

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АМІДАРОН
(AMIDARON)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою, білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протиаритмічні властивості аміодарону. Подовження фази 3 потенціалу дії міокарда, головним чином зумовлене інгібуванням калієвих каналів (клас III за класифікацією Вогена — Вільямса).

Уповільнення серцевого ритму завдяки пригніченню автоматизму синусового вузла. Цей ефект не блокується атропіном.

Неконкурентна альфа- та бета-антиадренергічна дія.

Уповільнення синоатріальної, передсердної та вузлової провідності, яке стає більш вираженим із прискоренням серцевого ритму.

Відсутність змін з боку внутрішньошлуночкової провідності.

Збільшення рефрактерного періоду та зменшення збудливості міокарда на передсердному, вузловому та шлуночковому рівнях.

Уповільнення провідності та подовження рефрактерних періодів у додаткових атріовентрикулярних провідних шляхах.

Інші властивості аміодарону. Зменшення споживання кисню через помірне зменшення периферичного опору судин та зменшення частоти серцевих скорочень.

Збільшення коронарного кровотоку завдяки прямій дії на гладенькі м'язи судин міокарда та підтримання серцевого викиду на тлі зниженого артеріального тиску і периферичного опору судин та при відсутності негативних інотропних ефектів.

За даними літератури було проведено метааналіз даних 13 проспективних, рандомізованих, контрольованих досліджень, у яких взяли участь 6553 пацієнти, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда (78 %) або хронічну серцеву недостатність (22 %).

Середня тривалість спостереження за пацієнтами була в діапазоні від 0,4 до 2,5 року. Середня добова підтримувальна доза аміодарону варіювала від 200 до 400 мг.

Цей метааналіз продемонстрував, що аміодарон статистично значущо знижує загальну кількість летальних випадків на 13 % (95 % ДІ [довірчий інтервал]: 0,78–0,99; $p = 0,030$) і летальних випадків, спричинених порушеннями ритму, — на 29 % (95 % ДІ: 0,59–0,85; $p = 0,0003$).

Проте ці результати слід інтерпретувати з обережністю у зв'язку з гетерогенністю різних досліджень (відмінності пов'язані головним чином із включеними у дослідження популяціями, тривалістю періоду спостереження за пацієнтами, використаною методологією та результатами досліджень).

Відсоток пацієнтів, у яких була застосована відміна препарату, в групі прийому аміодарону був вищий (41 %), ніж у групі плацебо (27 %).

У 7 % пацієнтів, які приймали аміодарон, розвинувся гіпотиреоз, порівняно з 1 % у групі плацебо. Гіпертиреоз був діагностований у 1,4 % пацієнтів групи прийому аміодарону порівняно з 0,5 % у групі плацебо.

Інтерстиційна пневмопатія розвинулася у 1,6 % пацієнтів групи прийому аміодарону порівняно з 0,5 % у групі плацебо.

Педіатрична популяція. Серед дітей не проводилось жодних контрольованих клінічних досліджень. За даними літератури безпека застосування аміодарону досліджувалася серед 1118 дітей з різними типами аритмій.

У рамках цих клінічних досліджень дітям застосовували такі дозування препарату:

- навантажувальна доза: 10–20 мг/кг/добу впродовж 7–10 днів (тобто 500 мг/м²/добу в перерахуванні на площу поверхні тіла);
- підтримувальна доза: застосовували мінімальну ефективну дозу; на підставі індивідуальної відповіді вона коливалася у межах від 5 до 10 мг/кг/добу (тобто 250 мг/м²/добу в перерахуванні на площу поверхні тіла).

Фармакокінетика.

Аміодарон – сполука, для якої властиві повільне транспортування та висока тканинна афінність.

Його біодоступність при пероральному прийомі залежно від індивідуальних особливостей пацієнта може бути від 30 % до 80 % (у середньому — 50 %). Після одноразового прийому дози лікарського засобу максимальні концентрації в плазмі крові досягаються протягом 3–7 годин.

Терапевтична активність проявляється в середньому протягом одного тижня прийому лікарського засобу (від кількох днів до двох тижнів).

Період напіввиведення аміодарону тривалий та характеризується значною міжсуб'єктною варіабельністю (від 20 до 100 днів). Під час перших днів лікування аміодарон кумулюється у більшості тканин організму, особливо у жировій тканині. Елімінація розпочинається через кілька днів, і співвідношення надходження/виведення лікарського засобу досягає рівноваги протягом одного або кількох місяців, залежно від пацієнта.

Такі характеристики обґрунтовують застосування навантажувальних доз для швидкого досягнення рівня захоплення лікарського засобу тканинами, необхідного для прояву його терапевтичної активності.

Частина йоду відділяється від сполуки та виводиться із сечею у вигляді йодиду; при застосуванні аміодарону в добовій дозі 200 мг виведення йоду становить 6 мг / 24 години. Решта сполуки і, відповідно, більша частина йоду екскретуються з калом після печінкового транспорту.

Оскільки із сечею елімінується незначна кількість лікарського засобу, пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати звичайні дози.

Після відміни лікарського засобу його елімінація продовжується протягом кількох місяців. Слід зазначити, що залишкова активність лікарського засобу може виявлятися протягом періоду часу від 10 днів до 1 місяця.

Аміодарон головним чином метаболізується за участю цитохрому CYP3A4, а також за участю цитохрому CYP2C8. Аміодарон та його метаболіт, дезетиламідарон, в умовах *in vitro* є потенційними інгібіторами цитохромів CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 та CYP2C8. Аміодарон та дезетиламідарон можуть також інгібувати функцію транспортних білків, таких як Р-глікопротеїн і органічний катіонний транспортер 2-го типу (ОСТ2). Результати дослідження свідчать про збільшення концентрації креатиніну на 1,1 % (субстрат ОСТ2).

У дослідженнях *in vivo* спостерігали взаємодію між аміодароном і субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та Р-глікопротеїну.

Педіатрична популяція. Серед дітей не проводилось жодних контрольованих клінічних досліджень. Наявні обмежені дані не свідчать про відмінність у фармакокінетичних параметрах між дорослими і дітьми.

Дані доклінічних досліджень. За даними літератури відомо, що результати 2-річного дослідження канцерогенності у тварин показали, що аміодарон спричиняє збільшення кількості фолікулярних пухлин щитовидної залози (аденом і/або карцином) у тварин обох

статей при клінічно значущих експозиціях.

Оскільки результати дослідження мутагенності були негативними, розвиток цього типу пухлин пояснюється швидше епігенетичним, а не генотоксичним механізмом.

Результати досліджень на тваринах не свідчать про розвиток будь-яких карцином, проте відзначалася дозозалежна фолікулярна гіперплазія щитовидної залози. Ці ефекти на щитоподібну залозу в тварин, можливо, були зумовлені впливом аміодарону на синтез і/або вивільнення тиреоїдних гормонів. Наведені дані мають низьку значущість для застосування препарату людям.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для профілактики рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару з постійним контролем стану пацієнта;
- симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, і у тих випадках, коли інші лікарські засоби не виявляють терапевтичного ефекту або протипоказані;
- фібриляції шлуночків.

Для лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.

Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця, за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора.

Синдром слабкості синусового вузла (ризик зупинки синусового вузла), за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора.

Тяжкі порушення атріовентрикулярної провідності, за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора.

Гіпертиреоз — через можливе загострення при прийомі аміодарону.

Гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин.

Другий та третій триместри вагітності.

Період лактації.

Комбінація з лікарськими засобами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «*torsades de pointes*» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону):

- антиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби ІІІ класу (соталол, дофетилід, ібутилід);
- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон внутрішньовенно (в/в), домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- талапревір;
- кобіцистат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антиаритмічні лікарські засоби.

Багато антиаритмічних лікарських засобів пригнічують серцевий автоматизм, провідність та скоротливість міокарда.

Одночасне застосування антиаритмічних засобів, які належать до різних класів, може бути корисним, але найчастіше лікування такою комбінацією потребує ретельного клінічного та ЕКГ моніторингу. Одночасне застосування антиаритмічних засобів, які можуть індукувати виникнення «*torsades de pointes*» (таких як аміодарон, дизопірамід, хінідинові сполуки, соталол та інші), протипоказане.

Одночасне застосування антиаритмічних засобів одного і того ж класу не рекомендоване, окрім виняткових випадків, оскільки таке лікування збільшує ризик виникнення кардіальних побічних ефектів.

Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, які чинять негативну іотропну дію, сприяє брадикардії та/або уповільнює атріовентрикулярну провідність, тому потребує ретельного клінічного та ЕКГ моніторингу.

Лікарські засоби, що можуть індукувати розвиток «*torsades de pointes*».

Ця серйозна аритмія може бути індукована деякими лікарськими засобами, незалежно від того, чи належать вони до антиаритмічних лікарських засобів, чи ні. Провокуючими факторами є гіпокаліємія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що уповільнюють серцевий ритм») або вже наявне вроджене чи набуте подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть обумовлювати розвиток «*torsades de pointes*», належать, зокрема, антиаритмічні лікарські засоби Іа і ІІІ класів та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкаміну така взаємодія виникає тільки при застосуванні лікарських форм для внутрішньовенного введення.

Одночасне застосування двох лікарських засобів, які сприяють виникненню «*torsades de pointes*», зазвичай протипоказане.

Проте метадон, протипаразитарні лікарські засоби (галофантрин, люмефантрин, пентамідин) та нейролептики, застосування яких вважається абсолютно необхідним, не протипоказані, але не рекомендуються до застосування одночасно з іншими засобами, що сприяють виникненню «*torsades de pointes*».

Лікарські засоби, що уповільнюють серцевий ритм.

Багато лікарських засобів можуть обумовлювати брадикардію, зокрема: антиаритмічні лікарські засоби Іа класу, бета-блокатори, деякі антиаритмічні препарати ІІІ класу, деякі блокатори кальцієвих каналів, препарати наперстянки, пілокарпін та антихолінестеразні лікарські засоби.

Ефекти аміодарону на інші лікарські засоби.

Аміодарон і/або його метаболіт, дезетиламідарон, інгібують CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та Р-глікопротеїн і можуть збільшувати експозицію їхніх субстратів. Враховуючи довгу тривалість ефекту аміодарону, такі взаємодії можуть спостерігатись впродовж кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

Ефекти інших лікарських засобів на аміодарон.

Інгібітори CYP3A4 та CYP2C8 можуть пригнічувати метаболізм аміодарону і, таким чином, збільшувати його експозицію.

Інгібітори CYP3A4 (наприклад, грейпфрутовий сік та деякі лікарські засоби), як правило, не слід застосовувати під час лікування аміодароном.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).

Лікарські засоби, які можуть індукувати виникнення «*torsades de pointes*» (за винятком протипаразитарних лікарських засобів, нейролептиків та метадону; див. підрозділ «Не рекомендовані комбінації»):

- антиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби ІІІ класу (дофетилід, ібутилід, соталол);
- інші лікарські засоби, такі як: сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрям, есциталопрям, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен.

Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*».

Телопроверка. Розлади автоматизму та провідності кардіоміоцитів із ризиком виникнення

надмірної брадикардії.

Кобіцистат. Є ризик збільшення частоти індукованих аміодароном побічних ефектів внаслідок зниження метаболізму.

Не рекомендовані комбінації (див. розділ «Особливості застосування»).

Софосбувір. Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, які містять софосбувір, може спричинити тяжку симптоматичну брадикардію. Таку комбінацію слід застосовувати лише у разі відсутності альтернативних методів лікування. Ретельний моніторинг рекомендований при одночасному застосуванні цих лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Субстрати CYP3A4. Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації субстратів CYP3A4 в плазмі крові, що потенційно збільшує токсичність цих субстратів.

Циклоспорин. Збільшення сироваткових концентрацій циклоспорину через зниження його метаболізму в печінці, із ризиком прояву нефротоксичних ефектів.

Під час лікування аміодароном слід проводити кількісне визначення концентрацій циклоспорину в крові, моніторингування ниркової функції та коригування дози циклоспорину.

Дилтіазем для ін'єкцій. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади.

Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, слід здійснювати ретельний клінічний нагляд та ЕКГ-моніторингування.

Фінголімод. Потенціювання індукованих брадикардією ефектів, можливо з летальним наслідком. Особливо це актуально для бета-блокаторів, які інгібують механізми адренергічної компенсації. Після застосування першої дози препарату потрібно здійснювати клінічний нагляд та ЕКГ-моніторинг впродовж 24 годин.

Верапаміл для ін'єкцій. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади.

Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо здійснювати ретельний клінічний нагляд та безперервне ЕКГ-моніторингування.

Протипаразитарні лікарські засоби, які можуть індукувати «torsades de pointes» (галофантрин, люмефантрин, пентамідин). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes». Якщо можливо, слід відмінити один із двох лікарських засобів. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо попередньо оцінити інтервал QT та здійснювати ЕКГ-моніторингування.

Нейролептики, які можуть індукувати «torsades de pointes» (амісульприд, клопромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіанприд, зуклопентиксол). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо torsades de pointes.

Метадон. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо torsades de pointes.

Фторхінолони, за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину (протипоказані комбінації). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо torsades de pointes.

Стимулювальні проносні засоби. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії *torsades de pointes* (при цьому провокуючим фактором виступає гіпокаліємія). Перед застосуванням препарату потрібно провести корекцію будь-якої гіпокаліємії та здійснювати ЕКГ-моніторинг та клінічний нагляд разом із контролем рівнів електролітів.

Фідаксоміцин. Підвищення концентрацій фідаксоміцину в плазмі крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

Субстрати Р-глікопротеїну. Аміодарон є інгібітором Р-глікопротеїну. Очікується, що при одночасному застосуванні із субстратами Р-глікопротеїну буде збільшуватися їх концентрація у крові.

Препарати наперстянки. Пригнічення автоматизму (надмірна брадикардія) та порушення атріовентрикулярної провідності.

При застосуванні дигоксину спостерігається збільшення рівня дигоксину в крові через зменшення кліренсу дигоксину, що потребує моніторингу ЕКГ та клінічного стану. Якщо необхідно, слід моніторувати рівень дигоксину в крові та коригувати дозу дигоксину.

Дабігатран. Збільшення плазматичних концентрацій дабігатрану з підвищенням ризику геморагічних явищ. Якщо дабігатран застосовується після проведення хірургічного втручання, потрібно проводити клінічне моніторування та коригування дози дабігатрану за необхідності, але не вище за 150 мг/добу.

Оскільки аміодарон має тривалий період напіввиведення, то виникнення взаємодій може спостерігатися впродовж декількох місяців після припинення лікування аміодароном.

Субстрати CYP 2C9. Аміодарон збільшує плазматичні концентрації речовин, які є субстратами CYP 2C9, таких як антагоністи вітаміну К або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P450 2C9.

Антагоністи вітаміну К. Посилення ефектів антагоністів вітаміну К та підвищення ризику кровотечі. Контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) повинен здійснюватися більш часто. Дозу антагоніста вітаміну К слід коригувати під час лікування аміодароном та впродовж 8 днів після завершення лікування.

Фенітоїн (і також фосфенітоїн). Збільшення плазматичних концентрацій фенітоїну з ознаками передозування, особливо неврологічними ознаками (пригнічення метаболізму фенітоїну в печінці). Слід проводити клінічний моніторинг, моніторування концентрацій фенітоїну в плазмі крові та, якщо необхідно, коригувати дозу фенітоїну.

Субстрати CYP2D6:

- *Флекаїнід.* Аміодарон підвищує плазматичні концентрації флекаїніду шляхом інгібування цитохрому CYP2D6. Тому слід проводити корекцію дози флекаїніду.

Субстрати CYP3A4: аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрацію в плазмі субстратів цього цитохрому, як результат — підвищує токсичну дію цих субстратів.

- *Статини (симвастатин, аторвастатин, ловастатин).* При одночасному застосуванні аміодарону та статинів, які метаболізуються за допомогою CYP3A4, таких як симвастатин,

аторвастатин та ловастатин, підвищується ризик виникнення м'язової токсичності (наприклад, рабдоміоліз). При одночасному застосуванні з аміодароном рекомендовано застосовувати статини, які не метаболізуються за допомогою CYP3A4.

Інші лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP3A4 (*лідокаїн, сиролімус, такролімус, силденафіл, мідазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин, тріазолам*). Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації цих молекул в плазмі крові, що потенційно підвищує їхню токсичність.

Лідокаїн. Ризик збільшення плазматичних концентрацій лідокаїну, який може призвести до неврологічних та кардіальних побічних ефектів внаслідок пригнічення аміодароном печінкового метаболізму. Слід проводити клінічне та ЕКГ моніторування, а також, при необхідності, кількісне визначення плазматичних концентрацій лідокаїну. У разі необхідності – коригування дози лідокаїну на тлі лікування аміодароном та після його відміни.

Такролімус. Збільшення концентрацій такролімусу в крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Слід проводити кількісне визначення концентрацій такролімусу у крові, моніторування функції нирок та коригування дози такролімусу при одночасному його застосуванні з аміодароном та після відміни останнього.

Бета-блокатори, окрім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація, яка вимагає запобіжних заходів при застосуванні). Порушення автоматизму та провідності (пригнічення компенсаторних симпатичних механізмів). Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування.

Бета-блокатори, які застосовуються з приводу серцевої недостатності (біспролол, карведилол, метопролол, небіволол). Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірної брадикардії. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*». Рекомендовано регулярне клінічне та ЕКГ моніторування.

Есмолол. Порушення скоротливості, автоматизму та провідності (пригнічення компенсаторних симпатичних механізмів). Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування.

Дилтіазем для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії або атріовентрикулярної блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування.

Верапаміл для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної (АВ) блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування.

Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*». Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування на тлі одночасного застосування цих лікарських засобів з аміодароном.

Лікарські засоби, що знижують вміст калію: діуретики, що знижують вміст калію (ізолювано або у комбінації), стимулюючі проносні, амфотерицин В (при в/в введенні), глюкокортикоїди (при системному застосуванні), тетракозактид.

Збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*» (гіпокаліємія є провокуючим фактором). Необхідно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та здійснювати моніторування ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне моніторування.

Препарати, що уповільнюють серцевий ритм. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*». Рекомендовано клінічне та ЕКГ моніторування.

Орлістат. Ризик зменшення плазмових концентрацій аміодарону та його активного метаболіту. Рекомендовано клінічне моніторування та, якщо необхідно, ЕКГ-моніторування.

Тамсулозин. Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці. Слід проводити клінічний моніторинг та, якщо необхідно, потрібно провести корекцію дози тамсулозину під час лікування інгібітором ферменту та після припинення його застосування.

Вориконазол. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії «*torsades de pointes*», оскільки може відзначатись зниження метаболізму аміодарону. Потрібно здійснювати клінічний нагляд та ЕКГ-моніторинг і, якщо необхідно, провести корекцію дози аміодарону.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

Пілокарпін. Ризик розвитку надмірної брадикардії (адитивні ефекти лікарських засобів, які уповільнюють серцевий ритм).

Особливості застосування.

Ефекти з боку серця. До початку застосування лікарського засобу необхідно зробити ЕКГ.

У пацієнтів літнього віку на тлі прийому лікарського засобу може посилюватися сповільнення частоти серцевих скорочень.

Аміодарон індукує зміни ЕКГ. Ці зміни включають подовження інтервалу QT внаслідок подовженої реполяризації, з можливою появою зубця U. Це є ознакою терапевтичної дії лікарського засобу, а не його токсичності.

Виникнення на тлі лікування АВ-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади вимагає відміни лікарського засобу. Розвиток АВ-блокади I ступеня вимагає посилення нагляду за пацієнтом.

Повідомлялося про випадки появи нової аритмії або погіршення вже існуючої аритмії, яку лікують (див. розділ «Побічні реакції»).

Такий проаритмогенний ефект може спостерігатись особливо за наявності факторів, які сприяють подовженню інтервалу QT, зокрема застосування певних комбінацій лікарських засобів та гіпокаліємія (див. розділи «Побічні реакції» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ризик появи індукованої прийомом лікарських засобів тахікардії *torsades de pointes* при застосуванні аміодарону вважається нижчим порівняно з іншими антиаритмічними препаратами у пацієнтів з однаковим ступенем подовження інтервалу QT.

Порушення з боку щитовидної залози. Цей лікарський засіб містить йод, у зв'язку з чим впливає на результати деяких показників функції щитовидної залози (поглинання

радіоактивного йоду, рівні білково-зв'язаного йоду). Але показники функції щитовидної залози Т3, Т4, високочутливий аналіз на ТТГ залишаються інтерпретованими.

Аміодарон може обумовлювати порушення функції щитовидної залози, особливо у пацієнтів із дисфункцією щитовидної залози в анамнезі. Кількісне визначення вмісту ТТГ рекомендоване у всіх пацієнтів перед початком застосування лікарського засобу, а потім регулярно під час лікування та протягом кількох місяців після відміни лікарського засобу, а також у випадку клінічної підозри на дисфункцію щитовидної залози (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку легень. Поява задишки або непродуктивного кашлю, як ізольованих, так і асоційованих з погіршенням загального стану, має розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності лікарського засобу, наприклад, розвитку інтерстиціального пневмоніту, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку печінки. Регулярне моніторування функції печінки рекомендоване на початку прийому лікарського засобу, далі періодично протягом лікування аміодароном (див. розділ «Побічні реакції»).

Нервово-м'язові порушення. Аміодарон може спричиняти периферичну сенсорно-моторну або змішану нейропатію і міопатію (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку органів зору. При виникненні нечіткості зору або зниження гостроти зору необхідно негайно виконати повне офтальмологічне обстеження, у тому числі офтальмоскопію. Розвиток нейропатії або неврити зорового нерва, обумовлених аміодароном, вимагає відміни лікарського засобу, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоты («Побічні реакції»).

Тяжкі шкірні реакції. Можуть виникати небезпечні для життя або навіть летальні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса — Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. У разі появи ознак або симптомів, що вказують на ці стани (наприклад, прогресуючий висип на шкірі з утворенням пухирів або ураженнями слизової оболонки), слід негайно припинити лікування аміодароном.

Тяжка брадикардія та порушення серцевої провідності. Спостерігалися випадки виникнення тяжкої, потенційно небезпечної для життя брадикардії та порушень провідності у пацієнтів, які приймали аміодарон у комбінації з софосбувіром та іншими протівірусними препаратами прямої дії (ПППД) для лікування гепатиту С, такими як даклатасвір, симепревір або ледипасвір.

Брадикардія зазвичай виникала протягом періоду від декількох годин до декількох днів, проте спостерігалися випадки появи симптомів через довший час, здебільшого протягом 2 тижнів після початку протівірусного лікування гепатиту С (ВГС).

Пацієнти, які отримують лікування препаратами, що містять софосбувір, повинні приймати аміодарон лише у разі непереносимості інших антиаритмічних засобів або наявності протипоказання до їх застосування.

Якщо одночасне застосування аміодарону з цими лікарськими засобами є необхідним, пацієнтам рекомендується кардіомоніторинг у умовах стаціонару протягом перших 48 годин

одночасного застосування цих медичних препаратів, після чого потрібно здійснювати моніторинг амбулаторно або проводити самостійний моніторинг частоти серцевих скорочень щодня протягом щонайменше перших 2 тижнів лікування.

З огляду на тривалий час напіввиведення аміодарону кардіомоніторинг, описаний вище, також необхідно проводити пацієнтам, які припинили приймати аміодарон протягом останніх декількох місяців і мають розпочати лікування лікарськими засобами, що містять софосбувір, окремо або в комбінації з іншими протівірусними лікарськими засобами прямої дії (ПППД).

Усіх пацієнтів, які приймають або нещодавно приймали аміодарон у комбінації з лікарськими засобами, що містять софосбувір, потрібно попередити про симптоми брадикардії і порушень серцевої провідності, а також їм необхідно рекомендувати у разі виникнення таких симптомів негайно звернутися за медичною допомогою.

Порушення, пов'язані із взаємодіями з іншими лікарськими засобами. Комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») з такими лікарськими засобами, як:

- бета-блокатори, окрім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація, яка вимагає запобіжних заходів при застосуванні),
- верапаміл та дилтіазем

слід розглядати лише для профілактики небезпечних для життя шлуночкових аритмій.

Одночасне застосування аміодарону не рекомендується з такими лікарськими засобами:

циклоспорин, дилтіазем (для ін'єкцій) або верапаміл (для ін'єкцій), деякі протипаразитарні засоби (галофантрин, люмефантрин та пентамідин), деякі нейролептики (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол), фторхінолони (за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину), стимулюючі проносні засоби, метадон або фінголімод (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення, пов'язані з допоміжними речовинами. Цей лікарський засіб містить лактозу, тому не рекомендований до застосування пацієнтам із непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози і галактози (рідкісні спадкові захворювання).

Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія: важливо враховувати будь-яку ситуацію, при якій у пацієнта може бути ризик виникнення гіпокаліємії, оскільки гіпокаліємія може провокувати проаритмогенні ефекти. Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування аміодарону.

Небажані ефекти, зазначені нижче, найчастіше пов'язані з надмірним прийомом лікарського засобу; їх можна уникнути або мінімізувати ретельним дотриманням мінімальної підтримуючої дози.

Під час лікування лікарським засобом пацієнтам рекомендовано уникати сонячного опромінення або вживати захисні заходи проти сонячного опромінення.

Безпека та ефективність аміодарону у дітей не оцінювалися у контрольованих клінічних дослідженнях.

Через можливе підвищення порога дефібриляції та/або порога стимуляції у пацієнтів з імплантованими серцевими дефібриляторами або кардіостимуляторами необхідно перевіряти цей поріг до застосування аміодарону та кілька разів після початку його застосування, а також кожного разу при коригуванні дози лікарського засобу.

Анестезія. Анестезіолог має бути попереджений перед операцією про те, що пацієнт приймає аміодарон.

Побічні ефекти хронічного лікування аміодароном може посилювати гемодинамічний ризик, пов'язаний із загальною або місцевою анестезією. Ці ефекти включають, зокрема, брадикардію, артеріальну гіпотензію, зменшення серцевого викиду та порушення серцевої провідності.

Крім того, деякі випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому спостерігалися у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, які отримували аміодарон. У зв'язку з цим рекомендовано здійснювати за такими пацієнтами ретельний нагляд під час штучної вентиляції легень (див. розділ «Побічні реакції»).

Трансплантація

У ретроспективних дослідженнях у реципієнтів трансплантата застосування аміодарону перед виконанням трансплантації серця було асоційоване з підвищенням ризику первинної дисфункції трансплантата (ПДТ).

ПДТ є небезпечним для життя ускладненням після трансплантації серця, яке проявляється у перші 24 години після трансплантації дисфункцією лівого шлуночка, правого шлуночка або обох шлуночків, для якої не може бути ідентифікована ніяка вторинна причина (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжка ПДТ може бути необоротною.

Необхідно розглянути можливість якомога більш раннього призначення альтернативного антиаритмічного препарату перед трансплантацією пацієнтам, які очікують отримання серцевого трансплантата.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У дослідженнях на тваринах не було виявлено жодних тератогенних ефектів, тому не очікується ефектів мальформації у людей. На сьогоднішній день речовини, які спричиняють виникнення вад розвитку у людей, виявилися тератогенними у тварин під час проведених досліджень у двох видів.

Відповідних клінічних даних недостатньо для оцінки можливих тератогенних або фетотоксичних ефектів аміодарону при його введенні у лікувальних дозах у період I триместру вагітності.

Оскільки щитовидна залоза плода починає зв'язувати йод з 14 тижня, не очікується ніякого впливу на ембріональну щитовидну залозу, якщо препарат застосовувався до цього часу.

Надмірна кількість йоду, що надходить до організму при застосуванні цього лікарського засобу, в період прийому препарату може призвести до виникнення гіпотиреозу у плода або навіть до розвитку клінічної картини гіпотиреозу плода (розвиток зоба).

Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний з II триместру вагітності.

Період годування груддю. Аміодарон та його метаболіти, разом із йодом, екскретуються в грудне молоко у більшій кількості, ніж він наявний у плазмі матері. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Слід врахувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза лікарського засобу — по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8–10 днів. У деяких випадках пацієнту можуть бути потрібні більш високі дози (4–5 таблеток на добу), але завжди протягом короткого часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу, яка буде індивідуальною для кожного пацієнта, і може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не встановлені, тому застосування лікарського засобу дітям не рекомендується. Наявні на сьогодні дані наведені в розділі «Фармакологічні властивості».

Передозування.

Випадки гострого передозування аміодарону при застосуванні всередину недостатньо документовані. Зафіксовано кілька випадків виникнення синусової брадикардії, шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*», та ураження печінки. Лікування має бути симптоматичним. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього лікарського засобу, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо функції серця, протягом досить тривалого періоду.

Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

Побічні ефекти класифіковані за системами органів та частотою виникнення: дуже часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); рідко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); дуже рідко ($< 0,01\%$), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Розлади з боку органів зору.

Дуже часто. Мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай знаходяться у межах ділянки під зіницею і не вимагають відміни аміодарону. У виняткових випадках вони асоційовані з кольоровими гало в сліпучому світлі або із затуманенням зору.

Мікродепозити у рогівці являють собою складні ліпідні відкладення та завжди є повністю оборотними після відміни лікарського засобу.

Дуже рідко. Нейропатія зорового нерва (неврит зорового нерва), з нечіткістю та погіршенням зору, а також, за результатами огляду очного дна, з набряком соска зорового нерва, що може прогресувати до більш або менш тяжкого зниження гостроти зору. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом аміодарону на сьогоднішній день не встановлений. Проте у разі відсутності інших очевидних причин розвитку цього побічного явища рекомендовано відмінити аміодарон.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже часто. Фотосенсибілізація. Рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування лікарським засобом.

Часто. Пігментації шкіри синюшного або синюшно-сірого кольору, які виникають на тлі тривалого прийому високих добових доз лікарського засобу та повільно зникають після відміни лікарського засобу (протягом 10–24 місяців).

Дуже рідко. Еритема на тлі променевої терапії. Шкірні висипи, зазвичай неспецифічні. Ексфоліативний дерматит, хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом лікарського засобу на сьогоднішній день чітко не встановлений. Алопеція.

Частота невідома. Екзема. Тяжкі, іноді смертельні, шкірні реакції, у тому числі токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла) та синдром Стівенса — Джонсона. Бульозний дерматит. Синдром DRESS (медикаментозна висипання з еозинофілією та системною симптоматикою).

Ендокринні розлади.

Побічні ефекти з боку щитовидної залози.

Дуже часто. За винятком випадків, коли присутні клінічні ознаки дисфункції щитовидної залози, не пов'язані з прийомом препарату зміни з боку вмісту гормонів щитовидної залози у крові (збільшений рівень T4, нормальний або дещо зменшений рівень T3) не вимагають відміни препарату.

Часто. Гіпотиреоз обумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду,

апатія, сонливість. Значне підвищення рівнів ТТГ підтверджує цей діагноз. Після припинення лікування препаратом нормальна функція щитовидної залози поступово відновлюється впродовж періоду від 1 до 3 місяців. Відміна лікарського засобу не обов'язкова: у випадку, коли застосування аміодарону необхідне, лікування цим лікарським засобом можна продовжувати у комбінації із замісною гормональною терапією гормонами щитовидної залози із застосуванням левотироксину. Дози L-тироксину можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ.

Гіпертиреоз встановити важче: симптоматика менш виражена (незначне зменшення маси тіла, що не має причини, недостатня ефективність антиангінальних та/або антиаритмічних лікарських засобів); у пацієнтів літнього віку спостерігаються психічні симптоми, навіть тиреотоксикоз.

Значне зниження рівнів високочутливого ТТГ підтверджує цей діагноз. У такому випадку необхідно обов'язково відмінити аміодарон, чого, як правило, достатньо для настання клінічної нормалізації протягом 3-4 тижнів. Оскільки серйозні випадки цього побічного явища можуть бути летальними, необхідно невідкладно розпочати належну терапію.

У випадку, коли причиною проблем є тиреотоксикоз (як безпосередньо, так і через його вплив на уразливу рівновагу міокарда), варіабельність ефективності синтетичних антиtireoїдних лікарських засобів обумовлює необхідність рекомендувати прийом високих доз кортикостероїдів (1 мг/кг) протягом достатньо тривалого періоду (3 місяців). Повідомлялося про випадки гіпертиреозу тривалістю до кількох місяців після відміни аміодарону.

Дуже рідкісні випадки СНСАГ (синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону), особливо якщо аміодарон застосовують одночасно з лікарськими засобами, які можуть індукувати гіпонатріємію. Також див. «Результати досліджень» нижче.

Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.

Часто. Повідомлялося про випадки дифузного інтерстиціального або альвеолярного пневмоніту та облітеруючого бронхіоліту з пневмонією склеротичного типу, інколи з летальним наслідком. Поява задишки при фізичному навантаженні або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану (підвищена втомлюваність, зниження маси тіла та невелике підвищення температури тіла), потребує рентгенологічного обстеження та, при необхідності, відміни лікарського засобу, оскільки ці захворювання легень можуть призводити до легеневого фіброзу.

Рання відміна аміодарону, разом із призначенням терапії кортикостероїдами або без неї, призводять до поступового зникнення симптоматики. Клінічні ознаки зазвичай зникають протягом 3-4 тижнів; покращання рентгенологічної картини та легеневої функції відбувається повільніше (протягом кількох місяців).

Зафіксовано кілька випадків розвитку плевриту, зазвичай асоційованого з інтерстиційною пневмопатією.

Дуже рідко. Бронхоспазм у пацієнтів з гострою дихальною недостатністю, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою. Гострий респіраторний дистрес-синдром, в окремих випадках — з летальним наслідком, іноді у ранньому періоді після хірургічного втручання (підозрювалася

можлива взаємодія з високими дозами кисню) (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома. Повідомлялося про випадки легеневої кровотечі, які у деяких випадках можуть маніфестувати кровохарканням. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані з пневмопатією, індукованою аміодароном.

Розлади з боку нервової системи.

Часто. Тремор або інша екстрапірамідна симптоматика. Порушення сну, в тому числі нічні жахи. Периферична сенсорно-моторна або змішана периферична нейропатія.

Нечасто. Міопатія. Периферична сенсорна, моторна або змішана нейропатія та міопатія можуть розвинутиися через кілька місяців лікування, але іноді вони виникають через кілька років. Ці побічні явища, як правило, оборотні після припинення лікування. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення прийому лікарського засобу.

Дуже рідко. Мозочкова атаксія. Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль. При виникненні ізольованого головного болю необхідно виконати обстеження для визначення його можливої причини.

Частота невідома. Синдром паркінсонізму, паросмія.

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Відомо про випадки ураження печінки; ці випадки діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові. Повідомлялося про такі побічні явища:

Дуже часто. Зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5–3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози лікарського засобу або навіть спонтанно.

Часто. Гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ у сироватці крові та/або з жовтяницею, включаючи печінкову недостатність, іноді летальне, яке вимагає відміни лікарського засобу.

Дуже рідко. Хронічне ураження печінки, яке вимагає тривалого лікування. Гістологічні зміни відповідають картині псевдоалкогольного гепатиту або цирозу печінки. Оскільки клінічні та лабораторні ознаки не чітко виражені (варіабельна гепатомегалія, підвищення рівнів трансаміназ у крові у 1,5–5 разів більше від норми), показане регулярне моніторування функції печінки. У випадку підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після прийому лікарського засобу протягом більш ніж 6 місяців, необхідно запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні зміни зазвичай зникають після відміни лікарського засобу. Зафіксовано кілька оборотних випадків таких змін.

Розлади з боку серця.

Часто. Брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна.

Нечасто. Порушення провідності міокарда (синоатріальна блокада, АВ-блокада різного ступеня).

Дуже рідко. Виражена брадикардія та, у виняткових випадках, відмова синусового вузла (на тлі дисфункції синусового вузла, у пацієнтів літнього віку). Виникнення або погіршення існуючої аритмії, яка іноді супроводжується зупинкою серця.

Частота невідома. Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «*torsade de pointes*».

Розлади з боку травного тракту.

Дуже часто. Помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування лікарським засобом та зникають після зменшення його дози.

Частота невідома. Панкреатит / гострий панкреатит, сухість у роті, запори.

Розлади з боку молочних залоз та репродуктивної системи.

Дуже рідко. Епідидиміт. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом цього лікарського засобу на сьогоднішній день чітко не встановлений.

Частота невідома. Зниження лібідо.

Розлади з боку судин.

Дуже рідко. Васкуліт.

Результати досліджень.

Рідко. Рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток СНСАГ.

Дуже рідко. Ураження нирок з підвищенням рівнів креатиніну в сироватці.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко. Гемолітична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія.

Частота невідома. Нейтропенія, агранулоцитоз.

Розлади з боку імунної системи.

Частота невідома. Зафіксовано випадки ангіоневротичного набряку (набряк Квінке) та/або кропив'янки, анафілактичної/анафілактоїдної реакції, включаючи шок.

Загальні розлади.

Частота невідома. Зафіксовано випадки гранульоми, головним чином гранульоми кісткового мозку.

Порушення з боку обміну речовин і харчування.

Частота невідома. Зниження апетиту.

Порушення психіки

Часто. Зниження лібідо.

Частота невідома. Сплутаність свідомості, марення, галюцинації.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини:

Частота невідома. Червоний вовчак.

Травми, отруєння та ускладнення процедур.

Частота невідома. Первинна дисфункція трансплантата після трансплантації серця, потенційно летальна (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua