

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АМИДАРОН

## **Состав:**

*действующее вещество:* 1 таблетка содержит амиодарона гидрохлорида 200 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; крахмал кукурузный; натрия кроскармеллоза; повидон; магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и риской, белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антиаритмические препараты III класса.

Код АТХ C01B D01.

## **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

### Противоаритмические свойства.

Удлинение III фазы потенциала действия кардиомиоцитов обусловлено, главным образом, уменьшением тока ионов калия (класс III по классификации Воген-Вильямса).

Замедление сердечного ритма происходит благодаря угнетению автоматизма синусового узла. Этот эффект не блокируется атропином.

Неконкурентное альфа- и бета-антиадренергическое действие.

Замедление синоатриального, предсердного и узлового проведения импульса в миокарде, которое тем более выражено, чем быстрее ритм.

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 из-за умеренного уменьшения периферического сопротивления сосудов и уменьшения частоты сердечных сокращений.

Увеличение коронарного кровотока благодаря прямому действию на гладкие мышцы сосудов миокарда; поддержание сердечного выброса на фоне сниженного артериального давления и

периферического сопротивления сосудов, а также при отсутствии отрицательных инотропных эффектов.

### *Фармакокинетика.*

Амиодарон является соединением, для которого свойственны медленное транспортирование и высокая тканевая афинность.

Его биодоступность при пероральном применении в зависимости от индивидуальных особенностей пациента может составлять от 30 % до 80 % (в среднем – 50 %). После однократного применения дозы лекарственного средства максимальные концентрации в плазме крови достигаются в течение 3-7 часов. Терапевтическая активность проявляется в среднем в течение 1 недели применения лекарственного средства (от нескольких дней до 2 недель).

Период полувыведения амиодарона длительный и характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью (от 20 до 100 дней). В течение первых дней лечения лекарственное средство кумулируется в большинстве тканей организма, особенно в жировой ткани. Элиминация начинается через несколько дней, и соотношение поступления/выведения лекарственного средства достигает равновесия в течение одного или нескольких месяцев, в зависимости от пациента.

Такие характеристики обосновывают использование нагрузочной дозы для быстрого достижения уровня захвата лекарственного средства тканями, необходимого для проявления его терапевтической активности.

Происходит высвобождение некоторого количества йода, который выводится с мочой в виде йодида; при применении амиодарона в суточной дозе 200 мг выведение йода составляет 6 мг/24 часа. Остаток соединения и соответственно большая часть йода экскретируются с калом после метаболизма в печени.

Поскольку с мочой элиминируется незначительное количество лекарственного средства, пациентам с почечной недостаточностью можно применять обычные дозы.

После отмены лекарственного средства его элиминация продолжается в течение нескольких месяцев. Следует отметить, что остаточная активность лекарственного средства может проявляться в течение периода времени от 10 дней до 1 месяца.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Профилактика рецидивов:

- желудочковой тахикардии, которая представляет угрозу для жизни пациента: лечение необходимо начинать в условиях стационара при постоянном контроле за состоянием пациента;
- симптоматической желудочковой тахикардии (документально подтвержденной), которая приводит к нетрудоспособности;
- суправентрикулярной тахикардии (документально подтвержденной), требующей лечения, и в случаях, когда другие лекарственные средства неэффективны или противопоказаны;

– фибрилляции желудочков.

Лечение суправентрикулярной тахикардии: замедление или уменьшение фибрилляции или трепетания предсердий.

Ишемическая болезнь сердца и/или нарушение функции левого желудочка.

### **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).

Нарушение атриовентрикулярной проводимости высокой степени при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора. Нарушение функции щитовидной железы.

Известная гиперчувствительность к йоду, амиодарону или к одному из вспомогательных веществ.

Комбинация с лекарственными средствами, способными вызвать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа *torsades de pointes*:

– противоаритмические средства Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);

– противоаритмические средства III класса (соталол, дофетилид, ибутилид);

– другие лекарственные средства, такие как соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, дифеманил, доласетрон (внутривенно), эритромицин (внутривенно), мизоластин, винкамин (внутривенно), моксифлоксацин, спирамицин (внутривенно), торемифен, некоторые нейролептики (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий*»).

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.**

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

Одновременное применение антиаритмических средств, относящихся к различным классам, может обеспечить достижение благоприятного терапевтического эффекта, но чаще всего лечение такой комбинацией является очень деликатным процессом, который требует тщательного клинического и ЭКГ мониторинга. Одновременное применение противоаритмических средств, которые могут индуцировать возникновение *torsades de pointes* (таких как дизопирамид, хинидиновые соединения, соталол), противопоказано.

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

Одновременное применение с лекарственными средствами, имеющими отрицательное инотропное действие, способствует замедлению сердечного ритма и/или замедляет

атриовентрикулярную проводимость, поэтому требует тщательного клинического и ЭКГ мониторинга.

Лекарственные средства, которые могут индуцировать развитие *torsades de pointes*. Эта аритмия может быть индуцирована некоторыми лекарственными средствами, независимо от того, относятся ли они к противоаритмическим лекарственным средствам или нет. Благоприятными факторами являются гипокалиемия (см. подраздел «Лекарственные средства, снижающие содержание калия»), брадикардия (см. подраздел «Лекарственные средства, замедляющие сердечный ритм») или врожденное или приобретенное удлинение интервала QT.

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

Одновременное применение двух лекарственных средств, каждое из которых является средством, способствующим возникновению *torsades de pointes*, как правило, противопоказано.

Однако метадон и некоторые подгруппы лекарственных средств являются исключением из этого правила, а именно:

– противопаразитарные лекарственные средства (галофантрин, люмефантрин, пентамидин) только не рекомендованы к применению в сочетании с другими средствами, способствующими возникновению *torsades de pointes*;

– нейролептики, которые могут индуцировать *torsades de pointes*, также не рекомендованы к применению в сочетании с другими средствами, способствующими возникновению *torsades de pointes*, но такая комбинация непротивопоказана.

Лекарственные средства, замедляющие сердечный ритм. Многие лекарственные средства могут обуславливать брадикардию. Это, в частности, касается противоаритмических лекарственных средств Ia класса, бета-блокаторов, некоторых противоаритмических лекарственных средств III класса, некоторых блокаторов кальциевых каналов, лекарственных средств наперстянки, пилокарпина и антихолинэстеразных лекарственных средств.

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

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

Нерекомендованные комбинации.

Циклоспорин. Увеличение сывороточных концентраций циклоспорина из-за ухудшения его метаболизма в печени, с риском проявления нефротоксических эффектов. Необходимы количественное определение сывороточных концентраций циклоспорина, мониторинг функции почек и коррекция дозы циклоспорина на фоне лечения амиодароном.

Фторхинолоны. В течение лечения амиодароном следует избегать применения фторхинолонов.

Дилтиазем для инъекций. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады.

Если применения этой комбинации избежать нельзя, чрезвычайно важно осуществлять тщательное клиническое наблюдение и непрерывное мониторирование ЭКГ.

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

Если применения этой комбинации избежать нельзя, чрезвычайно важно осуществлять тщательное клиническое наблюдение и непрерывное мониторирование 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 один из одновременно применяемых лекарственных средств. Если применения этой комбинации избежать нельзя, чрезвычайно важно выполнить предварительную оценку интервала QT и осуществить мониторирование ЭКГ.

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

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

#### Комбинации, которые требуют мер предосторожности при применении

*Пероральные антикоагулянты.* Усиление антикоагулянтного эффекта и увеличение риска кровотечения. Необходим более частый контроль международного нормализованного отношения (МНО). Возможна коррекция дозы перорального антикоагулянта на фоне лечения амиодароном и в течение 8 суток после отмены лекарственного средства.

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

*Бета-блокаторы, применяемые по поводу сердечной недостаточности (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол).* Нарушение автоматизма и проводимости миокарда с риском чрезмерного замедления сердечного ритма. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*. Необходимы клиническое и регулярное ЭКГ мониторирование.

*Дабигатран.* Увеличение плазменных концентраций дабигатрана с повышением риска геморрагических явлений. Необходимы клиническое мониторирование и коррекция дозы дабигатрана в случае необходимости, но не выше 150 мг/сутки.

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

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

*Лекарственные средства наперстянки.* Угнетение автоматизма (чрезмерное замедление

сердечного ритма) и нарушение атриовентрикулярной проводимости.

При применении дигоксина наблюдается повышение уровней дигоксина в крови из-за уменьшения клиренса дигоксина.

Необходимы ЭКГ и клиническое мониторирование, количественное определение уровней дигоксина в крови и, при необходимости, коррекция дозы дигоксина.

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

*Некоторые макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин).* Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Необходимы 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. Необходимы ЭКГ и клиническое мониторирование.

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

*Лекарственные средства, снижающие содержание калия: диуретики, снижающие содержание калия (изолированно или в комбинации), стимулирующие слабительные, амфотерицин В (при в/в введении), глюкокортикоиды (при системном применении), тетракозактид.* Необходимо предотвращать возникновение гипокалемии (и проводить коррекцию гипокалемии); следует тщательно контролировать длительность интервала QT. В случае возникновения пароксизмальной желудочковой тахикардии *torsades de pointes* не следует применять антиаритмические средства (необходимо начать желудочковую кардиостимуляцию; возможно внутривенное введение лекарственных средств магния). Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes* (гипокалиемия является способствующим 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. Необходимы клиническое и ЭКГ мониторирование, а также, при необходимости, количественное определение плазменных концентраций лидокаина. В случае необходимости – коррекция дозы лидокаина на фоне лечения амиодароном и после его отмены.

*Орлистат.* Риск уменьшения плазменных концентраций амиодарона и его активного метаболита. Необходимы клиническое мониторирование и, при необходимости, мониторирование ЭКГ.

*Фенитоин (путем экстраполяции – также и фосфенитоин).* Увеличение плазменных концентраций фенитоина с признаками передозировки, особенно неврологическими признаками (угнетение метаболизма фенитоина в печени). Необходимы клиническое мониторирование, количественное определение плазменных концентраций фенитоина, также

возможна коррекция дозы.

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

*Такролимус.* Увеличение концентраций такролимуса в крови из-за подавления его метаболизма амиодароном. Необходимы количественное определение концентраций такролимуса в крови, мониторинг функции почек и коррекция дозы такролимуса на фоне одновременного применения амиодарона и при его отмене.

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

Необходимо клиническое и ЭКГ-мониторирование.

*Флекаинид.* Амиодарон повышает плазменные уровни флекаинида путем ингибирования цитохрома CYP2D6. Поэтому следует проводить коррекцию дозы флекаинида.

*Лекарственные средства, которые метаболизируются цитохромом P4503A4.*

Одновременное применение таких лекарственных средств с амиодароном, ингибитором CYP3A4, может приводить к повышению их плазменных уровней, а также к повышению их токсичности.

– *Циклоспорин:* комбинация с амиодароном может приводить к повышению уровня циклоспорина в плазме крови. Следует проводить коррекцию дозы.

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

– *Статины:* при одновременном применении амиодарона и статинов, которые метаболизируются с помощью CYP3A4, таких как симвастатин, аторвастатин и ловастатин, повышается риск возникновения мышечной токсичности. При одновременном применении с амиодароном рекомендуется использовать статины, которые не метаболизируются с помощью CYP3A4.

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

*Субстраты CYP2C9.* Амиодарон увеличивает концентрации веществ, которые являются субстратами CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин, за счет подавления ферментов цитохрома P4502C9.

Комбинации, требующие особого внимания.

*Пилокарпин.* Риск избыточного замедления сердечного ритма (аддитивные эффекты лекарственных средств, которые замедляют сердечный ритм).

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

**Особенности применения.**

*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 применения лекарственного средства может усиливаться замедление частоты сердечных сокращений.

Амиодарон индуцирует изменения ЭКГ. Эти индуцированные амиодароном изменения включают удлинение интервала QT вследствие удлиненной реполяризации, с возможным появлением зубца U. Это является признаком терапевтического действия лекарственного средства, а не его токсичности.

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

Сообщалось о случаях, иногда летальных, появления новой аритмии или ухудшения уже существующей и леченной аритмии (см. раздел «*Побочные реакции*»).

Аритмогенный эффект амиодарона слабый или даже ниже такого, который наблюдается у большинства противоаритмических средств, и обычно проявляется на фоне применения некоторых комбинаций лекарственных средств (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий*») или в случае наличия нарушений электролитного равновесия. Несмотря на то, что амиодарон может вызывать удлинение интервала QT, его способность провоцировать пароксизмальную желудочковую тахикардию *torsades de pointes* слабая. В течение лечения рекомендуется проводить ЭКГ.

*Со стороны щитовидной железы.* Это лекарственное средство содержит йод, в связи с чем оказывает влияние 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 выполняться.

Амиодарон может обуславливать нарушение функций щитовидной железы, особенно у пациентов с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе. Количественное определение содержания ТТГ рекомендуется для всех пациентов до начала применения лекарственного средства, затем регулярно во время лечения и в течение нескольких месяцев после отмены лекарственного средства, а также в случае клинического подозрения на дисфункцию щитовидной железы.

*Нарушения со стороны легких.* Появление одышки или сухого кашля, как изолированных, так и ассоциированных с ухудшением общего состояния, должно рассматриваться как возможный признак легочной токсичности лекарственного средства, например, развития интерстициальной пневмопатии, и требует рентгенологического обследования пациента. Необходимо пересмотреть целесообразность применения амиодарона, поскольку интерстициальный пневмонит, как правило, является обратимым при условии ранней отмены амиодарона.

*Нарушения со стороны печени.* Регулярное мониторирование функций печени рекомендуется в начале применения лекарственного средства, далее – периодически в течение лечения амиодароном. Необходимо уменьшить дозу амиодарона или отменить это лекарственное средство, если уровни трансаминаз возрастают более чем в 3 раза по сравнению с показателями нормы. При применении амиодарона могут развиваться острые печеночные расстройства (включая тяжелую гепатоцеллюлярную недостаточность или печеночную



недостаточность, иногда летальную) и хронические печеночные расстройства.

*Нервно-мышечные нарушения.* Амiodарон может вызывать 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, обусловленных амиодароном, требует отмены лекарственного средства, так как продолжение лечения может привести к прогрессированию нарушений до слепоты.

*Нарушения, связанные с взаимодействиями с другими лекарственными средствами.*

Комбинации с такими лекарственными средствами как:

– бета-блокаторы, кроме соталолола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, которая требует мер предосторожности при применении);

– верапамил и дилтиазем

следует рассматривать только для профилактики опасных для жизни желудочковых аритмий.

Не рекомендуется одновременное применение амиодарона с такими лекарственными средствами: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, которые снижают частоту сердечных сокращений (верапамил, дилтиазем), слабительные средства, которые могут вызвать гипокалиемию.

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, циамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол) и метадоном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Нарушения, связанные со вспомогательными веществами.* Данное лекарственное средство содержит лактозу, поэтому оно не рекомендуется для применения пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы (редкие наследственные заболевания).

Электролитные нарушения, особенно гипокалиемия: важно учитывать ситуации, которые могут быть ассоциированы с гипокалиемией, которая может способствовать проявлению проаритмических эффектов лекарственного средства.

Гипокалиемию необходимо устранить до начала применения амиодарона.

Нежелательные эффекты, указанные ниже, чаще всего связаны с чрезмерным применением лекарственного средства; их можно избежать или минимизировать посредством тщательного соблюдения минимальной поддерживающей дозы.

Пациентов следует предупредить о необходимости избегать пребывания на солнце во время лечения лекарственным средством, а также о необходимости использования солнцезащитных средств.

Безопасность и эффективность применения амиодарона детям не оценивались в контролируемых клинических исследованиях.

Из-за возможного увеличения порога дефибриляции 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 коррекции дозы лекарственного средства.

**Анестезия.** Перед операцией следует предупредить анестезиолога о том, что пациент применяет амиодарон.

Длительное применение амиодарона может повышать гемодинамический риск, связанный с общей или местной анестезией, и риск возникновения побочных эффектов, особенно таких как 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 тщательное наблюдение за такими пациентами во время искусственной вентиляции легких.

**Применение в период беременности или кормления грудью.**

**Беременность.** Учитывая влияние на щитовидную железу плода, амиодарон противопоказан в период беременности, кроме случаев, когда польза для матери превышает риск для плода.

**Кормление грудью.** Амиодарон проникает в грудное молоко в значительных количествах, поэтому применение лекарственного средства в период кормления грудью противопоказано.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.**

Данные о влиянии лекарственного средства на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие повышенного внимания, отсутствуют. Однако следует учитывать возможность развития побочных реакций со стороны нервной системы и органов зрения.

### **Способ применения и дозы.**

**Начальное лечение.** Обычная рекомендуемая доза лекарственного средства – по 200 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки в течение 8-10 дней. В некоторых случаях для начального лечения можно использовать более высокие дозы (4-5 таблеток в сутки), но всегда – в течение короткого периода времени и под электрокардиографическим контролем.

**Поддерживающее лечение.** Следует применять минимальную эффективную дозу. В зависимости от реакции пациента на применение лекарственного средства поддерживающая доза может составлять от ½ таблетки в сутки (1 таблетка каждые 2 дня) до 2 таблеток в сутки.

**Дети.** Безопасность и эффективность применения амиодарона детям не оценивались, поэтому применение лекарственного средства этой категории пациентов не рекомендуется.

### **Передозировка.**

Информация о передозировке амиодарона ограничена.

**Симптомы.** Имеются данные о нескольких случаях возникновения синусовой брадикардии, желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*, и поражения печени.

**Лечение.** Симптоматическое. Учитывая фармакокинетический профиль этого лекарственного средства, рекомендуется мониторинг состояния пациента, особенно сердечной функции, в течение достаточно длительного периода времени. Амиодарон и его метаболиты не

выводятся с помощью диализа.

### ***Побочные реакции.***

*Со стороны органов зрения:* микроотложения в роговице почти у всех взрослых, 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 – это сложные липидные отложения, они всегда являются полностью обратимыми после отмены лекарственного средства.

Нейропатия зрительного нерва (неврит зрительного нерва), которая может прогрессировать до полной слепоты, а также, по результатам осмотра глазного дна, с отеком соска зрительного нерва, что может прогрессировать до более или менее серьезного снижения остроты зрения. Причинно-следственная связь этого побочного явления с применением амиодарона на данное время не установлена. Однако в случае отсутствия других очевидных причин развития этого побочного явления рекомендуется отменить амиодарон.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* фотосенсибилизация. Рекомендуется избегать воздействия солнечного излучения (и ультрафиолетового излучения в целом) во время лечения лекарственным средством.

Пигментации кожи синюшного или синюшно-серого цвета, которые возникают на фоне длительного применения высоких суточных доз лекарственного средства и медленно исчезают после отмены лекарственного средства (в течение 10-24 месяцев).

Эритема на фоне лучевой терапии; кожные высыпания, обычно неспецифические; эксфолиативный дерматит (хотя причинно-следственная связь этого побочного явления с применением лекарственного средства на данное время четко не установлена); алопеция; крапивница.

*Со стороны эндокринной системы:* некоторое «несоответствие» уровня тиреоидных гормонов (увеличение уровня Т4 при нормальном или несколько сниженном уровне Т3), при отсутствии клинических признаков дисфункции щитовидной железы, не требует прекращения лечения.

Гипотиреоз обуславливает типичные симптомы: увеличение массы тела, непереносимость холода, апатия, сонливость. Значительное повышение уровня ТТГ подтверждает этот диагноз. Эутиреоз обычно достигается в течение 1-3 месяцев после прекращения приема лекарственного средства. Отмена лекарственного средства не обязательна: в случае, когда применение амиодарона имеет обоснованные показания, лечение этим лекарственным средством может продолжаться в комбинации с терапией гормонами щитовидной железы с применением левотироксина. Дозы левотироксина могут быть откорректированы в зависимости от уровней ТТГ.

Гипертиреоз диагностировать труднее, поскольку 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 уровней 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 незамедлительно начать надлежащую терапию.

В случае, когда причиной проблем является тиреотоксикоз (как непосредственно, так и из-за его влияния на уязвимое равновесие миокарда), вариабельность эффективности синтетических анти тиреоидных лекарственных средств обуславливает необходимость рекомендовать применение высоких доз кортикостероидов (1 мг/кг) в течение достаточно длительного периода времени (3 месяцев). Сообщалось о случаях гипертиреоза на протяжении нескольких месяцев после отмены амиодарона.

Очень редкие случаи СНСАГ (синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона), особенно если лекарственное средство применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать гипонатриемию.

*Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:* наблюдались случаи возникновения диффузной интерстициальной или альвеолярной пневмопатии и облитерирующего бронхиолита с пневмонией, иногда с летальным исходом. 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, приводят к постепенному исчезновению симптоматики. Клинические признаки обычно исчезают в течение 3-4 недель; улучшение рентгенологической картины и легочной функции происходит медленнее (в течение нескольких месяцев).

Известно о нескольких случаях развития плеврита, обычно ассоциированного с интерстициальной пневмопатией.

Бронхоспазм у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой. Острый респираторный дистресс-синдром, в отдельных случаях – с летальным исходом, иногда в раннем послеоперационном периоде после хирургического вмешательства (возможно, из-за взаимодействия с высокими дозами кислорода).

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

*Со стороны нервной системы:* тремор или другая экстрапирамидная симптоматика; нарушения сна, в том числе ночные кошмары; сенсорная, моторная или смешанная периферическая нейропатия; 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, обратимы после отмены лекарственного средства. Однако выздоровление может быть неполным, очень медленным и наблюдаться лишь через несколько месяцев после прекращения применения лекарственного средства.

Мозжечковая атаксия; доброкачественная внутричерепная гипертензия; головная боль. При возникновении единичных случаев головной боли необходимо выполнить обследование для определения их возможной причины.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* есть данные о случаях поражения печени (эти случаи диагностировались по повышенным уровням трансаминаз в сыворотке крови); обычно умеренное и изолированное повышение уровней трансаминаз (в 1,5-3 раза выше нормы),

которое исчезало после уменьшения дозы лекарственного средства или даже спонтанно; острое поражение печени с повышением уровня трансаминаз в крови и/или желтухой, включая печеночную недостаточность, иногда летальное, которое требует отмены лекарственного средства; хроническое поражение печени, требующее длительного лечения. Гистологические изменения соответствуют картине псевдоалкогольного гепатита или цирроза печени. Поскольку клинические и лабораторные признаки нечетко выражены (вариабельная гепатомегалия, повышение уровней трансаминаз в крови в 1,5-5 раз от нормы), показано регулярное мониторирование функции печени.

В случае повышения уровней трансаминаз в крови, даже умеренного, возникающего после применения лекарственного средства в течение более чем 6 месяцев, существует вероятность развития хронического поражения печени. Эти клинические и биологические изменения обычно исчезают после отмены лекарственного средства. Зарегистрированы несколько случаев необратимых последствий.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* брадикардия (обычно умеренная и дозозависимая); нарушение проводимости миокарда (синоатриальная блокада, AV-блокада различной степени); выраженная брадикардия и, в исключительных случаях, отказ синусового узла (на фоне дисфункции синусового узла, у пациентов пожилого возраста); возникновение или ухудшение существующей аритмии, которая иногда сопровождается остановкой сердца; пароксизмальная желудочковая тахикардия *torsades de pointes*; васкулит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* небольшие расстройства пищеварения (тошнота, рвота, дисгевзия), которые обычно возникают в начале лечения лекарственным средством и исчезают после уменьшения его дозы.

*Со стороны молочных желез и репродуктивной системы:* эпидидимит (причинно-следственная связь этого побочного явления с применением данного лекарственного средства на данное время четко не установлена); импотенция.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* гемолитическая и апластическая анемии, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* возможны случаи ангионевротического отека.

*Исследования:* редкие случаи гипонатриемии (могут свидетельствовать о развитии СНСАГ); поражение почек с умеренным повышением уровней креатинина.

**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 блистере; по 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

