

**Инструкция
по медицинскому применению препарата
КОРДАРОН® / CORDARONE®**

Торговое название препарата Кордарон® / Cordarone®

Международное непатентованное название

амиодарон / amiodarone

Лекарственная форма

Раствор для внутривенных инъекций.

Состав

В 1 ампуле (3 мл) содержится:

Действующее вещество:

Амиодарона гидрохлорид 150 мг

Вспомогательные вещества:

Бензиловый спирт (E1519) 60 мг

Полисорбат 80 (E433) 300 мг

Вода для инъекций До 3,0 мл

Описание

Прозрачная жидкость светло-желтого цвета, практически не содержащая суспендированных частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Антиаритмические средства, класс III.

Код АТХ: C01BD01.

Фармакологические свойства

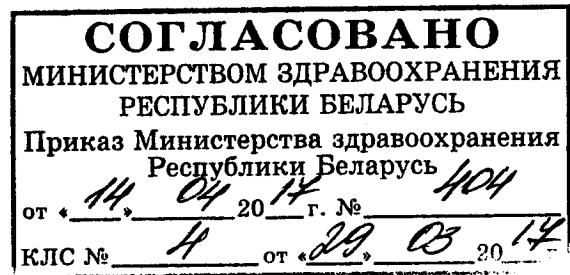
Фармакодинамика

Антиаритмические свойства

- Увеличение продолжительности 3-й фазы потенциала действия клеток сердца, без изменения его высоты или скорости его подъема (эффект антиаритмика III класса по классификации Вогана Вильямса). Изолированное увеличение продолжительности 3-й фазы потенциала действия является результатом замедления тока калия без изменения тока натрия и кальция.
- Брадикардическое действие из-за снижения автоматизма синусового узла. Данный эффект не устраняется введением атропина.
- Неконкурентная блокада альфа- и бета-адренергических рецепторов.
- Замедление синоатриальной, предсердной и атриовентрикулярной проводимости, более выраженное при тахикардии.
- Не изменяет внутрижелудочковую проводимость.
- Увеличение рефрактерных периодов и уменьшение возбудимости миокарда предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла.
- Замедление проведения и увеличение продолжительности рефрактерного периода в дополнительных предсердно-желудочковых пучках.
- Отсутствие отрицательного инотропного действия.

Сердечно-легочная реанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, рефрактерной к электроимпульсной терапии

Эффективность и безопасность внутривенного введения амиодарона пациентам с остановкой



сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к электроимпульсной терапии, была оценена в двух двойных слепых исследованиях: исследование ARREST (сравнение амиодарона с плацебо) и исследование ALIVE (сравнение амиодарона и лидокаина). Первичной конечной точкой обоих исследований было количество пациентов, живых в момент их поступления в стационар.

В исследовании ARREST 504 пациента с наступившей вне больницы вторичной остановкой сердца после фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии без устойчивого пульса (по меньшей мере 3 попытки дефибрилляции и применение адреналина) были рандомизированы на две группы и получали либо 300 мг амиодарона, разведенного в 20 мл 5%-го раствора глюкозы и быстро введённого в периферическую вену (246 пациентов) или плацебо (258 пациентов). У 197 пациентов (39%), живых при поступлении в стационар, амиодарон значительно увеличил вероятность успешного реанимирования и госпитализации в стационар: 44% в группе амиодарона и 34% в группе плацебо ($p=0,03$).

После поправки на другие прогностические факторы, скорректированное отношение шансов выживания после приема было 1,6 в группе амиодарона по сравнению с группой плацебо (IC 95%, 1,1–2,4; $p=0,02$). В группе амиодарона по сравнению с группой плацебо у большего количества пациентов проявилась гипотензия (59% по сравнению с 48%, $p=0,04$) или брадикардия (41% по сравнению с 25%, $p=0,004$).

В исследовании ALIVE 347 пациентов с фибрилляцией желудочков, устойчивой к трём попыткам дефибрилляции, адреналину, последующим попыткам дефибрилляции, а также пациентам с рецидивом после первоначально эффективной дефибрилляции, были рандомизированы в группы приёма амиодарона (5 мг/кг массы тела, разбавление в 30 мл 5%-го раствора глюкозы) и плацебо лидокаина или в группу, пациенты которой получали лидокаин (1,5 мг/кг в концентрации 10 мг/мл) и плацебо амиодарона, содержащего тот же растворитель (полисорбат 80).

Среди 347 пациентов, включенных в исследование, амиодарон значительно увеличивал вероятность реанимирования и поступления в стационар: 22,8% в группе амиодарона (41 пациент из 180) и 12% в группе лидокаина (20 пациентов из 167), $p=0,009$. После поправки на другие факторы, которые могли влиять на вероятность выживания, скорректированное отношение шансов выживания при госпитализации составило 2,49 у пациентов, получавших амиодарон (IC 95%: 1,28–4,85, $p=0,007$) по сравнению с пациентами, получавшими лидокаин. Отсутствовала разница между двумя группами лечения в отношении количества пациентов, которым требовалось купирование брадикардии атропином или кровяного давления дофамином, а также в отношении количества пациентов, которые получали лидокаин (в дополнение к препарату, который являлся предметом исследования).

Количество пациентов с асистолией после дефибрилляции и назначения исследуемого лечения была значительно выше у пациентов группы лидокаина (28,9%), амиодарона (18,4%), $p=0,04$.

Педиатрическая популяция

Контролируемые клинические исследования применения у детей не проводились. Согласно опубликованным исследованиям переносимость амиодарона оценивалась у 1118 детей с разной степенью аритмии.

В педиатрических клинических испытаниях были использованы следующие дозы:

- лечение приступа: 5 мг/кг массы тела в течение от 20 минут до 2 часов.
- поддерживающее лечение: 10 -15 мг/кг/сутки от нескольких часов до нескольких дней.

В случае необходимости, принимать перорально при обычной нагрузочной дозе в первый день инфузии.

Фармакокинетика

После введения амиодарона его концентрация в крови очень быстро снижается в связи с поступлением препарата в ткани; активность достигает максимума приблизительно на 15-й

минуте и исчезает приблизительно через 4 часа после введения.

Амиодарон метаболизируется в основном с участием CYP3A4, а также CYP2C8. Амиодарон и его метаболит, дезетиламиодарон, *in vitro* являются потенциальными ингибиторами цитохрома CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и дезетиламиодарон могут также ингибировать транспортные белки, такие как Р-гликопротеин и ТОСТ2 (транспортный белок органического катиона). Исследование показало увеличение на 1,1% концентрации креатинина субстрата (ТОСТ2). Данные *in vivo* описывают взаимодействие амиодарона с субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и Р-гликопротеина.

Педиатрическая популяция

Контролируемые клинические исследования применения амиодарона у детей не проводились.

Согласно опубликованным ограниченными данным, разница в фармакокинетических параметрах между взрослыми и детьми отсутствует.

Доклинические данные о безопасности

В ходе 2-летних исследований канцерогенности на крысах амиодарон вызывал увеличение фоликулярных опухолей щитовидной железы (аденом и/или карцином) у особей обоих полов при клинически значимом воздействии. Поскольку результаты исследований мутагенности были отрицательными, для данного типа индукции опухолей предполагается эпигенетический, а не генотоксичный механизм. Такое влияние на щитовидную железу крыс и мышей вероятнее всего вызывается воздействием амиодарона на синтез и/или высвобождение гормонов щитовидной железы. Значимость данных результатов для людей низкая.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Тяжелые нарушения сердечного ритма, в случаях, когда невозможен прием препарата внутрь, в частности:

- нарушения предсердного ритма с высокой частотой желудочковых сокращений
- тахикардия на фоне синдрома Вольфа - Паркинсона - Уайта
- документированные симптоматические, жизнеугрожающие, ведущие к нетрудоспособности нарушения желудочкового ритма

- Сердечно-легочная реанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, рефрактерной к электроимпульсной терапии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКИ

При внутривенном введении запрещено добавлять в инфузионный раствор другие препараты!

В связи с особенностями лекарственной формы препарата, не использовать концентрации, меньшие 2 ампул на 500 мл. Применять только изотонический (5%) раствор глюкозы.

Амиодарон необходимо вводить через центральный венозный катетер, за исключением случаев сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, когда в отсутствие центрального венозного доступа, могут быть использованы периферические вены (см. раздел «Меры предосторожности»).

Инфузия через центральный венозный катетер

в случаях тяжёлых нарушений сердечного ритма, когда невозможен прием препарата

внутри, за исключением сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, рефрактерной к электроимпульсной терапии.

Купирование приступа: обычно 5 мг/кг, после разбавления в 250 мл 5% глюкозы по возможности – с использованием инфузomата, в течение периода от 20 минут до 2-х часов; вливание можно повторять 2-3 раза в течение 24 часов.

Терапевтическое действие кратковременное, может потребоваться дальнейшее введение.

Поддерживающая терапия: 10–20 мг/кг/сутки (в среднем 600–800 мг/сутки, до 1,2 г/сутки) после разбавления в 250 мл 5% глюкозы в течение нескольких суток.

С первого дня лечения следует начинать постепенный переход на приём препарата внутрь (3 таблетки в день). Эта доза может быть увеличена до 4–5 таблеток в сутки.

Инфузия в периферическую вену

в условиях проведения сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, рефрактерной к электроимпульсной терапии.

Касательно подхода, а также принимая во внимание ситуацию, в которой применимо это показание, рекомендуется использование центрального венозного катетера, если он есть в немедленном распоряжении; в противном случае введение может быть выполнено через периферический венозный доступ в самую крупную периферическую вену с максимальным кровотоком.

Первая внутривенная доза составляет 300 мг (или 5 мг/кг) после разведения в 20 мл 5% раствора глюкозы. Вводится струйно.

Дополнительное внутривенное введение 150 мг (или 2,5 мг/кг) может выполняться, если фибрилляция не купируется.

Не смешивать в одном шприце с другими препаратами!

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность применения амиодарона у детей не установлены.

Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика».

В связи с наличием бензилового спирта препарат противопоказан детям младше 3 лет (см. раздел «Противопоказания»).

Пожилые пациенты

Как и для всех пациентов, важно, чтобы использовалась минимальная эффективная доза.

Хотя отсутствуют доказательства того, что требования по дозировке отличаются для этой группы пациентов, они могут быть более восприимчивы к действию препарата и более склонны к проявлению брадикардии и нарушению проводимости, при применении высоких доз препарата. Особое внимание следует обратить на мониторинг функции щитовидной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Данный препарат противопоказан в следующих случаях:

- Синусовая брадикардия и синоатриальная блокада за исключением случаев коррекции состояния искусственным водителем ритма
- Синдром слабости синусового узла за исключением случаев коррекции состояния искусственным водителем ритма (риск «остановки» синусового узла)

- Тяжелые нарушения проводимости (в том числе би- и трифасцикулярные блокады), некоррегируемые искусственным водителем ритма
- Гипертиреоз, в связи с возможным его усугублением при приеме амиодарона
- Повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или одному из вспомогательных веществ препарата
- Сердечно-сосудистый коллапс
- Тяжелая артериальная гипотензия
- Беременность (исключая особые обстоятельства – см. раздел «Беременность и грудное вскармливание»)
- Грудное вскармливание
- Детям до 3 лет, в связи с содержанием бензилового спирта
- В сочетании с теллапревиром, кобицистатом, а также препаратами, способными вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт», к которым относятся (за исключением противопаразитарных средств, нейролептиков и метадона):
 - антиаритмические средства класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид),
 - антиаритмические средства класса III (соталол, дофетилид, ибутилид),
 - другие препараты, такие как мышьяк, бепридил, цизаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, домперидон, доласетрон внутривенно, дронедазон, эритромицин внутривенно, левофлоксацин, меквитазин, мизоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин внутривенно, торемифен, винкамин внутривенно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»)

Данные противопоказания не относятся к применению амиодарона в случае сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, вызванной рефрактерной фибрилляцией желудочков.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные эффекты классифицированы по органам и системам, а также по частоте проявления следующим образом:

очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Со стороны сердца

Часто:

- Брадикардия.

Очень редко

- Выраженная брадикардия, в некоторых случаях сообщалось, в частности, о блокаде синусового узла, в частности, у пожилых пациентов.

Проаритмогенное действие (сообщалось о возникновении новых аритмий или усугублении существующих, иногда со смертельным исходом).

Частота неизвестна

- Аритмия типа "пируэт".

Со стороны сосудов

Часто

- Снижение артериального давления, как правило, умеренное и кратковременное. Случаи

тяжелой гипотензии или коллапса были зарегистрированы, особенно после передозировки или слишком быстрого введения.

Очень редко

- Приливы крови к коже лица.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто:

- Тошнота.

Частота неизвестна

- Панкреатит / острый панкреатит.

Нарушения общего характера и реакции в месте введения

Часто

Воспалительные реакции, такие как поверхностный флебит, при введении непосредственно в периферическую вену; реакции в месте введения, такие как боль, эритема, отек, некроз, транссудация, инфильтрация, воспаление, флебит, целлюлит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Сообщалось о случаях повреждения печени. Такие случаи были диагностированы на основании повышенного уровня трансаминаз в сыворотке крови.

В частности, сообщалось о следующем:

Очень редко

- Повышение уровня трансаминаз, изолированное и обычно умеренное (1,5–3-кратное повышение) и снижающееся при уменьшении дозы или даже спонтанно.

- Острое поражение печени с гипертрансаминаземией и/или желтухой, иногда со смертельным исходом - требуется прекращение лечения.

- Хроническое поражение печени во время продолжительной (пероральной) терапии. Гистологическое исследование демонстрирует результаты, соответствующие псевдоалкогольному гепатиту. Оценка клинической и биологической картины (непостоянная гепатомегалия, гипертрансаминаземия: 1,5–3-кратное повышение уровня трансаминаз) требует регулярного контроля функции печени. Даже умеренное повышение уровня трансаминаз, наблюдающееся после лечения в течение более 6 месяцев может привести к диагностированию хронического заболевания печени. Клинические и биологические нарушения, как правило, обратимы после прекращения лечения. Сообщалось о нескольких случаях необратимых изменений.

Со стороны иммунной системы

Очень редко

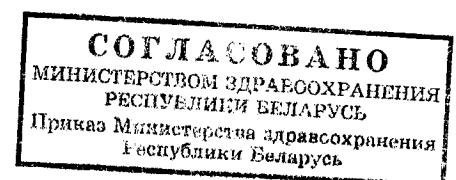
- Анафилактический шок.

Частота неизвестна

- Ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы

Очень часто



- Нарушения функций щитовидной железы. Помимо всех клинических признаков дистиреоза (нарушения функции щитовидной железы), диссоциированные нарушения уровня гормонов щитовидной железы (увеличение уровня Т4, уровень Т3 в норме или слегка понижен) не требуют прекращения лечения.

Часто

- Нарушения функций щитовидной железы. Гипотиреоз с его классическими проявлениями: увеличение массы тела, зябкость, апатия, сонливость, диагностический признак — явное повышение уровня ТТГ сыворотки крови. Постепенная нормализация функции щитовидной железы (эутиреоз) обычно наблюдается в течение 1–3 месяцев после прекращения лечения, прекращение лечения не является обязательным: если показания к применению это оправдывают, то лечение амиодароном может быть продолжено, с одновременной дополнительной терапией L-тироксина под контролем уровня ТТГ в сыворотке крови.

Гипертиреоз протекает более скрыто, с небольшим количеством симптомов (незначительная необъяснимая потеря массы тела, уменьшение антиаритмической и/или антиангинальной эффективности); психические расстройства у пациентов пожилого возраста или даже явления тиреотоксикоза.

Диагноз подтверждается выявлением пониженного уровня ТТГ сыворотки крови (сверхчувствительный критерий). Отмена амиодарона в таких случаях является обязательной: как правило, клиническая симптоматика нормализуется в течение 3–4 недель. Тяжелые случаи могут привести к летальному исходу для пациента, поэтому в таких случаях требуется неотложное врачебное вмешательство.

Если состояние пациента ухудшается, как из-за самого тиреотоксикоза, так и в связи с опасным дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, рекомендуется незамедлительно начать лечение кортикостероидами (1 мг/кг) и продолжать его достаточно долго (3 месяца). Сообщалось о случаях гипертиреоза, развившегося через несколько месяцев после отмены амиодарона.

Очень редко

- Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).

Со стороны органа зрения

Частота неизвестна

- оптическая нейропатия/неврит, со снижением остроты зрения, которая может прогрессировать в слепоту.

Со стороны нервной системы

Очень редко

- Доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга).

Психические расстройства

Частота неизвестна

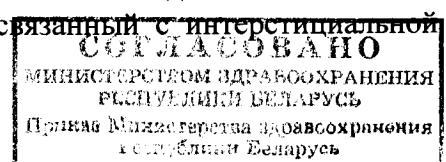
- Спутанность сознания, бред, галлюцинации.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко

- Интерстициальный пневмонит или фиброз, иногда со смертельным исходом.

- Острый респираторный дистресс-синдром, как правило, связанный с интерстициальной



болезнью лёгких, иногда с летальным исходом, иногда непосредственно после хирургических вмешательств (предполагается возможность взаимодействия с высокими дозами кислорода). Следует рассмотреть возможность отмены амиодарона и назначение кортикостероидов (см. раздел 4.4). Бронхоспазм и/или апноэ в случае тяжелой дыхательной недостаточности, особенно у пациентов с астмой.

Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки

Очень редко

- Повышенное потоотделение, алопеция.

Часто

- Экзема.

Частота неизвестна

- Тяжелые кожные реакции, иногда со смертельным исходом, такие как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, синдром лекарственной гиперчувствительности (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами).

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Частота неизвестна

- Боль в пояснице, боль в спине.

Со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна

- Нейтропения, агранулоцитоз.

Со стороны репродуктивной системы

Частота неизвестна

- Снижение либидо.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки при инъекционном введении амиодарона плохо документированы. Зарегистрированы некоторые случаи синусовой брадикардии, желудочковых аритмий, включая аритмию типа "пируэт", и повреждения печени. Лечение должно быть симптоматическим. С учетом кинетики продукта, необходимо достаточно длительное клиническое наблюдение за пациентом, в частности, мониторинг сердечной деятельности.

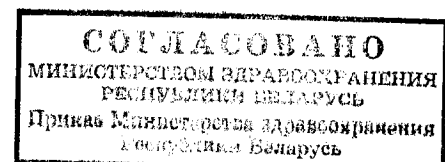
Амиодарон и его метаболиты не выводятся при диализе.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Особые предупреждения

Связанные со способом применения

Инфузия в центральную вену



Введение через центральный венозный катетер: в случаях тяжелых нарушений сердечного ритма, когда невозможен приём препарата внутрь, за исключением случаев сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, рефрактерной к электроимпульсной терапии.

Инъекционный амиодарон необходимо вводить через центральный венозный катетер. Введение через периферический венозный доступ может вызывать местные реакции, такие как поверхностный флебит.

Амиодарон для инъекций следует вводить исключительно в разведенном состоянии в виде медленной инфузии. Даже очень медленная прямая внутривенная инъекция может вызвать или усугубить гипотензию, сердечную недостаточность или тяжелую дыхательную недостаточность (см. раздел «Побочное действие»).

Инфузия в периферическую вену

Введение в периферическую вену при проведении сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, рефрактерной к электроимпульсной терапии.

Введение через периферический венозный доступ, как правило, не рекомендуется из-за гемодинамического риска (тяжелая гипотензия, сердечнососудистый коллапс); по возможности препарат следует вводить через центральный венозный доступ.

Использование центрального венозного катетера рекомендуется, если он есть в немедленном распоряжении; в противном случае введение может быть выполнено через периферический венозный доступ в самую крупную периферическую вену с максимальным кровотоком.

Как можно скорее пациент должен быть доставлен в отделение интенсивной терапии для постоянного контроля артериального давления и ЭКГ.

Запрещено добавлять в шприц другой препарат.

При необходимости продолжения лечения амиодароном оно должно осуществляться путем медленной инфузии в центральную вену при непрерывном мониторинге артериального давления и ЭКГ.

Связанные с амиодароном

Применение амиодарона не рекомендуется в сочетании с циклоспорином, дилтиаземом (инъекции) и верапамилом (инъекции), некоторыми противопаразитарными средствами (галофантрин, лумефантрин, пентамидин), некоторыми нейролептиками (амисульприд, **хлорпромазин**, циаемемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол), фторхинолонами (кроме левофлоксацина и моксифлоксацина), стимулирующими слабительными средствами, метадоном, финголимодом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы

Сообщалось о возникновении новых аритмий или усугублении существующих и купированных аритмий, иногда со смертельным исходом (см. раздел «Побочное действие»).

Риск индуцирования амиодароном «пируэтной» тахикардии, из-за удлинения интервала QT, значительно меньше, чем у большинства антиаритмических препаратов и, обычно, проявляется только в комбинации с некоторыми лекарственными средствами и / или при наличии гипокалиемии (см. раздел «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Тяжелые кожные реакции

Могут проявляться тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), которые могут быть опасным для жизни или смертельными. При возникновении симптомов или признаков, указывающих на эти синдромы (таких как прогрессирующая сыпь на коже с пузырями или поражением слизистой), лечение амиодароном следует немедленно прекратить.

Проявления со стороны органов зрения

При таких проявлениях, как расплывчатое зрение или при снижении остроты зрения необходимо немедленно провести полное офтальмологическое обследование, включая исследование глазного дна. В случае развития нейропатии или неврита зрительного нерва, препарат необходимо отменить, так как имеется вероятность развития слепоты (см. раздел *Побочное действие*).

Тяжелая брадикардия

Случаи тяжелой брадикардии, потенциально опасной для жизни и тяжелые нарушения проводимости наблюдались при применении амиодарона в сочетании софосбувиром или другим противовирусным препаратом (ДАА), воздействующим непосредственно на вирус гепатита С (ВГС), таким как даклатасвир, симепревивир или ледипасвир. Таким образом, сопутствующее назначение этих препаратов с амиодароном не рекомендуется.

Если применение в сочетании с амиодароном нельзя избежать, рекомендуется внимательно следить за пациентами вначале монотерапии софосбувиром или в сочетании с другими противовирусными препаратами прямого действия. Пациенты, у которых установлен высокий риск развития брадиаритмии, должны находиться под непрерывным наблюдением в течение первых 48 часов после начала лечения софосбувиром.

Из-за длительного периода полувыведения амиодарона, пациенты должны находиться под соответствующим наблюдением после прекращения приема амиодарона в течение нескольких месяцев, предшествующих началу лечения только софосбувиром или софосбувиром в сочетании с другими противовирусными препаратами прямого действия.

Пациенты, получающие эти препараты для лечения гепатита С в сочетании с амиодароном, совместно с или без других препаратов, которые снижают частоту сердечных сокращений, должны быть осведомлены о симптомах тяжелой брадикардии и нарушении проводимости и должны незамедлительно обратиться к врачу при их проявлении.

Проявления со стороны легочной системы

Сообщалось о нескольких случаях интерстициальной пневмопатии при применении инъекционного амиодарона. Появление одышки или сухого кашля, как сопровождающихся, так и не сопровождающихся ухудшением общего состояния, может указывать на возможность легочной токсичности, такой как интерстициальная пневмопатия, подозрение на развитие которой требует проведения рентгенологического исследования лёгких (см. раздел «Побочное действие»).

Кроме того, у пациентов, получавших амиодарон в период непосредственно после хирургического вмешательства, в некоторых случаях отмечали острый респираторный дистресс-синдром. При применении искусственной вентиляции легких требуется строгий контроль за состоянием таких пациентов.

Проявления со стороны гепатобилиарной системы

Тяжелая печёночная недостаточность, иногда со смертельным исходом, может развиваться в течение 24 часов после начала введения инъекционного амиодарона. В начале и в ходе лечения амиодароном рекомендован регулярный мониторинг функции печени (см. раздел

«Побочное действие»).

5799 - 2017

Связанные со вспомогательными веществами

Данный препарат содержит 60 мг бензилового спирта в одной ампуле 3 мл. Это может вызвать токсические реакции и анафилактические реакции у младенцев и детей до 3-х лет. Применение лекарственных препаратов, содержащих бензиловый спирт, у недоношенных и доношенных детей было связано с летальными случаями вследствие развития удушья (симптомы включают внезапное начало удушья, гипотензию, брадикардию и сосудистый коллапс).

Меры предосторожности при применении

Нарушения электролитного баланса, в частности гипокалиемия: важно принимать во внимание ситуации, которые могут сопровождаться гипокалиемией, как предрасполагающие к проаритмическим явлениям. Гипокалиемию необходимо скорректировать до начала применения амиодарона.

Анестезия

Перед хирургической операцией анестезиолог должен быть проинформирован о том, что пациент получает лечение амиодароном. Продолжительное лечение амиодароном может усилить гемодинамический риск, присущий местной или общей анестезии (может вызвать брадикардию, неподдающуюся лечению атропином, гипотензию, снижение сердечного выброса или нарушение проводимости, снижение объемной скорости кровотока сердца). Комбинации (см. *Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия*) с бета-блокаторами, кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, требующая особой осторожности при применении), верапамилем и дилтиаземом, могут рассматриваться только в контексте профилактики опасных для жизни желудочковых аритмий и в случае сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, вызванной рефрактерной фибрилляцией желудочков.

Очень редкие случаи дыхательных осложнений тяжелой степени (синдром острой дыхательной недостаточности у взрослых) как правило, связанных с интерстициальными заболеваниями легких, иногда со смертельным исходом, обычно наблюдались в период сразу же после хирургического вмешательства. Это может быть связано с возможным взаимодействием с высокой концентрацией кислорода.

За исключением чрезвычайных ситуаций, инъекционный амиодарон следует использовать только в специализированном стационаре и при непрерывном мониторинге (ЭКГ, АД).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**Антиаритмические препараты**

Многие антиаритмические препараты вызывают нарушения автоматизма, проводимости и сократимости сердца.

Комбинированная терапия антиаритмическими препаратами различных классов может оказывать полезное терапевтическое действие, но, как правило, при этом необходимо регулярное клиническое наблюдение и мониторинг ЭКГ. Комбинированная терапия антиаритмическими препаратами, которые могут вызывать желудочковую «пируэтную» тахикардию (амиодарон, дизопирамид, хинидин, соталол и т. п.) противопоказана.

Комбинированная терапия антиаритмическими препаратами одного и того же класса, кроме исключительных случаев, не рекомендуется в связи с повышенным риском неблагоприятных реакций со стороны сердца.

Комбинированная терапия препаратами с отрицательными инотропными свойствами, замедляющими и/или ослабляющими атриовентрикулярную проводимость, требует осторожности и клинического наблюдения и мониторинга ЭКГ.

Препараты, способные вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Совместное применение нескольких препаратов, способных вызывать «пируэтную» тахикардию, в целом противопоказано.

Это тяжёлое нарушение ритма сердца может быть вызвано рядом лекарственных средств, в том числе антиаритмическими препаратами. Гипокалиемия (см. «Препараты, способные вызывать гипокалиемию») является предрасполагающим фактором, также как и брадикардия (см. «Препараты, способные вызывать брадикардию») или уже существующее (врожденное или приобретенное) удлинение интервала QT.

Препараты, способные вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» - антиаритмические препараты класса Ia, III, некоторые нейролептики.

Что касается доласетрона, эритромицина, спирамицина и винкамина, то только формы, вводимые внутривенно, участвуют в этом взаимодействии.

Тем не менее, некоторые из этих препаратов, вследствие их необходимости, являются исключением, будучи противопоказанными лишь с вызывающими «пируэтную» тахикардию препаратами. К ним относятся:

- метадон,
- антипаразитарные средства (галофантрин, люмефантрин, пентамидин),
- нейролептики.

Препараты, способные вызывать брадикардию

Риск чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

Многие препараты могут вызывать брадикардию. Это, в частности, антиаритмические средства класса Ia, бета-блокаторы, некоторые антиаритмические средства класса III, некоторые антагонисты кальция, препараты дигиталиса, пилокарпин, ингибиторы холинэстеразы и т.д.

Влияние амиодарона на другие препараты

Амиодарон и / или его метаболит дезетиламиодарон ингибирует CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-гликопротеин и может привести к повышению их концентраций в плазме, что может привести к возможному повышению их токсичности.

Из-за большой продолжительности периода полувыведения амиодарона, эти взаимодействия могут наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения приема амиодарона.

Влияние других препаратов на амиодарон

Ингибиторы CYP3A4 и CYP2C8 потенциально могут ингибировать метаболизм амиодарона, что может привести к повышению его концентрации в плазме крови, что может привести к возможному повышению его токсичности.

Рекомендуется избегать ингибиторов CYP3A4 (например, грейпфрутовый сок и некоторые лекарственные препараты) во время лечения с амиодароном.

Противопоказанные сочетания (см. раздел «Противопоказания»)

Препараты, способные вызывать «пируэтную» тахикардию (кроме антипаразитарных препаратов, нейролептиков и метадона, см. раздел «Нерекомендованные сочетания»):

- антиаритмические средства класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмические средства класса III (дофетилид, ибутилид, соталол)
- другие препараты, такие как мышьяк, бепридил, цизаприда, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, доласетрон внутривенно, домперидона, дронедазон, эритромицин внутривенно, левофлоксацин, меквитазина, мизоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин внутривенно, торемифен, винкамин внутривенно

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Телапревир

Расстройство автоматизма и сердечной проводимости с чрезмерным риском брадикардии.

Кобицистат

Риск усугубления нежелательных эффектов вследствие снижения метаболизма амиодарона.

Нерекомендуемые сочетания**Софосбувир**

Только при одновременной двойной терапии даклатасвир / софосбувир или ледипасвир / софосбувир:

Развитие потенциально тяжелой брадикардии, которая может привести к летальному исходу. Если нельзя предотвратить сопутствующее применение, необходим клинический контроль и ЭКГ, особенно в течение первых недель комбинированной терапии.

Субстраты CYP3A4

Амиодарон, ингибитор CYP3A4, повышает концентрацию субстратов CYP3A4 в плазме крови, что может привести к возможному увеличению их токсичности.

Циклоспорин

Увеличение концентрации циклоспорина в крови из-за уменьшения его метаболизма в печени, с риском развития нефротоксических эффектов.

Необходимо проводить определение концентрации циклоспорина в крови, мониторинг функции почек и корректировка доз циклоспорина при лечении амиодароном.

Дилтиазем инъекционный

Риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады.

Если данного сочетания препаратов нельзя избежать, то необходимы клинический контроль и постоянный мониторинг ЭКГ.

Финголимод

Усугубление брадикардии, которая может привести к летальному исходу. Совместное применение с бетаблокаторами является наиболее рискованным. Клинический мониторинг и непрерывно ЭКГ в течение 24 часов после первой дозы.

Верапамил инъекционный

Риск брадикардии или атриовентрикулярной блокады.

Если данного сочетания препаратов нельзя избежать, то необходимы клинический контроль и постоянный мониторинг ЭКГ.

Антипаразитарные средства, способные вызывать «пируэтную» тахикардию (галофантрин, лумефантрин, пентамидин)

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая «пируэтную» тахикардию.

По возможности отменить антибактериальный препарат, вызывающий тахикардию типа «пируэт». Если данного сочетания препаратов нельзя избежать, то необходимы контроль интервала QT и постоянный мониторинг ЭКГ.

Нейролептики, способные вызывать «пируэтную» тахикардию (амисульприд, хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол).

Повышенный риск желудочковых аритмий, включая «пируэтную» тахикардию.

Метадон

Повышенный риск желудочковых аритмий, включая «пируэтную» тахикардию.

Фторхинолоны, кроме левофлоксацина и моксифлоксацин (противопоказанные сочетания)

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая «пируэтную» тахикардию.

Стимулирующие слабительные средства

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая «пируэтную» тахикардию (гипокалиемия является предрасполагающим фактором).

Коррекция гипокалиемии, перед введением препарата и клиническое наблюдение, контроль электролитов и ЭКГ.

Фидаксимицин

Повышение концентрации фидаксимицина в плазме крови

Сочетания, требующие осторожности при применении**Субстраты гликопротеина**

Амиодарон является ингибитором Р-гликопротеина. Совместное применение с субстратами гликопротеина может усиливать их действие.

Сердечные гликозиды

Нарушение частоты сердечных сокращений (чрезмерная брадикардия) и нарушение атриовентрикулярной проводимости (синергичное действие). При применении дигоксина, возможно увеличение его концентрации в плазме (из-за снижения клиренса алкалоида). Необходимо осуществлять клинический и ЭКГ-мониторинг, а также определение уровня дигоксина в плазме. Может возникнуть необходимость в коррекции дозы дигоксина.

Дабигатран

Увеличение концентрации дабигатрана в плазме крови с повышенным риском кровотечения. Указание для постоперационного периода: клиническое наблюдение и коррекция дозы дабигатрана при необходимости, не превышая 150 мг / сут.

Субстраты фермента CYP2C9

Амиодарон повышает концентрацию субстратов CYP2C9, таких как антагонисты витамина К и фенитоин.

Антагонисты витамина К

Усиление антикоагуляционного эффекта антагонистов витамина К и риск кровотечения. Необходимость более частого контроля уровня протромбина в крови и МНО (INR), а также корректировка дозы перорального антикоагулянта во время лечения амиодароном и в течение 8 дней после прекращения лечения.

Фенитоин (посредством экстраполяции фосфенитоин)

Увеличение концентрации фенитоина в плазме крови с признаками передозировки, в частности, неврологическими признаками (снижение метаболизма фенитоина в печени). Клиническое наблюдение, контроль концентрации фенитоина в плазме крови, необходимо снизить дозу фенитоина сразу же после возникновения симптомов передозировки.

Субстраты CYP2D6**Флекаинид**

Амиодарон увеличивает концентрацию флекаинида в плазме крови путем ингибирования CYP2D6. Необходима корректировка дозы флекаинида.

Субстраты CYP3A4

Амиодарон, ингибитор CYP3A4, повышает концентрацию в плазме субстратов CYP3A4, что может привести к возможному повышению их токсичности.

Статины (симвастатин, аторвастатин, ловастатин)

Риск токсического поражения мышц (например, рабдомиолиза) увеличивается при одновременном введении амиодарона со статинами, которые метаболизируются посредством CYP3A4. Следует перейти на другой статин, не вступающий во взаимодействия такого типа.

Другие препараты, метаболизирующиеся CYP3A4 (лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин, триазолам, фентанил)

Амиодарон, ингибитор CYP3A4, повышает концентрацию в плазме данных препаратов, что может привести к возможному повышению их токсичности.

Лидокаин

Риск увеличения концентрации лидокаина в плазме крови с риском неврологических и кардиологических побочных эффектов из-за уменьшения его печеночного метаболизма при приеме амиодарона.

Клиническое наблюдение, ЭКГ и, возможно, контроль концентрации лидокаина в плазме крови. При необходимости корректировка доз лидокаина во время лечения амиодароном и после прекращения лечения.

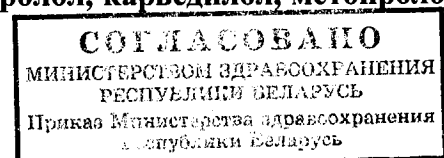
Такролимус

Увеличение концентрации такролимуса в крови из-за подавления амиодароном метаболизма такролимуса.

Определение концентрации такролимуса в крови, контроль функции почек и корректировка доз такролимуса во время лечения амиодароном и после прекращения лечения.

Бета-блокаторы кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, требующая осторожности при применении)

Нарушение сократимости, автоматизма и проводимости (подавление компенсаторных симпатических механизмов). ЭКГ и клиническое наблюдение.

Бета-блокаторы при сердечной недостаточности (биспролол, карведилол, метопролол,

небиволол)

Нарушения сократимости и проводимости (синергический эффект) с риском развития выраженной брадикардии.

Повышенный риск желудочковых аритмий, особенно тахикардии типа «пируэт».

Регулярный клинический мониторинг и ЭКГ.

Эсмолол

Нарушения сократимости, автоматизма и проводимости (подавление компенсаторных симпатических механизмов). Клинический мониторинг и ЭКГ.

Дилтиазем перорально

Риск брадикардии или атриовентрикулярной блокады, особенно у пожилых людей. Необходимо клиническое наблюдение и контроль ЭКГ.

Верапамил перорально

Риск брадикардии или атриовентрикулярной блокады, особенно у пожилых людей. Необходимо клиническое наблюдение и контроль ЭКГ.

Макролиды некоторые (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин)

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая «пируэтную» тахикардию. Клинический и электрокардиографический мониторинг при сопутствующем применении.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию

- мочегонные средства с гипокалиемическим действием (отдельно или в сочетании),

- амфотерицин В (при внутривенном введении),

- глюкокортикоиды системные, тетракозактид.

Повышенный риск желудочковых аритмий, включая «пируэтную» тахикардию (гипокалиемия является предрасполагающим фактором).

Необходима коррекция гипокалиемии перед применением данного препарата, а также мониторинг клинического состояния, электролитного баланса и ЭКГ (интервала QT)/

Препараты, вызывающие брадикардию

Повышенный риск желудочковых аритмий, включая «пируэтную» тахикардию.

Риск чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

Клинический и электрокардиографический мониторинг.

Орлистат

Риск снижения концентрации амиодарона и его активного метаболита в плазме крови.

Клиническое наблюдение и, при необходимости, ЭКГ.

Тамсулозин

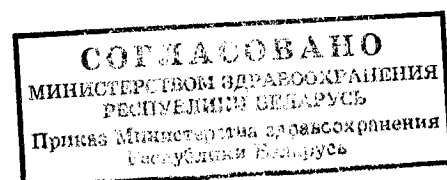
Повышение риска побочных эффектов тамсулозина вследствие ингибирования его метаболизма в печени.

Клинический мониторинг и корректировка дозы тамсулозина во время лечения амиодароном и, при необходимости, после прекращения лечения.

Вориконазол

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая «пируэтную» тахикардию, возможно из-за снижения метаболизма амиодарона.

ЭКГ и клиническое наблюдение, при необходимости корректировка дозы амиодарона.

Комбинации, требующие особого внимания

Пилокарпин

Риск чрезмерной брадикардии (потенцирование брадикардии).

Несовместимость

Использование оборудования или медицинских приборов с ПВХ, пластифицированным ди-2-этилгексилфталатом (ДЭГФ), может вызывать высвобождение ДЭГФ под воздействием раствора инъекционного амиодарона. Для минимизации воздействия ДЭГФ на пациента рекомендуется выполнять окончательное разведение амиодарона непосредственно перед введением и с использованием приспособлений, не содержащих ДЭГФ, например из ПВХ без ДЭГФ, из полиолефинов (полиэтилен, полипропилен), стекло и т. п.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ***Беременность***

Исследования на животных не предоставили доказательств тератогенного эффекта препарата. На фоне отсутствия доказательств тератогенного эффекта для животных тератогенный эффект для человека не является ожидаемым. По имеющимся на сегодняшний день данным в результате проведенных исследований, вещества, вызывающие пороки развития у человека, оказались тератогенными у двух видов животных.

Доступная 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, 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, что является противопоказанием для применения данного препарата со второго триместра беременности.

Учитывая, что бензиловый спирт, входящий в состав препарата, проникает через плаценту, а также влияние амиодарона на щитовидную железу плода, раствор для инъекций противопоказан во время беременности, за исключением особых обстоятельств, когда польза превышает риски.

Грудное вскармливание

Амиодарон и его метаболит, а также йод, выделяются в грудное молоко при более высоких концентрациях в плазме крови матери. Из-за риска гипотиреоза у новорожденного грудное вскармливание при лечении данным препаратом противопоказано.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Неприменимо.

Форма выпуска

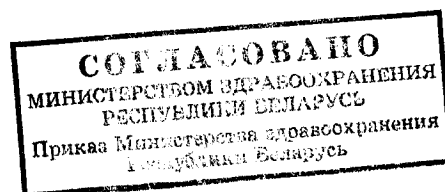
По 3 мл в стеклянных бесцветных ампулах. По 6 ампул вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре ниже 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

V-3 02.02.2017



2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Только для применения в стационаре и в условиях скорой помощи.

Производитель

Sanofi Winthrop Industrie, France for SANOFI-AVENTIS, France

(Санофи Винтроп Индустрия, Франция для САНОФИ-АВЕНТИС, Франция)

Место производства

Санофи Винтроп Индустрия

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 CARBON BLANC CEDEX

France (Франция)

