиемия является благоприятным фактором).

Необходимо устранить гипокалиемию до назначения лекарственного средства и осуществлять мониторирование ЭКГ, содержания электролитов и клиническое мониторирование.

Лидокаин. Риск увеличения плазменных концентраций лидокаина, с возможными неврологическими и кардиальными побочными эффектами, в связи с угнетением амиодароном метаболизма лекарственного средства в печени. Клиническое и ЭКГ мониторирование, а также, при необходимости, количественное определение плазменных концентраций лидокаина. При необходимости – коррекция дозы лидокаина на фоне лечения амиодароном и после его отмены.

Орлистат. Риск уменьшения плазменных концентраций амиодарона и его активного метаболита. Клиническое мониторирование и, при необходимости,

мониторирование ЭКГ.

Фенитоин (путем экстраполяции – фосфенитоин). Увеличение плазменных концентраций фенитоина с признаками передозировки, особенно неврологическими признаками (угнетение метаболизма фенитоина в печени). Клиническое мониторирование, количественное определение плазменных концентраций фенитоина и возможна корректировка дозы.

Такролимус. Увеличение концентраций такролимуса в крови из-за угнетения его метаболизма амиодароном. Количественное определение концентрации такролимуса в крови, мониторинг функции почек и коррекции дозы такролимуса на фоне одновременного применения амиодарона и при его отмене.

Тамсулозин. Риск усиления побочных эффектов, обусловленных тамсулозином, вследствие угнетения его метаболизма в печени. Следует проводить клинический мониторинг и при необходимости – коррекцию дозы тамсулозина при лечении ингибитором фермента и после прекращения его применения.

Вориконазол. Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии *torsades de pointes*, так как возможно снижение метаболизма амиодарона. Нужно проводить клиническое наблюдение и мониторинг сердечной деятельности при помощи ЭКГ, а при необходимости провести коррекцию дозы амиодарона.

Субстраты CYP2D6.

Флекаинид. Амиодарон повышает концентрацию флекаинида в плазме крови вследствие ингибирования цитохрома CYP 2D6. Поэтому дозу флекаинида необходимо корректировать.

Лекарственные средства, которые метаболизируются цитохромом P450 3A4 (фентанил, силденафил, мидазолам, триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, статины, в т.ч. аторвастатин, ловастатин). Назначение их с амиодароном, который является ингибитором этого фермента, повышает концентрацию этих лекарственных средств в плазме крови и как следствие, возможно усиление их токсичности.

Циклоспорин: комбинация с амиодароном может привести к повышению уровня циклоспорина в плазме крови. Необходимо проводить коррекцию дозы.

Фентанил: комбинация с амиодароном может усиливать фармакологическое действие фентанила и увеличивать риск его токсичности.

Субстраты CYP3A4.

Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и повышает концентрацию в плазме субстратов данного цитохрома, как результат – усиливается токсическое действие этих субстратов.

Статины: при одновременном использовании амиодарона и статинов, которые метаболизируются с помощью CYP3A4, таких как симвастатин, аторвастатин и ловастатин, повышается риск появления мышечной токсичности (например рабдомиолиза). При одновременном использовании с амиодароном рекомендуется использовать статины, которые не метаболизируются с помощью CYP3A4.

Симвастатин. Увеличение риска возникновения побочных эффектов, зависящих от концентрации, таких как *рабдомиолиз* (угнетение метаболизма симвастатина в печени). Учитывая этот тип взаимодействия, не следует превышать дозу симвастатина 20 мг в сутки или использовать другой статин.

Другие лекарственные средства, которые метаболизируются с помощью CYP3A4: лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.

Антагонисты витамина К. Усиление эффектов антагонистов витамина К и повышение риска кровотечения. Нужен мониторинг международного нормализованного отношения (МНО). Дозу антагониста витамина К следует корректировать во время лечения амиодароном и в течение 8 дней после завершения лечения.

Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и повышает концентрации этих молекул в плазме крови, что приводит к повышению их токсичности.

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

Лекарственные средства, замедляющие сердечный ритм. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*. Клиническое и ЭКГ мониторинг.

Субстраты CYP2C9: амиодарон увеличивает концентрации веществ, которые являются субстратами CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин, за счет угнетения ферментов цитохрома P450C9.

Комбинации, которые требуют особого внимания.

Пилокарпин: риск избыточного замедление сердечного ритма (аддитивные эффекты лекарственных средств, замедляющие сердечный ритм).

Особенности применения

Лечение амиодароном должен проводить и контролировать врач, у которого есть соответствующие знания и опыт в лечении нарушений сердечного ритма.

Частота и тяжесть нежелательных эффектов зависит от дозы, потому следует применять минимальную эффективную поддерживающую дозу.

Эффекты со стороны сердца.

До начала применения лекарственного средства необходимо сделать ЭКГ и определить уровень калия в сыворотке крови.

У пациентов пожилого возраста на фоне приема лекарственного средства может усиливаться замедление частоты сердечных сокращений. Следует с осторожностью использовать пациентам пожилого возраста из-за риска возникновения брадикардии. Амиодарон индуцирует изменения ЭКГ. Эти изменения включают удлинение интервала QT вследствие удлиненной реполяризации, с возможным появлением зубца U. Это является признаком терапевтического действия лекарственного средства, а не его токсичности.

Если наблюдается синоатрикулярная блокада или атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени, или бифасциальная блокада пучка Гиса, лечение нужно прекратить.

Возникновение на фоне лечения АВ-блокады II или III степени, синоатриальной блокады или бифасцикулярной блокады требует отмены лекарственного средства. Развитие АВ-блокады I степени требует интенсификации наблюдения за пациентом.

Сообщалось о случаях появления аритмии или усиление уже существующей и леченной аритмии (см. раздел «Побочные реакции»).

Риск появления индуцированной приемом лекарственных средств тахикардии *torsades de pointes* при применении амиодарона слабый или даже ниже такового при применении большинства антиаритмических средств у пациентов с одинаковой степенью удлинения интервала QT и обычно проявляется на фоне применения некоторых комбинаций лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») или при наличии нарушений электролитного равновесия (гипокалиемия).

Нарушения со стороны щитовидной железы.

Это лекарственное средство содержит йод, в связи с чем влияет на результаты некоторых показателей функции щитовидной железы (связывание радиоактивного йода, белково-связанного йода). Но определение показателей функции щитовидной железы (Т3, Т4, вч-ТТГ) при этом может проводиться.

Амиодарон может обуславливать нарушение функции щитовидной железы, особенно у пациентов с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе.

Количественное определение содержания ТТГ рекомендуется у всех пациентов до начала применения лекарственного средства, а затем регулярно во время лечения и в течение нескольких месяцев после отмены лекарственного средства, а также в случае клинического подозрения на дисфункцию щитовидной железы (см. раздел «Побочные реакции»).

Нарушения со стороны легких.

Появление одышки или сухого кашля, как изолированных, так и ассоциированных с ухудшением общего состояния, должен рассматриваться как возможный признак легочной токсичности лекарственного средства, например развития интерстициальной пневмопатии и требует рентгенологического обследования пациента (см. раздел «Побочные реакции»).

Нарушения со стороны печени.

Регулярное мониторирование функции печени рекомендуется в начале приема лекарственного средства, далее периодически во время лечения амиодароном (см. раздел «Побочные реакции»). Необходимо уменьшить дозу амиодарона или отменить это лекарственное средство, если уровни трансаминаз возрастают более чем в 3 раза в сравнении с нормой этих показателей.

При использовании амиодарона могут развиваться острые печеночные нарушения (включая тяжелую гепатоцеллюлярную недостаточность или печеночную недостаточность, иногда летальную) и хронические печеночные нарушения.

Нервно-мышечные нарушения.

Амиодарон может обуславливать сенсорную, моторную или смешанную периферическую нейропатию и миопатию (см. раздел «Побочные реакции»).

Нарушения со стороны органов зрения.

При возникновении нечеткости зрения или снижения остроты зрения необходимо немедленно выполнить полное офтальмологическое обследование, в

том числе фундоскопию. Развитие нейропатии или неврита зрительного нерва, обусловленные амиодароном, требует отмены лекарственного средства, поскольку продолжение лечения может привести к прогрессированию нарушений вплоть до слепоты (см. раздел «Побочные реакции»).

Тяжелая брадикардия.

У пациентов, принимавших амиодарон в сочетании с софосбувиром, отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия для лечения гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир или ледипасвир, наблюдалось возникновение тяжелой, потенциально опасной для жизни брадикардии и тяжелых нарушений сердечной проводимости. В связи с этим одновременное применение этих лекарственных средств с амиодароном не рекомендуется.

Если одновременного применения этих лекарственных средств с амиодароном нельзя избежать, следует осуществлять тщательный мониторинг состояния пациентов в начале лечения софосбувиром (отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия). Пациенты с высоким риском возникновения брадиаритмии должны находиться под соответствующим наблюдением в течение не менее 48 часов после начала лечения софосбувиром.

Из-за длительного периода полувыведения амиодарона соответствующий мониторинг нужно также осуществлять у пациентов, прекративших принимать амиодарон в пределах нескольких месяцев перед началом лечения софосбувиром, отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия.

Пациенты, получающие данные лекарственные средства для лечения гепатита С в комбинации с амиодароном, независимо от приема других лекарственных средств, снижающих частоту сердечных сокращений, должны быть предупреждены о симптомах, возникающих при брадикардии и тяжелых нарушениях сердечной проводимости, и о том, что в случае их появления необходимо обратиться за неотложной медицинской помощью.

Нарушения, связанные с взаимодействиями с другими лекарственными средствами.

Комбинации (см. раздел «Взаимодействие с лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») с такими лекарственными средствами, как β -блокаторы, кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, которая требует мер предосторожности при применении),

верапамил и дилтиазем, должны рассматриваться только для профилактики опасных для жизни желудочковых аритмий.

Применение *амиодарона* не рекомендуется в сочетании с *циклоспорином*, *дилтиаземом* (для инъекций) и *верапамилом* (для инъекций), некоторыми противопаразитарными средствами (*галофантрин*, *люмефантрин* и *пентамидин*), некоторыми нейролептиками (*амисульприд*, *хлорпромазин*, *циаемемазин*, *дроперидол*, *флупентиксол*, *флуфеназин*, *галоперидол*, *левомепромазин*, *пимозид*, *пипамперон*, *пипотиазин*, *сертиндол*, *сульпирид*, *сультоприд*, *тиаприд*, *зуклопентиксол*), *фторхинолонами* (за исключением *левофлоксацина* и *моксифлоксацина*), стимулирующими слабительными средствами, *метадоном* или *финголимодом* (см. раздел «Взаимодействие с лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Электролитные нарушения, особенно гипокалиемия.

Гипокалиемия может способствовать проявлению проаритмических эффектов лекарственного средства.

Не рекомендуется применение *амиодарона* с β -блокаторами, ингибиторами кальциевых каналов, снижающими сердечный ритм (*верапамил*, *дилтиазем*), стимулирующими слабительными средствами, которые могут вызвать гипокалиемию.

Гипокалиемию необходимо устранить до начала применения *амиодарона*. Необходимо проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Побочные эффекты, указанные ниже, чаще всего связаны с чрезмерным приемом лекарственного средства; их можно избежать или минимизировать, применяя минимальную поддерживающую дозу.

Безопасность и эффективность *амиодарона* у детей не оценивались в контролируемых клинических исследованиях.

Из-за возможного увеличения порога дефибрилляции и/или стимуляции имплантированными сердечными дефибрилляторами или искусственными водителями ритма необходимо проверять этот порог до лечения *амиодароном* и несколько раз после начала его применения, а также каждый раз при корректировке дозы лекарственного средства.

Влияние на кожу и подкожную клетчатку.

Во время лечения *амиодароном* пациентам рекомендовано избегать ультрафиолетового облучения.

Тяжелые буллезные реакции.

Амиодарон следует с осторожностью назначать пациентам с высоким риском возникновения серьезных кожных реакций, в том числе синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Прием амиодарона необходимо немедленно прекратить при первом появлении кожной сыпи, повреждения слизистой оболочки или при любом другом проявлении гиперчувствительности.

Анестезия.

Анестезиолог должен быть предупрежден перед операцией о том, что пациент принимает амиодарон.

Длительное лечение амиодароном может усиливать гемодинамический риск, ассоциированный с общей и местной анестезией, что будет выражаться через побочные эффекты. К таким побочным эффектам относятся, в частности, брадикардия, артериальная гипотензия, уменьшение сердечного выброса и нарушение сердечной проводимости. Кроме того, у пациентов, получавших амиодарон в раннем послеоперационном периоде, наблюдалось несколько случаев острого респираторного дистресс-синдрома. В связи с этим рекомендуется осуществлять за такими пациентами тщательное наблюдение во время искусственной вентиляции легких (см. раздел «Побочные реакции»).

Нарушения, связанные со вспомогательными веществами.

Это лекарственное средство содержит лактозу. В связи с этим его не следует использовать пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы саамов или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы (редкие наследственные заболевания).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций из-за возможного развития побочных реакций со стороны органов зрения и нервной системы.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. У животных не было выявлено никаких тератогенных эффектов, поэтому не ожидается эффектов мальформации у людей.

Соответствующих клинических данных недостаточно для оценки возможных тератогенных или фетотоксических эффектов амиодарона при его введении в лечебных дозах в I триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод с 14 недели, не ожидается никакого влияния на щитовидную железу эмбриона, если лекарственное средство применялось до этого времени. Избыточное количество йода, поступающего в организм в период приема лекарственного средства, может привести к возникновению гипотиреоза у плода. Учитывая влияние амиодарона на щитовидную железу плода, это лекарственное средство противопоказано к применению во время беременности.

Кормление грудью. Амиодарон и его метаболиты вместе с йодом экскретируются в грудное молоко в концентрациях больших, чем их концентрации в плазме матери. Из-за риска развития гипотиреоза у новорожденного кормления грудью противопоказано в период лечения амиодароном.

Способ применения и дозы

Назначать взрослым внутрь во время или после еды, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости.

Начальное лечение.

Обычный режим дозирования лекарственного средства – 3 таблетки в сутки в течение 8-10 дней.

В некоторых случаях для начального лечения применяют более высокие дозы (4-5 таблеток в сутки), но всегда – в течение короткого периода времени и с мониторингом электрокардиограммы.

Дети

Безопасность и эффективность применения амиодарона детям на данное время не оценивались, поэтому назначение этого лекарственного средства детям не рекомендуется.

Передозировка

Случаи передозировки амиодароном недостаточно документированы. Сообщалось о нескольких случаях возникновения синусовой брадикардии, желудочковой аритмии, особенно *torsades de pointes*, и поражения печени. Лечение должно быть симптоматическим. Учитывая фармакокинетический

профиль этого лекарственного средства, рекомендуется мониторинг состояния пациента, особенно сердечной функции, в течение достаточно длительного периода времени. АМИОДАРОН-ДАРНИЦА и его метаболиты не выводятся с помощью диализа.

Побочные реакции

Побочные эффекты классифицировались по системам органов и по частоте следующим образом: очень часто ($> 10\%$); часто ($> 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($> 0,1\%$, $< 1\%$); редко ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$).

Со стороны органов зрения: очень часто – микродепозиты в роговице, почти у всех взрослых лиц, обычно в пределах участка под зрачком, которые не требуют отмены амиодарона. В исключительных случаях они ассоциированы с цветными гало в ослепляющем свете или с затуманиванием зрения. Микродепозиты в роговице представляют собой сложные липидные отложения и всегда полностью обратимые после отмены лекарственного средства, очень редко – невропатия зрительного нерва (неврит зрительного нерва) с нечеткостью зрения и ухудшением зрения, а также, по результатам осмотра глазного дна, с отеком соска зрительного нерва, который может прогрессировать до более или менее тяжелого снижения остроты зрения. Причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом амиодарона на данное время не установлена.

Однако при отсутствии других очевидных причин развития этого побочного явления рекомендовано отменить амиодарон.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – сообщалось о случаях интерстициального или диффузного альвеолярного заболевания легких и облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией (ОБОП), иногда летальные. Появление одышки при физической нагрузке или сухого кашля, как изолированных, так и ассоциированных с ухудшением общего состояния здоровья (повышенная утомляемость, снижение массы тела и небольшое повышение температуры тела), требует рентгенологического обследования и, при необходимости, отмены лекарственного средства, поскольку эти заболевания легких могут приводить к легочному фиброзу.

Ранняя отмена амиодарона, вместе с назначением терапии кортикостероидами или без нее, ведет к постепенному исчезновению симптоматики. Клинические признаки обычно исчезают в течение 3–4 недель; улучшения рентгенологической картины и легочной функции происходит медленнее (в течение нескольких месяцев).

Сообщалось о нескольких случаях развития плеврита, обычно ассоциированного с интерстициальной пневмопатией; очень редко – бронхоспазм, особенно у пациентов с бронхиальной астмой.

Острый респираторный дистресс-синдром, в отдельных случаях – с летальным исходом, иногда в раннем послеоперационном периоде после хирургического вмешательства (подозревалось возможное взаимодействие с высокими дозами кислорода) (см. раздел «Особенности применения»).

Частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным):

сообщалось о случаях легочного кровотечения, которые в некоторых случаях могут манифестировать кровохарканьем, дыхательная недостаточность. Эти легочные побочные эффекты часто ассоциированы с пневмопатией, индуцированной амиодароном.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – небольшие расстройства пищеварения (тошнота, рвота, дисгевзия), которые обычно возникают в начале лечения лекарственным средством и исчезают после уменьшения его дозы; частота неизвестна – панкреатит/ острый панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: случаи поражения печени (эти случаи диагностировались по повышению уровня трансаминаз в сыворотке крови); очень часто – обычно умеренное и изолированное повышение уровней трансаминаз (в 1,5–3 раза выше нормы), которое исчезало после изменения дозы лекарственного средства или спонтанно; часто – острое поражение печени с повышением уровня трансаминаз в крови и/или желтухой, иногда летальное, которое требует отмены лекарственного средства; очень редко – хроническое поражение печени, цирроз печени, которое требует длительного лечения, печеночная недостаточность. Гистологические изменения соответствуют картине псевдоалкогольного гепатита. Поскольку клинические и лабораторные признаки не четко выражены (вариабельная гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз в крови в 1,5–5 раз выше нормы), показано регулярное мониторирование функции печени.

В случае повышения уровня трансаминаз в крови, даже умеренного, возникающего после приема лекарственного средства в течение более 6 месяцев, необходимо заподозрить развитие хронического поражения печени. Эти клинические и биологические изменения обычно исчезают после отмены лекарственного средства. Сообщалось о нескольких необратимых случаях таких изменений.

Со стороны нервной системы: часто – тремор или иная экстрапирамидная симптоматика. Нарушения сна, в том числе ночные кошмары. Сенсорная,

моторная или смешанная периферическая невропатия; редко – миопатия. Сенсорная, моторная или смешанная периферическая нейропатия и миопатия могут развиваться через несколько месяцев лечения, но иногда они возникают через несколько лет. Эти побочные явления, как правило, обратные после отмены лекарственного средства.

Однако выздоровление может быть неполным, очень медленным и наблюдаться только через несколько месяцев после прекращения приема лекарственного средства очень редко – мозжечковая атаксия. Доброкачественная внутричерепная гипертензия, головная боль. При возникновении единичных головных болей необходимо выполнить обследование для определения их возможной причины.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – брадикардия, обычно умеренная и дозозависимая; нечасто – нарушение проводимости миокарда (синоатриальная блокада, АВ-блокада различной степени), очень редко – выраженная брадикардия и, в исключительных случаях, отказ синусового узла, о которых сообщалось в нескольких случаях (на фоне дисфункции синусового узла, у пациентов пожилого возраста), появление или ухудшение проявлений аритмии, которые сопровождаются приступами стенокардии. Пароксизмальная желудочковая тахикардия *torsade de pointes*. Очень редко – васкулит.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия. У пациентов, принимавших амиодарон, имели место случаи развития гранулем костного мозга. Клиническое значение этого явления неизвестно.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным) – случаи ангионевротического отека, аллергических реакций, включая кожные высыпания.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – фотосенсибилизация. Рекомендуется избегать воздействия солнечного излучения (и ультрафиолетового излучения в целом) во время лечения амиодароном; часто – пигментации кожи синюшного или синюшно-серого цвета, которые возникают на фоне длительного приема высоких суточных доз и медленно исчезают после отмены лекарственного средства (в течение 10–24 месяцев); очень редко – эритема на фоне лучевой терапии. Кожные высыпания, обычно неспецифические. Эксфолиативный дерматит, хотя причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом лекарственного средства на данное время четко не установлена. Алопеция. Частота неизвестна – тяжелые, иногда смертельные, кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: очень редко – эпидидимит, импотенция. Причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом этого лекарственного средства на данное время четко не установлена.

Лабораторные показатели: редко – редкие случаи гипонатриемии могут свидетельствовать о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ), особенно если АМИОДАРОН-ДАРНИЦА принимать одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать гипонатриемию; очень редко – поражение почек с умеренным повышением уровня креатинина.

Со стороны эндокринной системы: очень часто – за исключением случаев, когда присутствуют клинические признаки дисфункции щитовидной железы, «не связанные с приемом лекарственного средства» изменения со стороны содержания гормонов щитовидной железы в крови (увеличенный уровень Т4, нормальный или несколько уменьшенный уровень Т3) не требуют отмены лекарственного средства; часто – гипотиреозидизм обуславливает типичные симптомы: увеличение массы тела, непереносимость холода, апатия, сонливость. Значительное повышение уровня ТТГ подтверждает этот диагноз. Эутиреоидизм обычно достигается в течение 1–3 месяцев после прекращения приема лекарственного средства. Отмена амиодарона не обязательна: в случае, когда применение амиодарона имеет обоснованные показания, лечение этим лекарственным средством может продолжаться в сочетании с заместительной гормональной терапией гормонами щитовидной железы с использованием левотироксина. Дозы левотироксина могут быть откорректированы в зависимости от уровней ТТГ. Гипертиреоидизм установить труднее: симптоматика менее выражена (небольшое беспричинное уменьшение массы тела, недостаточная эффективность антиангинальных и/или противоаритмических лекарственных средств); у пациентов пожилого возраста наблюдаются психические симптомы, даже тиреотоксикоз.

Значительное снижение уровня высокочувствительного ТТГ подтверждает этот диагноз. В таком случае необходимо обязательно отменить амиодарон, чего, как правило, достаточно для наступления клинической нормализации в течение 3–4 недель. Поскольку серьезные случаи этого побочного явления могут быть летальными, необходимо безотлагательно начать надлежащую терапию.

В случае, когда причиной проблем является тиреотоксикоз (как непосредственно, так и через его влияние на уязвимое равновесие миокарда), вариабельность эффективности синтетических антитиреоидных лекарственных средств обуславливает необходимость рекомендовать прием высоких доз

кортикостероидов (1 мг/кг) в течение довольно длительного периода времени (3 месяцев).

Сообщалось о случаях гипертиреозидизма в течение периода продолжительностью до нескольких месяцев после отмены амиодарона.

Другие эндокринные расстройства.

Очень редки случаи СНАСГ (синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона) особенно если АМИОДАРОН-ДАРНИЦА применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать гипонатриемию (также см. подраздел «Лабораторные показатели»).

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 3 контурные ячейковые упаковки в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).