

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
АМІОДАРОН
(Amiodarone)

Склад:

діюча речовина: аміодарону гідрохлорид;

1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду (у перерахуванні на 100% речовину) 200 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Аміодарон.

Код АТХ C01B D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антиаритмічні властивості.

Подовжує III фазу потенціалу дії серцевих клітин, здебільшого за рахунок уповільнення току в калієвих каналах (III клас за класифікацією Vaughan Williams).

Виявляє брадикардичний ефект у результаті зниження автоматизму синусового вузла. Така дія не є антагоністичною щодо атропіну.

Чинить неконкурентну альфа- та бета-антиадренергічну дію.

Уповільнює провідність у синоатріальному вузлі, передсердях та атріовентрикулярному (AV) вузлі, що більш виражено при прискоренні ритму.

Не змінює внутрішньошлуночкову провідність.

Збільшує рефрактерний період та зменшує збудливість міокарда на передсердному, AV-вузловому та шлуночковому рівнях.

Уповільнює провідність та подовжує рефрактерний період у додаткових атріовентрикулярних шляхах.

Інші властивості.

Зменшує споживання кисню міокардом за рахунок помірного зниження периферичного опору та зменшення частоти серцевих скорочень.

Збільшує коронарний кровотік завдяки безпосередньому впливу на гладку мускулатуру артерій міокарда та підтримує серцевий викид шляхом зниження тиску та периферичного опору, не виявляючи будь-яких негативних інотропних ефектів.

Був проведений метааналіз результатів тринадцяти контрольованих рандомізованих проспективних клінічних досліджень за участі 6553 пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда (78%) або страждали на хронічну серцеву недостатність (22%).

Середній період подальшого спостереження за пацієнтами становив від 0,4 до 2,5 року. Середня щоденна підтримуюча доза аміодарону становила від 200 до 400 мг.

Метааналіз продемонстрував значне зниження під дією аміодарону загального показника летальних випадків, яке становило 13% (ДІ 95 % 0,78-0,99; $p=0,030$), та зниження летальних випадків від порушень серцевого ритму на 29% (ДІ 95% 0,59-0,85; $p=0,0003$).

Однак до інтерпретації цих результатів слід підходити обережно, враховуючи неоднорідність досліджень, результати яких увійшли до метааналізу (неоднорідність переважно стосується відібраної групи хворих, тривалості спостереження, методики проведення та оцінки результатів досліджень).

Відсоток хворих, які припинили лікування, був значно вищим у групі пацієнтів, які отримували аміодарон (41%), ніж у групі пацієнтів, які отримували плацебо (27%).

У 7% пацієнтів, які отримували аміодарон, виник гіпотиреоз, порівняно з 1% у групі пацієнтів, які отримували плацебо. Гіпертиреоз було діагностовано в 1,4% пацієнтів, які приймали аміодарон, і у 0,5% пацієнтів у групі пацієнтів, які отримували плацебо.

Інтерстиціальна пневмопатія спостерігалася в 1,6% пацієнтів, які приймали аміодарон, і у 0,5% пацієнтів у групі пацієнтів, які приймали плацебо.

Фармакокінетика.

Аміодарон є лікарським засобом із повільним виведенням та вираженою спорідненістю з тканинами.

Біодоступність після перорального застосування у різних пацієнтів коливається від 30% до 80% (середній показник – 50%). Після одноразового прийому максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3-7 годин. Терапевтична дія досягається в середньому протягом одного тижня після початку прийому препарату (від декількох днів до двох тижнів).

Період напіввиведення аміодарону тривалий, має досить високий рівень міжіндивідуальної варіабельності (від 20 до 100 днів). Впродовж перших днів лікування цей препарат накопичується у більшості тканин організму, особливо у жировій тканині. Виведення починається через декілька днів, а рівновага між надходженням та виведенням досягається впродовж декількох місяців із індивідуальними коливаннями.

Такі характеристики пояснюють необхідність застосування навантажувальної дози з метою швидкого накопичення препарату у тканинах організму, що необхідно для досягнення терапевтичного ефекту.

Частина йоду вивільняється з препарату та виявляється в сечі у формі йодиду; 6 мг йоду за добу відповідає добовій дозі аміодарону 200 мг. Решта препарату, тобто більша частина йоду, виводиться з калом після метаболізму у печінці.

Незначне виведення препарату із сечею дозволяє призначати його звичайні дози хворим із порушеннями функції нирок.

Після відміни лікування виведення з організму триває впродовж кількох місяців. Слід враховувати до уваги, що після відміни препарату його дія продовжується від 10 днів до 1 місяця.

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.

Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму).

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

Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності

ендокардіального кардіостимулятора. Порушення функції щитовидної залози. Гіпертиреоз (через можливе загострення при прийомі аміодарону).

Відома підвищена чутливість до йоду, аміодарону або до будь-якого компонента препарату.

II та III триместри вагітності.

Період годування груддю.

Комбінація із препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу *torsade de pointes* (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадоу):

- протиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- протиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід);
- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталограм, есциталограм, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), домперидон, дронедарон, еритроміцин (внутрішньовенно), левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін (внутрішньовенно), моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- талапревір;
- кобіцистат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протиаритмічні препарати. Багато протиаритмічних препаратів пригнічують серцевий автоматизм, провідність та скоротливість міокарда.

Одночасне застосування протиаритмічних засобів, які належать до різних класів, може забезпечити досягнення сприятливого терапевтичного ефекту, але найчастіше лікування такою комбінацією є дуже делікатним процесом, який потребує ретельного клінічного та ЕКГ-моніторингу. Одночасне застосування протиаритмічних засобів, які можуть індукувати виникнення *torsades de pointes* (наприклад, аміодарон, дизопірамід, хінідинові сполуки, соталол), протипоказане.

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

Одночасне застосування з лікарськими засобами, які чинять негативну інотропну дію, сприяє уповільненню серцевого ритму та/або уповільнює атріовентрикулярну провідність, тому потребує ретельного клінічного та ЕКГ-моніторингу.

Лікарські засоби, що можуть індукувати розвиток *torsades de pointes*. Ця аритмія може бути індукована деякими лікарськими засобами, незалежно від того, належать вони до протиаритмічних 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, протиаритмічні препарати Ia і III класів та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкаміцину ця взаємодія реалізується лише при застосуванні їхніх лікарських форм, які вводяться внутрішньовенним шляхом.

Однчасне застосування двох лікарських засобів, кожен з яких є препаратом, що сприяє виникненню *torsades de pointes*, зазвичай протипоказане.

Проте метадон і деякі підгрупи препаратів є винятком із цього правила:

- протипаразитарні препарати (галофантрин, люмефантрин, пентамідин) не рекомендовані до застосування лише разом з іншими засобами, що сприяють виникненню *torsades de pointes*;
- нейролептики, які можуть індукувати *torsades de pointes*, також не рекомендовані до застосування разом із іншими засобами, що сприяють виникненню *torsades de pointes*, але така комбінація не протипоказана.

Препарати, що уповільнюють серцевий ритм. Багато лікарських засобів можуть обумовлювати брадикардію. Це стосується, зокрема, протиаритмічних препаратів Ia класу, бета-блокаторів, деяких протиаритмічних препаратів III класу, деяких блокаторів кальцієвих каналів, препаратів наперстянки, пілокарпіну та антихолінестеразних препаратів.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»). Лікарські засоби, які можуть індукувати виникнення *torsades de pointes* (за винятком протипаразитарних препаратів, нейролептиків та метадрону, див. підрозділ «Нерекомендовані комбінації»):

- протиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- протиаритмічні засоби III класу (дофетилід, ібутилід, соталол);
- інші лікарські засоби: сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталоопрам, есциталоопрам, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), домперидон, дронедазон, еритроміцин (внутрішньовенно), левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкаміцин (внутрішньовенно), моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин (внутрішньовенно), 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.

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 концентрацію субстратів CYP3A4 у плазмі крові, що призводить до потенційного збільшення токсичності цих субстратів.

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

Кількісне визначення сироваткових концентрацій циклоспорину, моніторинг функції нирок та коригування дози циклоспорину на тлі лікування аміодароном.

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, надзвичайно важливо здійснювати ретельний клінічний нагляд та безперервний моніторинг ЕКГ.

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 здійснюватися клінічний нагляд та безперервний моніторинг ЕКГ 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 безперервний моніторинг 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 1 або 2 препарати. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо виконати попередню оцінку інтервалу QT та здійснювати моніторинг 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*.

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 концентрації фідаксоміцину в плазмі крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

Пероральні антикоагулянти. Посилення антикоагулянтного ефекту та збільшення ризику кровотечі. Частіший контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Можливе коригування дози перорального антикоагулянту на тлі лікування аміодароном та протягом 8

діб після відміни препарату.

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

Бета-блокатори, які застосовуються при серцевій недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небіволл). Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірного сповільнення серцевого ритму. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*. Клінічний та регулярний ЕКГ-моніторинг.

Дабігатран. Збільшення плазмових концентрацій дабігатрану з підвищенням ризику геморагічних явищ. Якщо дабігатран застосовується після проведення хірургічного втручання, потрібно проводити клінічне монітування 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 кількох 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 (надмірне сповільнення серцевого ритму) та порушення атріовентрикулярної провідності.

При застосуванні дигоксину спостерігається збільшення рівня дигоксину у крові через зменшення кліренсу дигоксину.

ЕКГ та клінічний моніторинг, кількісне визначення рівнів дигоксину у крові та, при необхідності, коригування дози дигоксину.

Дилтіазем для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії або атріовентрикулярної блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. ЕКГ та клінічний моніторинг.

Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.

ЕКГ та клінічний моніторинг на тлі одночасного застосування цих препаратів.

Верапаміл для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. ЕКГ та клінічний моніторинг.

Есмолол. Порушення скоротливості, автоматизму та провідності (пригнічення компенсаторних симпатичних механізмів). ЕКГ та клінічний моніторинг.

Препарати, що знижують вміст калію: діуретики, що знижують вміст калію (ізолювано або у комбінації), стимулюючі проносні, амфотерицин В (при внутрішньовенному введенні), глюкокортикоїди (при системному застосуванні), тетракозактид. Необхідно запобігати виникненню гіпокаліємії (та проводити корекцію гіпокаліємії); слід ретельно контролювати тривалість інтервалу QT. У випадку виникнення пароксизмальної шлуночкової тахікардії *torsades de pointes* не слід застосовувати антиаритмічні засоби (необхідно розпочати шлуночкову кардіостимуляцію; можливе внутрішньовенне введення препаратів магнію).

Збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes* (гіпокаліємія є сприятливим фактором). Необхідно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та здійснювати моніторинг ЕКГ, вмісту електролітів та клінічний моніторинг.

Лідокаїн. Ризик збільшення плазмових концентрацій лідокаїну, з можливими неврологічними та кардіальними побічними ефектами, у зв'язку з пригніченням аміодароном метаболізму препарату у печінці. Клінічний та ЕКГ-моніторинг, 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. Клінічний моніторинг та, при необхідності, моніторинг ЕКГ.

Фенітоїн (шляхом екстраполяції – також і фосфенітоїн). Збільшення плазмових концентрацій фенітоїну з ознаками передозування, особливо неврологічними ознаками (пригнічення метаболізму фенітоїну у печінці). Клінічний моніторинг, кількісне визначення плазмових концентрацій фенітоїну та можливе коригування дози.

Такролімус. Збільшення концентрації такролімусу у крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Кількісне визначення концентрації такролімусу у крові, моніторинг функції нирок та коригування дози такролімусу на тлі одночасного застосування аміодарону та при його відміні.

Препарати, що уповільнюють серцевий ритм. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*. Клінічний та ЕКГ-моніторинг.

Флекаїнід. Аміодарон підвищує плазмові рівні флекаїніду шляхом інгібування цитохрому CYP2D6. Тому слід проводити корекцію дози флекаїніду.

Препарати, які метаболізуються цитохромом P4503A4. Коли такі лікарські засоби застосовують одночасно з аміодароном, інгібітором CYP3A4, це може призводити до підвищення їх плазмових рівнів та може призводити до підвищення їхньої токсичності.

– Циклоспорин: комбінація з аміодароном може призводити до підвищення рівня циклоспорину у плазмі крові. Потрібно проводити корекцію дози.

– Фентаніл: комбінація з аміодароном може підсилювати фармакологічну дію фентанілу та збільшувати ризик його токсичності.

– 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 рекомендується використовувати статини, які не метаболізуються за допомогою CYP3A4.

– Інші лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою CYP3A4: лідокаїн, сиролімус, такролімус, силденафіл, мідазолам, триазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин.

Субстрати CYP2C9. Аміодарон збільшує концентрації речовин, які є субстратами CYP2C9, таких як варфарин або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P4502C9.

Тамсулозин. Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці. Слід проводити клінічний моніторинг та, у випадку

необхідності, 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 можливе 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 надмірного уповільнення серцевого ритму (адитивні ефекти препаратів, які уповільнюють серцевий ритм).

Під час лікування аміодароном рекомендується уникати застосування інгібіторів СYP3A4 (наприклад грейпфрутового соку та деяких лікарських засобів).

Особливості застосування.

Ефекти з боку серця. До початку застосування препарату необхідно зробити ЕКГ та визначити рівень калію у сироватці крові.

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 інтенсифікації нагляду за пацієнтом.

Повідомлялося про випадки, іноді летальні, появи нової аритмії або посилення вже існуючої та лікованої аритмії (див. розділ «Побічні реакції»).

Аритмогенний ефект аміодарону слабкий або навіть нижчий за такий, що спостерігається у більшості протиаритмічних засобів і зазвичай проявляється на тлі застосування деяких комбінацій лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») або у разі наявності порушень водно-електролітної рівноваги. Незважаючи на те, що аміодарон може викликати подовження інтервалу QT, його здатність провокувати пароксизмальну шлуночкову тахікардію *torsades de pointes* слабка. Упродовж лікування рекомендовано проводити ЕКГ.

З боку щитовидної залози. Цей лікарський засіб містить йод, у зв'язку з чим впливає на результати деяких показників функції щитовидної залози (зв'язування радіоактивного йоду, білково-зв'язаного йоду). Але визначення показників функції щитовидної залози (ТЗ, Т4, вч-ТТГ) при цьому може виконуватися.

Аміодарон може обумовлювати порушення функції щитовидної залози, особливо у пацієнтів із дисфункцією щитовидної залози в анамнезі. Кількісне визначення вмісту тиреотропного гормону (ТТГ) рекомендоване для всіх пацієнтів перед початком застосування препарату, 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 сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану, повинна розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності препарату, наприклад розвитку інтерстиційної пневмопатії, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно переглянути доцільність застосування аміодарону, оскільки інтерстиціальний пневмоніт зазвичай оборотний за умови ранньої відміни аміодарону.

Порушення з боку печінки. Регулярний моніторинг функції печінки рекомендується на початку прийому препарату, далі - періодично протягом лікування аміодароном (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно зменшити дозу аміодарону або відмінити цей препарат, якщо рівні трансаміназ зростають більш ніж у три рази порівняно з показниками норми. При застосуванні аміодарону можуть розвиватися гострі печінкові розлади (включаючи тяжку гепатоцелюлярну недостатність або печінкову недостатність, іноді летальну) та хронічні печінкові розлади.

Нервово-м'язові порушення. Аміодарон може зумовлювати сенсорну, моторну або змішану периферичну 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 фундоскопію. Розвиток нейропатії або неврити зорового нерва, обумовлених аміодароном, вимагає відміни препарату, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоти (див. розділ «Побічні реакції»).

Тяжка брадикардія. У пацієнтів, які приймали аміодарон у комбінації із софосбувіром окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії для лікування гепатиту С, такими як даклатасвір, симепревір або ледипасвір, зафіксовано 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, слід здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів на початку лікування софосбувіром окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії. Пацієнти з відомим високим ризиком виникнення брадиаритмії повинні знаходитися 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 у комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії.

Пацієнти, які отримують дані лікарські засоби для лікування гепатиту С у комбінації з аміодароном, незалежно від прийому інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, повинні бути попереджені про симптоми, які виникають при брадикардії та тяжких порушеннях серцевої провідності, та про те, що у випадку їх появи необхідно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

Порушення, пов'язані із взаємодією з іншими лікарськими засобами. Комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими 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

повинні розглядатися лише для профілактики небезпечних для життя шлуночкових аритмій. Одночасне застосування аміодарону не рекомендується з такими лікарськими засобами: бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, які знижують частоту серцевих скорочень (верапаміл, дилтіазем), проносні засоби, які можуть спричинити гіпокаліємію. Застосування аміодарону не рекомендується у комбінації із циклоспорином, дилтіаземом (для ін'єкцій) та верапамілом (для ін'єкцій), деякими протипаразитарними засобами (галофантрин, люмефантрин та пентамідин), деякими нейролептиками (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол), фторхінолонами (за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину), метадоном та фінголімодом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія. Важливо враховувати ситуації, які можуть бути асоційованими із гіпокаліємією, що може сприяти прояву проаритмічних ефектів препарату.

Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування аміодарону.

Побічні ефекти, зазначені нижче, найчастіше пов'язані з надмірним застосуванням лікарського засобу, їх можна уникнути або мінімізувати, чітко дотримуючись мінімальної підтримуючої дози.

Пацієнтів слід попередити про те, щоб під час лікування вони не перебували на сонці та користувалися сонцезахисними засобами.

Безпека та ефективність застосування аміодарону дітям не оцінювалися у контрольованих клінічних дослідженнях.

Через можливе збільшення порога дефібриляції та/або стимуляції імплантованими серцевими дефібриляторами або штучними водіями ритму необхідно перевіряти цей поріг до лікування аміодароном та кілька разів після початку його застосування, а також кожного разу при коригуванні дози препарату.

Анестезія. Анестезіолога слід попередити перед операцією про те, що пацієнт приймає аміодарон.

Тривале застосування аміодарону може підвищувати гемодинамічний ризик, пов'язаний із загальною або місцевою анестезією, та ризик виникнення побічних ефектів, особливо таких, як брадикардія, артеріальна гіпотензія, зменшення серцевого викиду та порушення серцевої провідності. Крім того, у пацієнтів, які отримували аміодарон у ранньому післяопераційному періоді, спостерігалось кілька випадків гострого респіраторного дистрес-синдрому. У зв'язку з цим рекомендується здійснювати пильний нагляд за такими пацієнтами під час штучної вентиляції легень (див. розділ «Побічні реакції»).

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. Дотепер 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 I триместрі вагітності.

Оскільки щитовидна залоза плода починає зв'язувати йод із 14-го тижня, не очікується ніякого впливу на ембріональну щитовидну залозу, якщо препарат застосовували 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).

Зважаючи на вплив на щитовидну залозу плода, аміодарон протипоказаний у період вагітності, окрім випадків, коли користь переважає ризик.

Період годування груддю.

Аміодарон та його метаболіти разом із йодом проникають у 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.

Початок лікування. Звичайна рекомендована доза для дорослих становить 200 мг 3 рази на добу впродовж 8-10 днів.

У деяких випадках на початку лікування використовують більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні два дні) до 2 таблеток на добу.

Діти. Препарат не застосовують дітям.

Передозування.

Інформація щодо передозування аміодарону обмежена. Повідомляли про поодинокі випадки виникнення синусової брадикардії, шлуночкової аритмії, зокрема шлуночкової тахікардії *torsades de pointes*, і ураження печінки. Лікування повинно бути симптоматичним. Враховуючи фармакокінетичний профіль препарату, рекомендується контролювати стан пацієнта протягом тривалого періоду, особливо діяльність серця.

Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

З боку органів зору.

Мікровідкладення у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону. У виняткових випадках вони асоційовані із 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.

Нейропатія зорового нерва (неврит зорового нерва), яка може прогресувати до повної сліпоти, а також, за результатами огляду очного дна, може бути з набряком соска зорового нерва, що може прогресувати до більш або менш серйозного зниження гостроти зору. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом аміодарону дотепер не встановлений. Проте у разі відсутності інших очевидних причин розвитку цього побічного явища рекомендовано відмінити аміодарон.

З боку шкіри і підшкірної клітковини.

Фотосенсибілізація. Рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання у цілому) під час лікування препаратом.

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).

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. Кропив'янка.

З боку щитовидної залози.

Ендокринні розлади. Деяка невідповідність рівня тиреоїдних гормонів (збільшення рівня Т4 при нормальному або дещо зниженому рівні Т3) за відсутності клінічних ознак дисфункції щитовидної залози не потребує припинення лікування.

Гіпотиреоз обумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівня ТТГ підтверджує цей діагноз. Еутиреоз зазвичай досягається протягом 1-3 місяців після припинення прийому препарату. Відміна препарату не обов'язкова: у випадку, коли застосування аміодарону має обґрунтовані показання, лікування

цим препаратом може продовжуватися у комбінації із замісною гормональною терапією гормонами щитовидної залози із застосуванням левотироксину. Дози левотироксину можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ.

Гіпертиреоз діагностувати важче, оскільки симптоматика менш виражена (невелике безпричинне зменшення маси тіла, недостатня ефективність антиангінальних та/або протиаритмічних 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 зазвичай 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 часу (3 місяці).

Повідомляли про випадки гіпертиреозу впродовж кількох місяців після відміни аміодарону.

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

З боку дихальної системи.

Спостерігалися випадки виникнення дифузної інтерстиціальної або альвеолярної пневмопатії та облітеруючого бронхіоліту з пневмонією, іноді з летальним наслідком. Поява задишки при фізичному навантаженні або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану здоров'я (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).

Повідомлялося про кілька випадків розвитку плевриту, зазвичай асоційованого з інтерстиціальною пневмопатією.

Бронхоспазм у пацієнтів із гострою дихальною недостатністю, особливо у пацієнтів із бронхіальною астмою. Гострий респіраторний дистрес-синдром, в окремих випадках – із летальним наслідком, іноді у ранньому післяопераційному періоді після хірургічного втручання (підозрювалася можлива взаємодія з високими дозами кисню) (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про випадки легеневої кровотечі, які у деяких випадках можуть проявлятися кровохарканням. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані із пневмопатією, індукованою аміодароном.

З боку центральної нервової системи.

Тремор або інша екстрапірамідна симптоматика. Порушення сну, у тому числі нічні жахи. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія.

Міопатія. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія та міопатія можуть розвинутися через кілька місяців лікування, але іноді – через кілька років. Ці побічні явища зазвичай оборотні після відміни препарату. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення прийому препарату.

Мозочкова атаксія. Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль. При виникненні поодиноких головних болів необхідно виконати обстеження для визначення їхньої можливої причини.

Психічні розлади.

Зниження лібідо. Галюцинації.

З боку гепатобіліарної системи.

Повідомлялося про випадки ураження печінки. Ці випадки діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові. Повідомляли про наступні побічні явища.

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

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

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 вище норми), показаний регулярний моніторинг функції печінки. У випадку підвищення рівня трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після прийому препарату протягом більше ніж 6 місяців, слід запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні зміни зазвичай зникають після відміни препарату. Зареєстровано декілька випадків необоротних наслідків.

Кардіальні порушення.

Брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна.

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

Виражена брадикардія та, у виняткових випадках, відмова синусового вузла, про які повідомлялося у кількох випадках (на тлі дисфункції синусового вузла, у пацієнтів літнього віку). Виникнення або ускладнення існуючої аритмії, яка іноді супроводжується зупинкою серця.

Пароксизмальна шлуночкова тахікардія *torsade de pointes*.

З боку травного тракту.

Незначні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози. Панкреатит, гострий панкреатит.

Вплив на репродуктивну систему та молочні залози.

Епідидиміт. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом цього лікарського засобу дотепер чітко не встановлений. Імпотенція.

З боку судинної системи.

Васкуліт.

Результати досліджень.

Рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток СНСАГ.

Ураження нирок із помірним підвищенням рівня креатиніну.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Гемолітична та апластична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи.

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку та/або кропив'янки.

Загальні розлади. Зафіксовано випадки гранульоми, головним чином гранульоми кісткового мозку.

Термін придатності. 2 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.