ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТІОДАРОН®

(THIODARON)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду, у перерахуванні на 100 % речовину – 200 мг; морфолінієвої солі тіазотної кислоти, у перерахуванні на 100 % речовину – 100 мг, що еквівалентно 66,5 мг тіазотної кислоти.

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, крохмаль картопляний, тальк, полісорбат 80 (твін-80), кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою і рискою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані кардіологічні засоби. Код АТХ С01Е Х.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Комбінований препарат, властивості якого зумовлені його складовими — аміодарону гідрохлоридом та морфолінієвою сіллю тіазотної кислоти. Аміодарону гідрохлорид впливає переважно на серце та судини. Він проявляє антиаритмічну та антиангінальну дії завдяки здатності блокувати іонні (головним чином калієві, меншою мірою – кальцієві і натрієві) канали мембран кардіоміоцитів, а також гальмувати медіаторні процеси збудження альфа- і бета-адренорецепторів. Аміодарону гідрохлорид чинить негативний хронотропний вплив. Симпатолітична активність і блокада калієвих і кальцієвих каналів зменшують потребу міокарда в кисні, призводять до негативного дромотропного ефекту: сповільнення провідності та подовження рефрактерного періоду у синусовому і AV вузлах. Крім того, у нього є властивості вазодилататора, завдяки яким він може зменшувати опір коронарних судин.

Другий компонент — морфолінієва сіль тіазотної кислоти, ефекти якого зумовлені переважним впливом на біохімічні процеси у серці та судинах, має протиішемічні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні та імуномодулюючі властивості. Він посилює компенсаторну активацію

анаеробного гліколізу, активує процеси окислення у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ. Препарат також активує антиоксидантну систему і гальмує процеси окислення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, знижує чутливість серцевого м'яза до дії катехоламінів, запобігає прогресивному пригніченню скорочувальної функції міокардіоцитів, стабілізує і зменшує площу і об'єм зони некрозу та активує фібринолітичну систему.

Фармакокінетика

Зумовлена фармакологічними властивостями обох компонентів. Аміодарону гідрохлорид повільно абсорбується зі шлунково-кишкового тракту.

Біодоступність становить 30-80 %. Після одноразового прийому максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3-7 годин. Терапевтична активність проявляється у середньому протягом одного тижня прийому препарату (від кількох днів до 2 тижнів). У перші дні застосування накопичується практично в усіх тканинах, особливо у жирових включеннях, печінці, селезінці, легенях. Виводиться аміодарону гідрохлорид з жовчю та калом. Ниркова екскреція незначна, тому пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати звичайні дози. Період напіввиведення тривалий, має досить високий рівень між індивідуальною варіабельністю (від 20 до 100 днів).

Морфолінієва сіль тіазотної кислоти після застосування внутрішньо швидко всмоктується, його абсолютна біодоступність становить 53 %. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 1,6 години після однократного застосування у дозі 200 мг. Період напіввиведення ($t_{½}$) становить приблизно 8 годин.

Клінічні характеристики

Показання

Профілактика рецидивів:

– шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;

– симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;

– суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;

– фібриляції шлуночків.

Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.

Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Протипоказання

Аміодарон

Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора.

Синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла).

Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора.

Гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону.

Відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин.

Другий та третій триместри вагітності.

Період годування груддю.

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

− антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

− антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід);

− інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедарон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

− телапревір;

− кобіцистат.

Морфолінієва сіль тіазотної кислоти

– Підвищена чутливість до тіазотної кислоти та до інших компонентів препарату;

– гостра ниркова недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Аміодарон

Антиаритмічні препарати

Багато антиаритмічних препаратів 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 моніторування. 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 інотропну дію, сприяє брадикардії та/або уповільнює атріовентрикулярну провідність, тому потребує ретельного клінічного та ЕКГ моніторування.

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 препаратів, чи ні. Сприятливими факторами є гіпокаліємія (див. підрозділ «Препарати, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Препарати, що уповільнюють серцевий ритм») або вроджене чи набуте попередньо існуюче подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть обумовлювати розвиток «torsades de pointes», належать, зокрема, антиаритмічні препарати Ia і III 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, кожен з яких є препаратом, що сприяє виникненню «torsades de pointes», зазвичай протипоказане.

Проте метадон, протипаразитарні препарати (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».

Препарати, що уповільнюють серцевий ритм

Багато лікарських засобів можуть обумовлювати брадикардію, зокрема, антиаритмічні препарати Ia класу, бета-блокатори, деякі антиаритмічні препарати III класу, деякі блокатори кальцієвих каналів, препарати наперстянки, пілокарпін та антихолінестеразні препарати.

Ефекти аміодарону на інші лікарські засоби

Аміодарон і/або його метаболіт, дезетиламіодарон, інгібують CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та Р-глікопротеїн та 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 потенційно 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 препаратів, нейролептиків та метадону; див. підрозділ «Не рекомендовані комбінації»):

− антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

− антиаритмічні засоби III класу (дофетилід, ібутилід, соталол);

− інші лікарські засоби, такі як: сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедарон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен.

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

Телапревір. Розлади автоматизму та провідності кардіоміоцитів із ризиком виникнення надмірної брадикардії.

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

Нерекомендовані комбінації (див. розділ «Особливості застосування»)

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

Через вміст аміодарону під час лікування Тіодароном слід проводити кількісне визначення концентрацій циклоспорину в крові, моніторування ниркової функції та коригування дози циклоспорину.

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

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

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

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 моніторування ЕКГ.

Протипаразитарні препарати, 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 препаратів. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо виконати попередню оцінку інтервалу QT та здійснення моніторування ЕКГ.

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

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

Софосбувір. Тільки у пацієнтів, які отримують подвійну комбіновану терапію даклатасвір/софосбувір або ледипасвір/софосбувір: брадикардія, можливо симптомна або навіть летальна. Якщо застосування такої комбінації не можна уникнути, необхідно здійснювати ретельний клінічний моніторинг та моніторинг ЕКГ, особливо впродовж перших кількох тижнів подвійної терапії.

Субстрати CYP3A4. Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації субстратів CYP3A4 в плазмі крові, що призводить до потенційного збільшення токсичності цих субстратів.

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 повинен здійснюватись клінічний нагляд та безперервний моніторинг ЕКГ впродовж 24 годин.

Стимулюючі послаблюючі 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 моніторинг ЕКГ та клінічний нагляд разом із контролем рівнів електролітів.

Фідаксоміцин. Підвищення концентрацій фідаксоміцину в плазмі крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні

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 (бісопролол, 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.

Дабігатран. Збільшення плазмових 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 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 моніторування ЕКГ та клінічного стану. Якщо необхідно, слід моніторувати рівень дигоксину в крові та коригувати дозу дигоксину.

Дилтіазем для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії або атріовентрикулярної 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 препаратів з аміодароном.

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

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

Препарати, що знижують вміст калію: діуретики, що знижують вміст калію (ізольовано 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 сприятливим фактором). Необхідно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та здійснювати моніторування ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне моніторування.

Лідокаїн. Ризик збільшення плазмових 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 плазмових концентрацій лідокаїну. У разі необхідності – коригування дози лідокаїну на тлі лікування аміодароном та після його відміни.

Орлістат. Ризик зменшення плазмових концентрацій аміодарону та його активного метаболіту. Рекомендовано клінічне моніторування та, при необхідності, моніторування ЕКГ.

Фенітоїн (шляхом екстраполяції – також і фосфенітоїн). Збільшення плазмових 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.

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.

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

Субстрати CYP2D6:

– Флекаїнід. Аміодарон підвищує плазмові концентрації флекаїніду шляхом інгібування цитохрому CYP2D6. Тому слід проводити корекцію дози флекаініду.

Субстрати CYP3A4: аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрацію в плазмі субстратів даного 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, тріазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин. Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації цих молекул в плазмі крові, що призводить до потенційного підвищення їхньої токсичності.

Субстрати CYP 2C9. Аміодарон збільшує плазмову концентрації речовин, які є субстратами CYP2C9, таких як антагоністи вітаміну К або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P4502C9.

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

Тамсулозин. Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці. Слід проводити клінічний моніторинг та, у випадку необхідності, 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 моніторинг ЕКГ та, у випадку необхідності, провести корекцію дози аміодарону.

Комбінації, які потребують особливої уваги

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

Особливості застосування

Ефекти з боку серця. До початку застосування препарату необхідно зробити ЕКГ.

У пацієнтів літнього віку на тлі прийому препарату 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 препарату, а не його токсичності.

Виникнення на тлі лікування AV-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади вимагає відміни препарату. Розвиток AV-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» та «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 препарату, а потім регулярно під час лікування та протягом кількох місяців після відміни препарату, 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 препарату, 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 препарату, 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 невриту зорового нерва, обумовлених аміодароном, вимагає відміни препарату, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоти («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. У пацієнтів, які приймали аміодарон у комбінації із софосбувіром окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії для лікування гепатиту С, такими як даклатасвір, симепревір або ледипасвір, повідомлялось про виникнення тяжкої, потенційно небезпечної для життя брадикардії та тяжких порушень серцевої провідності. У зв'язку з цим одночасне застосування цих лікарських засобів з аміодароном не рекомендується.

Якщо одночасного застосування цих лікарських засобів з аміодароном не можна уникнути, тоді слід здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів на початку лікування софосбувіром окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії. Пацієнти з відомим високим ризиком виникнення брадиаритмії повинні знаходитись під відповідним безперервним моніторингом впродовж щонайменше 48 годин після початку лікування софосбувіром.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону відповідний моніторинг повинен також здійснюватись у пацієнтів, які припинили приймати аміодарон у межах кількох місяців перед початком лікування софосбувіром окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії.

Пацієнтів, які отримують дані лікарські засоби для лікування гепатиту С в комбінації з аміодароном, незалежно від прийому інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, потрібно попередити про симптоми, які виникають при брадикардії та тяжких порушеннях серцевої провідності, і про необхідність звернутись за невідкладною медичною допомогою у разі їх появи.

Порушення, пов'язані із взаємодіями з іншими лікарськими засобами. Комбінації (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій») з такими препаратами, 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 наступними 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 послаблюючі засоби, метадон або фінголімод (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія: важливо враховувати будь-яку ситуацію, при якій у пацієнта може виникнути гіпокаліємія, 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 препаратом пацієнтам рекомендовано уникати сонячного опромінення або вживати захисні заходи проти сонячного опромінення.

Безпека та ефективність аміодарону у дітей не оцінювали***с***я 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 препарату.

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»).

Первинна дисфункція трансплантата після трансплантації серця.

У ретроспективних дослідженнях застосування аміодарону реципієнтом до трансплантації серця було асоційоване з підвищеним ризиком первинної дисфункції трансплантата (ПДТ). ПДТ — це небезпечне для життя ускладнення після трансплантації серця, яке проявляється у вигляді дисфункції лівого, правого або обох шлуночків, що виникає впродовж перших 24 годин після операції з трансплантації та не має ідентифікованої вторинної причини (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжка ПДТ може бути необоротною.

Пацієнтам, які перебувають у листі очікування на трансплантацію серця, слід розглянути можливість застосування альтернативного антиаритмічного засобу якомога раніше перед трансплантацією.

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 добре 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 даного 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

Тіодарон® призначати внутрішньо у дозах у перерахуванні на аміодарону гідрохлорид.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату становить по 1 таблетці (200 мг аміодарону) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але

завжди – протягом короткого періоду 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 препарату дітям не рекомендується.

Передозування

Аміодарон

Випадки гострого передозування аміодарону при застосуванні внутрішньо 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 препарату, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо функції серця, протягом досить тривалого періоду. Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

Морфолінієва сіль тіазотної кислоти

При передозуванні в сечі підвищується концентрація натрію і калію. У таких випадках препарат необхідно відмінити. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції

Побічні ефекти класифіковані за системами органів та частотою виникнення: дуже часто (³ 10 %); часто (³ 1 %, < 10 %); нечасто (³ 0,1 %, < 1 %); рідко (³ 0,01 %, < 0,1%); дуже рідко (< 0,01 %), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Аміодарон:

Розлади з боку органів зору

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

Мікродепозити у рогівці представляють собою складні ліпідні відкладення та завжди є повністю оборотними після відміни препарату.

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 препаратом.

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

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

Частота невідома. Екзема.

Тяжкі, іноді смертельні, шкірні реакції, у тому числі токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) та синдром Стівенса – Джонсона.

Бульозний дерматит.

Синдром DRESS (медикаментозне висипання з еозинофілією та системною симптоматикою).

Розлади з боку ендокринної системи

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 вмісту гормонів щитовидної залози у крові (збільшений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3) 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 препарату не обов’язкова: у випадку, коли застосування аміодарону необхідне, лікування цим препаратом 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 Тіодарон® як аміодарон-вмісний препарат необхідно обов’язково відмінити, 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 антитиреоїдних препаратів 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.

Інші ендокринні розлади

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

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 препарату, 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 (не може бути оцінена за доступними даними). 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 розвинутися 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 препарату.

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

Частота невідома. Синдром паркінсонізму, паросмія.

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів

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

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

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

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 норми), показане регулярне моніторування функції печінки. У випадку підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після прийому препарату протягом більш ніж 6 місяців, слід запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні зміни зазвичай зникають після відміни препарату. Зафіксовано кілька оборотних випадків таких змін.

Розлади з боку серця

Часто. Брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна.

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

Дуже рідко. Виражена брадикардія та, у виключних випадках, відмова синусового вузла, про які повідомлялося у кількох випадках (на тлі дисфункції синусового вузла, у пацієнтів літнього віку). Виникнення або погіршення наявної аритмії, що іноді супроводжується зупинкою серця.

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

Травми, отруєння та ускладнення процедур

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

Розлади з боку травного тракту

Дуже часто. Помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай

виникають на початку лікування препаратом 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 з прийомом цього лікарського засобу на сьогоднішній день чітко не встановлений.

Частота невідома. Втрата 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. Тромбоцитопенія, гемолітична анемія, апластична анемія.

Частота невідома. Нейтропенія, агранулоцитоз.

Розлади з боку імунної системи

Частота невідома. Анафілактичний шок/ анафілактоїдна реакція, включаючи шок. Зафіксовано випадки ангіоневротичного набряку та/або кропив’янки.

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

Частота невідома. Сплутаність свідомості, марення, галюцинації.

Часто. Зниження лібідо.

Порушення з боку скелетно-м’язової та сполучної тканини

Частота невідома. Червоний вовчак.

-

Морфолінієва сіль тіазотної кислоти:

Препарат зазвичай добре переноситься.

У хворих із підвищеною індивідуальною чутливістю рідко можуть виникати:

з боку шкіри і підшкірної клітковини: свербіж, гіперемія шкіри, висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

При прийомі в комплексній терапії, переважно у пацієнтів літнього віку, можуть виникати:

з боку імунної системи: анафілактичний шок;

з боку центральної та периферичної нервової системи: запаморочення, шум у вухах;

з боку шлунково-кишкового тракту: прояви диспепсичих явищ, включаючи сухість у роті, нудоту, блювання; здуття живота;

з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка, ядуха;

загальні розлади: гарячка, загальна слабкість.

У період післяреєстраційного нагляду спостерігалися також реакції, зв`язок яких з прийомом препарату Тіодарон® не доведений:

з боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, тахікардія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе 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. 2 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки № 10 у блістері, 3 або 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

1. ПАТ «Галичфарм»;
2. ПАТ «Киевмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

1. ПАТ «Галичфарм», Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8;
2. ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.