

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АРИТМИЛ
(ARYTMIL)

<p>СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от «26» 07 2019г. № 924</p>

Общая характеристика:

Международное непатентованное название: Amiodarone

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком или жидкость светло-желтого цвета, свободная от частиц.

Состав лекарственного средства:

действующее вещество: амиодарона гидрохлорид;

1 мл препарата содержит 50 мг амиодарона гидрохлорида;

вспомогательные вещества: полисорбат 80, бензиловый спирт, вода для инъекций.

Форма выпуска.

Раствор для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа.

Антиаритмические препараты III класса. Код АТХ C01B D01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Антиаритмический препарат III класса. Антиаритмическое действие обусловлено увеличением 3 фазы потенциала действия в основном за счет блокады калиевых каналов мембран кардиомиоцитов, а также кальциевых каналов, замедлением проводимости по AV-узлу, и снижением автоматизма синусового узла. В незначительной степени блокирует открытые и инактивированные натриевые каналы и замедляет быстрый входной натриевый поток. Препарат неконкурентно блокирует альфа- и бета-адренорецепторы в основном миокарда, что также способствует замедлению синоатриальной, предсердной и AV-проводимости, не влияя на внутрижелудочковую проводимость. Амиодарон увеличивает рефракторный период и уменьшает возбудимость миокарда. Замедляет проведение возбуждения и удлиняет рефракторный период дополнительных предсердно-желудочковых путей. Антиангинальное действие амиодарона обусловлено снижением потребления кислорода миокардом за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и снижения общего периферического сопротивления сосудов. Амиодарон не вызывает значительного отрицательного инотропного эффекта.

Фармакокинетика.

Амиодарон имеет большой объем распределения. В первые дни назначения накапливается практически во всех тканях, особенно в жировой ткани, печени, селезенке, легких. Степень связывания с белками плазмы крови высокая и составляет > 95 %. Количество внутривенно введенного амиодарона в крови быстро снижается вследствие насыщения тканей и связывания его с рецепторами. Максимум активности достигается через 15 минут и снижается в течение 4 часов.

Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Период полувыведения амиодарона отличается большой вариабельностью и составляет 20-100 суток. Метаболизируется в печени. Амиодарон содержит йод, при метаболизме в печени происходит отщепление йода и выделение его с мочой в виде солей. Почечная экскреция амиодарона незначительна. Основная часть амиодарона и его метаболитов выделяется через кишечник. После прекращения лечения амиодароном его выведение из организма продолжается в течение нескольких месяцев, а его эффективное действие продолжается в течение нескольких дней или даже недель.

Показания к применению.

- Тяжелые нарушения сердечного ритма, когда лечение путем перорального применения амиодарона нецелесообразно, в частности, такие как:
 - предсердная аритмия с высокой частотой сокращений желудочков;
 - тахикардия, связанная с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта;
 - задокументированная симптоматическая желудочковая аритмия, которая привела к нетрудоспособности.
- Сердечно-легочная реанимация при остановке сердца, возникшей вследствие фибрилляции желудочков и которая является резистентной к внешней электроимпульсной терапии.

Способ применения и дозировка.

Для внутривенного введения доза и кратность применения устанавливается индивидуально, в зависимости от состояния и потребности каждого пациента.

Аритмил можно вводить, только растворив в *5 % растворе глюкозы*. Не разводить 0,9 % раствором натрия хлорида, поскольку возможно образование преципитата!

Исходя из фармацевтических свойств препарата, концентрация раствора не должна быть ниже 600 мг/л, то есть 2 ампулы препарата следует разводить не более чем в 500 мл 5 % раствора глюкозы, потому что в большем объеме растворителя раствор амиодарона становится нестабильным.

Тяжелые нарушения ритма, когда пероральное применение препарата невозможно

Вводить препарат рекомендуется только путем *инфузий через центральные вены*, кроме сердечно-легочной реанимации при остановке сердца вследствие фибрилляции желудочков, которая является резистентной к внешней электроимпульсной терапии.

Внутривенная инфузия

Нагрузочная доза обычно составляет 5 мг/кг массы тела, которую следует разводить в 250 мл 5 % раствора глюкозы и вводить от 20 мин до 2 часов, желательно с помощью инфузомата. Введение можно повторять 2-3 раза в течение 24 часов. Суточная доза не должна превышать 1200 мг/сутки. Терапевтический эффект препарата проявляется на первых минутах введения и быстро снижается вследствие насыщения тканей, поэтому требуется поддерживающая инфузия.

Поддерживающая доза – 10-20 мг/кг/сутки (в среднем 600-800 мг/сутки до 1200 мг/сутки) в 5 % растворе глюкозы в течение нескольких дней. С первого дня инфузии необходимо постепенно переходить на пероральный прием таблетированных форм амиодарона в дозе от 600-800 мг до 1000 мг в сутки.

Скорость инфузии следует корректировать на основании клинического ответа на лечение.

Сердечно-легочная реанимация при остановке сердца в результате фибрилляции желудочков, резистентной к внешней электроимпульсной терапии

Относительно способа введения и с учетом ситуации, которой касаются эти показания, рекомендуется применять *центральный венозный катетер* при условии его наличия и готовности; иначе препарат можно вводить через *самую большую периферическую вену* с как можно большим кровотоком.

Внутривенная инъекция: стартовая доза составляет 300 мг или 5 мг/кг массы тела, разведенных в 20 мл 5 % раствора глюкозы, вводить следует быстро. Возможно дополнительное введение 150 мг амиодарона (или 2,5 мг/кг массы тела), если фибрилляция желудочков сохраняется.

Не смешивать в одном шприце с другими препаратами!

Пациенты пожилого возраста.

Рекомендуются наименьшие нагрузочные и поддерживающие дозы.

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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пациенты с нарушениями функции почек и печени.

Не требуется коррекции доз пациентам с нарушениями функции почек и печени (за исключением тяжелой печеночной недостаточности).

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 ($\geq 0,01\%, < 0,01\%$); 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 артериальной 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, трансудация, 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 (в 1,5-3 раза кратное повышение) и снижающееся при уменьшении дозы или даже спонтанно.

- Острое поражение печени с гипертрансаминаземией и/или желтухой, иногда со смертельным исходом - требует прекращения 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 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.

<p>СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p>

Со стороны иммунной системы*Очень редко*

- Анафилактический шок.

Частота неизвестна

- Ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы*Очень часто*

- Нарушения функции 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*

- Оптичная 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 легких, иногда с летальным исходом, иногда непосредственно после хирургических вмешательств (предполагается возможность взаимодействия с высокими дозами кислорода). Следует рассмотреть возможность отмены амиодарона и назначение кортикостероидов.

- Бронхоспазм и/или апноэ в случае тяжелой дыхательной недостаточности, особенно у пациентов с астмой.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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.

Противопоказания.

- 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 trifасцикулярные блокады), некорректируемые 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.
- 2-й и 3-й триместры беременности.
- Кормление грудью.
- Детям до 3-х лет, в связи с содержанием бензилового спирта.
- В сочетании с талапревиром, кобицистатом, а также препаратами, способными вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» (за исключением противопаразитарных средств, нейрелептиков и метадона):

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

Данные противопоказания не должны приниматься во внимание при сердечно-легочной реанимации в случае остановки сердца, связанной с резистентной к внешней электроимпульсной терапии фибрилляцией желудочков.

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

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

симптоматическим. С учетом кинетики препарата, необходимо достаточно длительное клиническое наблюдение за пациентом, в частности, мониторинг сердечной деятельности. Амиодарон и его метаболиты не выводятся при диализе.

Меры предосторожности.

Аритмил для внутривенного введения предназначен для использования при тяжелых нарушениях ритма в условиях специализированных отделений стационара при постоянном мониторинге состояния пациента (ЭКГ, артериальное давление) в тех случаях, когда необходимо быстрое достижение антиаритмического эффекта или когда невозможен его пероральный прием.

Замечания относительно способа применения

Амиодарон следует всегда, когда это возможно, вводить через *центральные вены*, поскольку инфузии через периферические вены, особенно повторные или длительные, могут привести к развитию побочных реакций в месте введения. Рекомендуются применять центральный венозный катетер, при условии его наличия и готовности, иначе препарат можно вводить через периферические вены – наибольшую периферическую вену с как можно большим кровотоком.

Рекомендовано инфузионное введение препарата, поскольку даже очень медленная внутривенная инъекция амиодарона может вызвать выраженную артериальную гипотензию, острую сердечно-сосудистую недостаточность или тяжелую дыхательную недостаточность (при возникновении циркуляторного коллапса может быть эффективным атропин).

Следует соблюдать осторожность при внутривенных инфузиях препарата пациентам с артериальной гипотонией, декомпенсированной кардиомиопатией, тяжелой сердечной недостаточностью, тяжелой дыхательной недостаточностью (эти состояния являются противопоказанием для введения амиодарона в виде внутривенной болюсной инъекции).

Внутривенное введение амиодарона шприцом в виде инъекций возможно только в неотложных ситуациях (*сердечно-легочная реанимация при остановке сердца вследствие резистентной к внешней электроимпульсной терапии фибрилляции желудочков*), когда отсутствуют другие терапевтические возможности, и только в отделениях кардиореанимации при постоянном электрокардиографическом контроле. При необходимости продолжения лечения амиодароном его следует вводить путем внутривенной инфузии.

Не смешивать препарат в одном шприце или системе для внутривенного введения с другими лекарственными средствами!

Сердечные эффекты и нарушения электролитного баланса

Амиодарон имеет низкий проаритмический эффект, который проявляется в основном при применении с препаратами, удлиняющими период реполяризации желудочков или при нарушениях электролитного баланса (особенно при гипокалиемии). Возможны случаи возникновения новой или обострение существующей аритмии при лечении амиодароном, иногда с летальным исходом; важно принимать во внимание ситуации, которые могут ассоциироваться с гипокалиемией. Гипокалиемию и другие нарушения электролитного баланса необходимо скорректировать до начала введения амиодарона и осуществлять мониторинг ЭКГ, содержания электролитов в крови и клинический мониторинг состояния пациента в течение лечения препаратом.

Несмотря на то, что амиодарон может вызывать удлинение интервала QT, его способность провоцировать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «torsade de pointes» незначительна.

Следует с осторожностью применять препарат лицам пожилого возраста, пациентам, получающим сердечные гликозиды, из-за риска развития тяжелой брадикардии, тяжелых нарушений проводимости с возможным возникновением идиовентрикулярного ритма, особенно при применении высоких доз. Случаи тяжелой брадикардии, потенциально опасной для жизни и тяжелые нарушения проводимости наблюдались при применении амиодарона в сочетании с софосбувиром или другим противовирусным препаратом (ДАА), воздействующим непосредственно на вирус гепатита С (ВГС), таким как деклатасвир,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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.

Эндокринные эффекты

Амиодарон содержит йод (в 200 мг препарата содержится 75 мг йода), поэтому он может влиять на результаты тестов накопления радиоактивного йода в щитовидной железе, однако интерпретация результатов функциональных тестов щитовидной железы (уровень гормонов fT₃, fT₄, ТТГ) остается возможной.

Применение внутривенного амиодарона может вызвать развитие гипертиреоза/гипотиреоза, особенно у пациентов с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе (в т.ч. в семейном) или у пациентов, которые принимают/ранее принимали пероральный амиодарон.

Амиодарон ингибирует в периферических тканях превращение тироксина (Т₄) в трийодтиронин (Т₃) и может привести к изолированным биохимическим изменениям (увеличение уровня fT₄, незначительное снижение/норма уровня fT₃ в сыворотке крови) у клинически эутиреоидных пациентов. В таких случаях нет причин прекращать лечение амиодароном, если нет никаких клинических или последующих лабораторных (ТТГ) свидетельств заболевания щитовидной железы. В случаях подтвержденного *гипертиреоза* терапию амиодароном следует прекратить. При подтверждении *гипотиреоза* возможна соответствующая гормональная заместительная терапия без отмены амиодарона (при необходимости его применения).

Из-за медленной элиминации амиодарона и его метаболитов высокие уровни в плазме крови йодида, аномальные тесты и дисфункция щитовидной железы могут сохраняться в течение нескольких недель или даже месяцев после отмены амиодарона. Поэтому следует проводить клиническую и лабораторную оценку функции щитовидной железы до начала лечения и периодически в дальнейшем, особенно у пожилых пациентов, у пациентов с историей узловых образований, зоба или других дисфункций щитовидной железы.

Легочные эффекты

Сообщалось о нескольких случаях развития интерстициальной пневмопатии при внутривенном применении амиодарона. При подозрении диагноза интерстициального пневмонита (появление диспноэ и/или сухого кашля с/без ухудшения общего состояния) необходимо провести рентген-контроль органов грудной клетки и решить вопрос об отмене препарата и целесообразности назначения кортикостероидов. Легочные нарушения обычно обратимы при ранней отмене препарата. Клинические симптомы в основном исчезают в течение нескольких недель, а затем происходит более медленное восстановление рентгенологической картины и функции легких (в течение нескольких месяцев). У некоторых пациентов состояние может ухудшаться, несмотря на отмену амиодарона. Поступали сообщения о летальных случаях проявлений легочной токсичности.

При лечении амиодароном сообщалось про единичные случаи острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, иногда с летальным исходом, обычно в период непосредственно после хирургической операции. Его развитие может быть вызвано взаимодействием с высокими концентрациями кислорода. Во время принудительной вентиляции легких рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

С осторожностью применять пациентам с бронхиальной астмой (риск бронхоспазма).

Анестезия

Перед хирургической операцией следует обязательно предупредить анестезиолога, что пациент получал/получает амиодарон (угроза респираторного дистресс-синдрома). Также лечение амиодароном может повысить риск развития гемодинамических побочных эффектов, связанных с общей или местной анестезией, таких как брадикардия, артериальная гипотензия, снижение минутного объема сердечного выброса и нарушение проводимости.

Гепатобилиарные эффекты

Во время лечения амиодароном следует регулярно и тщательно контролировать функцию печени (активность трансаминаз в сыворотке крови) для раннего выявления ее повреждения, поскольку в первые 24 часа внутривенного введения препарата возможно возникновение тяжелой гепатоцеллюлярной недостаточности, иногда с летальным исходом. Необходимо уменьшить дозу амиодарона или отменить его, если уровни трансаминаз более чем в три раза превышают норму. С осторожностью применять препарат пациентам с печеночной недостаточностью.

Тяжелые кожные реакции

Могут возникать тяжелые кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), которые могут быть опасными 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 органа 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*).

Лекарственные взаимодействия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Для предотвращения нежелательных эффектов необходимо тщательно назначать сопутствующую терапию, учитывая клинически значимые взаимодействия амиодарона.

Не рекомендуется применять амиодарон с бета-блокаторами, некоторыми блокаторами кальциевых каналов, снижающими частоту сердечных сокращений (верапамил, дилтиазем), слабительными, стимулирующими моторику кишечника и которые могут вызвать гипокалиемию, фторхинолонами и ингибиторами ВИЧ-протеазы.

Комбинации с бета-блокаторами, верапамилом и дилтиаземом следует рассматривать только для предотвращения желудочковым аритмиям, угрожающим жизни, и для сердечно-легочной реанимации при остановке сердца вследствие фибрилляции желудочков, резистентной к внешней электроимпульсной терапии.

Также при одновременном применении амиодарона с флекаинидом необходимо, учитывая повышение плазменного уровня последнего, соответственно уменьшать дозу флекаинида и тщательно мониторировать состояние пациента.

Во время лечения амиодароном не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок (риск повышения концентрации амиодарона в крови).

Раствор Аритмила содержит бензиловый спирт, который может вызывать токсические и аллергические реакции у детей до 3 лет.

При применении препарата у больных сахарным диабетом следует учитывать, что амиодарон вводится только на 5 % растворе глюкозы.

После прекращения лечения терапевтическая концентрация амиодарона может сохраняться в крови в течение нескольких недель в случае повторного внутривенного введения из-за длительного периода полувыведения. После дальнейшего снижения уровня амиодарона аритмии могут повторяться. Состояние пациентов следует регулярно контролировать после прекращения лечения.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Применение в период беременности или кормления грудью.

Поскольку амиодарон действует на щитовидную железу плода, применение препарата в период беременности противопоказано, за исключением случаев, когда польза от его назначения превышает риски, связанные с ним.

Амиодарон экскретируется в грудное молоко в значительном количестве, поэтому при необходимости применения препарата женщинам, кормящим грудью, кормление грудью во время лечения следует прекратить.

Дети.

Безопасность и эффективность амиодарона для детей на данное время не оценивались, поэтому применение его детям не рекомендуется.

Раствор амиодарона содержит бензиловый спирт. Сообщалось о случаях летального «синдрома одышки» («гаспинг-синдрома» – gasping syndrome) у новорожденных после внутривенного введения растворов, содержащих этот консервант. Симптомы этого осложнения включают внезапную одышку, артериальную гипотензию, брадикардию и развитие сердечно-сосудистого коллапса.

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

Препарат может отрицательно влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами, поэтому во время лечения следует воздержаться от управления автотранспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.**Антиаритмические препараты**

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

Комбинированная терапия антиаритмическими препаратами различных классов может оказывать полезное терапевтическое действие, но, как правило, при этом не обходимо 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, замедляющим и/или ослабляющим 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 тяжелое 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 существующие (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

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

препаратами. К ним относятся: метадон, антипаразитарные средства (галофантрин, ломефантрин, пентамидин), нейролептики.

Перпараты, 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 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 применения ингибиторов CYP3A4 (например, грейпфрутовый сок и некоторые лекарственные препараты) во время лечения 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 такие как мышьяк, бепридил, цизаприд, циталограм, эсциталограм, дифеманил, домперидон, доласетрон внутривенно, дронедазон, эритромицин внутривенно, левофлоксацин, меквитазин, 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 корректировку доз циклоспорина при лечении амиодароном.

Дилтиазем инъекционный. Риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады. Если данного сочетания препаратов не нельзя избежать, то необходимы клинический контроль и постоянный мониторинг ЭКГ.

Верапамил инъекционный. Риск брадикардии или атриовентрикулярной блокады. Если данного сочетания препаратов не нельзя избежать, то необходимы клинический контроль и постоянный мониторинг ЭКГ.

<p>СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p>

Финголимод. Усугубление брадикардии, которая может привести к летальному исходу. Совместное применения с бета-блокаторами является наиболее рискованными. Клинический мониторинг и непрерывно ЭКГ в течение 24 часов после первой дозы.

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 не нельзя избежать, то необходимы клинический контроль 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 моксифлоксацина (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).

Фидаксомицин. Повышение концентрации фидаксомицина 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 атриоventрикулярной проводимости (синергичное действие). При применении дигоксина, возможно увеличите его концентрации в плазме (из-за снижения клиренса акалоида). 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 коррекция 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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Другие препараты, метаболизирующиеся СYP3A4 (лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин, триазолам, фентанил). Амиодарон, ингибитор СYP3A4, 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 подавления амиодароном 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 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 (бисопролол, 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 предвещающим 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

Пилюкарпин. Риск чрезмерной брадикардии (потенцирование брадикардии).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Несовместимость

Амиодарон можно вводить, только растворив в 5 % растворе глюкозы. Не разводить 0,9 % раствором натрия хлорида, так как возможно образование преципитата!

Не смешивать в одном шприце или системе с другими лекарственными средствами!

Использование оборудования или медицинских приборов с ПВХ, пластифицированным ди-2-этиггексилфталатом (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. Допускается использовать только прозрачный раствор, свободный от частиц.

Срок годности. 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке!

Условия хранения.

В оригинальной упаковке для защиты от воздействия света при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 3 мл раствора в ампулы из нейтрального стекла, бесцветные, I гидролитического класса, герметично запаянные, производства «Schott Hungary kft», Венгрия и «Medical Glass», Словения по спецификации SCM-008. По 5 ампул помещают в кассету. Одну кассету вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия отпуска.

По рецепту.

Информация о производителе.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

