

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Аміокордин®

(Amiokordin®)

Склад:

діюча речовина: аміодарону гідрохлорид;

1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки від білого до злегка кремового кольору, з рискою з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аміодарон є антиаритмічним препаратом III класу за класифікацією Воган-Вільямса; однак йому також притаманні властивості препаратів I, II та IV класів. Аміодарон головним чином блокує калієві канали, меншою мірою натрієві та кальцієві канали, а також неконкурентно блокує α - та β -адренорецептори. Антиаритмічна дія аміодарону пов'язана зі здатністю підвищувати тривалість потенціалу дії клітин міокарда та ефективного рефрактерного періоду, що супроводжується зниженням автоматизму синусового вузла, уповільненням атріовентрикулярної провідності, зниженням збудливості міокарда. Антиангінальна дія аміодарону реалізується за рахунок зниження потреби міокарда в кисні (зменшення частоти скорочень та післянавантаження) та зниження опірності коронарних судин.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості аміодарону описані, проте вони ще не достеменно досліджені,

зокрема у різних пацієнтів щодо біодоступності, концентрації у плазмі крові та періодом напіввиведення.

Абсорбція.

Аміодарон повільно та по-різному абсорбується.

Об'єм розподілу великий (більше 66 л/кг, тобто більше 5000 л). Більша частина аміодарону накопичується у жировій тканині та в органах, які пронизані великою кількістю жирової тканини, наприклад, легені, лімфатичні вузли, серце, печінка, підшлункова залоза, нирки, м'язова тканина та щитовидна залоза.

Розподіл.

Середня біодоступність аміодарону становить приблизно 40-50 %.

Пікова концентрація у плазмі крові після прийому разової дози досягається через 3-7 годин. При тривалому лікуванні пікова концентрація досягається поступово, за декілька тижнів або місяців.

Метаболізм.

Аміодарон переважно метаболізується у печінці, також частково в кишечнику (а саме: у слизовій оболонці кишечника). Головними метаболічними процесами є дезетилювання (в печінці) та N-деалкілювання (у кишечнику). Моно-N-дезетиламідарон (дезетиламідарон) є основним фармакологічно активним метаболітом аміодарону.

Фармакокінетика та фармакодинаміка дезетиламідарону подібна до фармакокінетики та фармакодинаміки аміодарону.

Виведення.

Аміодарон виводиться через жовчний міхур (у фекаліях) та через нирки. Оскільки він майже повністю перетворюється, його виявляють у фекаліях та сечі у незначній кількості. Оскільки виведення із сечею є незначним, у корегуванні дози у пацієнтів із нирковою недостатністю потреби немає.

Період напіввиведення після разової дози аміодарону становить у середньому 3,2-20,7 години, а кліренс 0,14-0,69 л/хв. Після продовження прийому період напіввиведення аміодарону є дуже довгим, а саме: 13-103 дні (у середньому 53 +/- 24 дні). Після припинення лікування виведення триває ще декілька місяців.

Протягом перших декількох днів лікування аміодарон акумулюється в організмі. Процес виведення розпочинається тільки через кілька днів. Концентрації у плазмі крові у стабільному стані досягаються поступово, за кілька тижнів або місяців. Через вищезазначені характеристики аміодарону лікування слід розпочинати з великих (ударних) доз з метою якнайшвидше досягти у тканинах концентрацій, які необхідні для терапевтичного ефекту.

Клінічний антиаритмічний ефект спостерігається приблизно через 7 днів, а максимальний ефект – через 15-30 днів. Після припинення лікування терапевтична дія триває протягом 10-30 днів.

Аміодарон не виводиться за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу.

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 втрати працездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у 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 у разі відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму).

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

Порушення антріовентрикулярної провідності високого ступеня у разі відсутності ендокардіального кардіостимулятора.

Гіпертиреоз через можливе загострення при прийомі аміодарону.

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

Вагітність.

Період годування груддю.

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

- протиаритмічні препарати Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- протиаритмічні препарати III класу (соталол, дофетилід, ібутилід);

- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), домперидон, дронедазон, еритроміцин (внутрішньовенно), левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін (внутрішньовенно), моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен (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 антиаритмічних засобів, які можуть індукувати виникнення «*torsades de pointes*» (таких як аміодарон, дизопірамід, хінідинові сполуки, соталол та інші), 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, чи 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 подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть зумовлювати 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 зумовлювати брадикардію, зокрема, антиаритмічні препарати Іа класу, бета-блокатори, деякі антиаритмічні препарати ІІІ класу, деякі блокатори кальцієвих каналів, препарати наперстянки, пілокарпін та антихолінестеразні препарати.

Ефекти аміодарону на інші лікарські засоби.

Аміодарон і/або його метаболіт, дезетиламідарон, інгібують CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та Р-глікопротеїн та можуть збільшувати експозицію їхніх субстратів. Враховуючи довгу тривалість ефекту аміодарону, такі взаємодії можуть спостерігатися 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 «Нерекомендовані комбінації»):

- протиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- протиаритмічні засоби ІІІ класу (дофетилід, ібутилід, соталол);
- інші лікарські засоби, такі як: сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), домперидон, дронедазон, еритроміцин (внутрішньовенно), левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін (внутрішньовенно), моксифлоксацин, прукалоприд, 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Кількісне визначення сироваткових концентрацій циклоспорину, моніторування ниркової функції 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 безперервне моніторування 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 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 1 або 2 препарати. 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, 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*».

Стимулювальні послаблювальні 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 у плазмі крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

Антагоністи вітаміну К. Посилення ефектів антагоністів вітаміну К та підвищення ризику кровотечі. Частіший контроль міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС). Можливе коригування дози антагоніста вітаміну К на тлі лікування аміодароном та протягом 8 діб після відміни препарату.

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

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 клінічне моніторування.

Бета-блокатори, які застосовують з приводу серцевої недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небіволол). Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірного сповільнення серцевого ритму. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*». Клінічне та регулярне ЕКГ моніторування.

Дабігатран. Збільшення плазмових концентрацій дабігатрану з підвищенням ризику геморагічних явищ. Клінічне моніторування та коригування дози дабігатрану в разі необхідності, але не більше 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 з субстратами Р-глікопротеїну буде збільшуватися їх концентрація у крові.

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

Препарати наперстянки. Пригнічення автоматизму (надмірне сповільнення серцевого ритму) та порушення атріовентрикулярної провідності.

При застосуванні дигоксину спостерігається збільшення рівнів дигоксину в крові через зменшення кліренсу дигоксину.

ЕКГ та клінічне моніторування, кількісне визначення рівнів дигоксину в крові та при необхідності – коригування дози дигоксину.

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

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

ЕКГ та клінічне моніторування на тлі одночасного застосування цих препаратів.

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

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

Препарати, що знижують вміст калію: діуретики, що знижують вміст калію (ізолювано або у комбінації), стимулювальні проносні, амфотерицин В (при в/в введенні), глюкокортикоїди (при системному застосуванні), тетракозактид. Необхідно запобігати виникненню гіпокалемії (та проводити корекцію гіпокалемії); 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 моніторування ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне моніторування.

Лідокаїн. Ризик збільшення плазмових концентрацій лідокаїну з можливими неврологічними та кардіальними побічними ефектами у зв'язку з пригніченням аміодароном метаболізму препарату у печінці. 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.

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

Орлістат. Ризик зменшення плазмових концентрацій аміодарону та його активного метаболіту. Клінічне моніторування та при необхідності – моніторування ЕКГ.

Тамсулозин. Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму у 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 відзначатися зниження метаболізму аміодарону. Потрібно здійснювати клінічний нагляд та моніторинг ЕКГ та, у випадку необхідності, провести корекцію дози аміодарону.

Такролімус. Збільшення концентрацій такролімусу в крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Кількісне визначення концентрацій такролімусу в крові, моніторування функції нирок та коригування дози такролімусу на тлі одночасного застосування аміодарону та при його відміни.

Субстрати CYP2D6

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

Субстрати CYP3A4. Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрацію у плазмі крові субстратів даного цитохрому, як результат – підвищує токсичну дію цих субстратів.

- *Фентаніл*: комбінація з аміодароном може посилювати 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 рекомендовано застосовувати статини, які не метаболізуються за допомогою CYP3A4.

Інші лікарські засоби, що метаболізуються з участю CYP3A4 (*лідокаїн, такролімус, силденафіл,*

мідазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин, тріазолам). Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації цих молекул в плазмі крові, що призводить до потенційного підвищення їхньої токсичності.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

Пілокарпін. Ризик надмірного уповільнення серцевого ритму (адитивні ефекти препаратів, які уповільнюють серцевий ритм).

Особливості застосування.

Лікування аміодароном має проводити і контролювати тільки лікар, у якого є належні знання і досвід у лікуванні порушень серцевого ритму.

Вплив на серцеву діяльність.

Перед початком лікування рекомендується зробити електрокардіограму (ЕКГ), дослідити функцію щитовидної залози (кількісний тест на тиреотропний гормон) та визначити рівень калію у сироватці крові пацієнта.

У пацієнтів літнього віку може спостерігатися сповільнення серцевого ритму.

Частота та тяжкість небажаних ефектів залежать від дози, тому слід застосовувати мінімальну ефективну підтримуючу дозу.

Слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку через ризик виникнення брадикардії.

Фармакологічна дія аміодарону може вплинути на результати ЕКГ: подовжується період QT (через подовження реполяризації) та можуть з'явитися U зубці. Це є ознакою терапевтичної дії препарату, а не його токсичності.

Якщо спостерігається синоатрикулярна блокада або атріовентрикулярна блокада (AV-блокада) II або III ступеня, або біфасціальна блокада пучка Гіса, лікування треба припинити. При лікуванні аміодароном слід проводити ЕКГ регулярно раз у 3 місяці та негайно після появи нової аритмії або ознак загострення основної хвороби.

Розвиток AV-блокади I ступеня вимагає посилення нагляду за пацієнтом.

Повідомляли про випадки, іноді летальні, появи нової аритмії або погіршення вже існуючої та лікованої аритмії. Такий проаритмогенний ефект може спостерігатись особливо у разі 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.

Вплив на щитовидну залозу. 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, високочутливий аналіз на ТТГ) при цьому може виконуватися. Аміодарон може зумовлювати 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, потім регулярно під час лікування та протягом кількох місяців після відміни препарату, а також у випадку клінічної підозри на дисфункцію щитовидної залози.

Легеневі прояви. Поява задишки або сухого кашлю як ізольованих, так і асоційованих з погіршенням загального стану, має розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності препарату, наприклад, розвитку інтерстиційного пневмоніту, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно переглянути доцільність застосування аміодарону, оскільки інтерстиційний пневмоніт, як правило, є оборотним за умови ранньої відміни аміодарону.

Прояви з боку печінки.

Регулярний контроль рівня ферментів печінки, особливо амінотрансферази, у сироватці крові рекомендується проводити перед початком лікування. Необхідно зменшити дозу аміодарону або відмінити цей препарат, якщо рівні трансаміназ зростають більш як у три рази порівняно з показниками норми. При застосуванні аміодарону можуть розвиватися гострі печінкові розлади (включно з тяжкою гепатоцелюлярною недостатністю або печінковою недостатністю, іноді летальною) та хронічні печінкові розлади.

Нервово-м'язові прояви.

Аміодарон може спричинити появу сенсорно-моторної або змішаної периферичної нейропатії та міопатії.

Прояви з боку органів зору.

У випадку погіршення чіткості зору або зниження гостроти зору слід негайно провести повне офтальмологічне обстеження, у тому числі офтальмоскопію. Розвиток нейропатії або неврити зорового нерва, зумовлених аміодароном, вимагає відміни препарату, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень аж до сліпоти (див. розділ «Побічні реакції»).

Тяжкі шкірні реакції. Можуть виникати небезпечні для життя або навіть летальні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. Якщо у пацієнтів спостерігаються ознаки або симптоми, які вказують на розвиток цих станів (наприклад, прогресуюче шкірне висипання з пухирями або ураження слизових оболонок), необхідно негайно відмінити 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, повідомляли 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 упродовж 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.

Пацієнти, які отримують дані лікарські засоби для лікування гепатиту С в 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 повинні бути повідомлені про те, що у випадку їх появи необхідно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

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.

Пацієнти, які приймають аміодарон, повинні уникати прямих сонячних променів та вживати захисні заходи проти сонячного опромінення.

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.

Перед проведенням хірургічних втручань необхідно поінформувати анестезіолога про те, що пацієнт застосовує аміодарон.

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

Ефективність та безпека застосування аміодарону дітям не встановлена.

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 можна 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), стимулювальні послаблювальні засоби, метадон або фінголімод (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі застереження щодо допоміжних речовин.

Препарат містить лактозу, тому його не слід приймати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозним порушенням всмоктування. Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія: важливо враховувати ситуації, які можуть бути асоційованими із гіпокаліємією, що може сприяти прояву проаритмічних ефектів препарату.

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 даний час 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 1 триместрі вагітності. Оскільки щитовидна залоза плода починає зв'язувати йод з 14 тижня, не очікується ніякого впливу на ембріональну щитовидну залозу, якщо препарат застосовувати до цього часу. Надмірна кількість йоду, що надходить до організму при застосуванні даного лікарського засобу, у 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 до застосування у період вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним.

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 у немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

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

Слід враховувати 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 (1 таблетка) 3 рази на добу впродовж 8-10 днів. У деяких випадках на початку лікування можна застосовувати вищі дози (4-5 таблеток на добу), які приймають упродовж нетривалого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

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

Таблетки приймати внутрішньо, запиваючи невеликою кількістю води. Таблетки можна приймати під час або після прийому їжі, у вигляді разової дози або поділеної на 2-3 прийоми. Таблетки слід приймати регулярно в один і той самий час. Вчасно не прийняту дозу потрібно прийняти якнайшвидше. Якщо час прийому наступної дози вже наблизився, слід зачекати та прийняти тільки наступну за розкладом дозу (без подвоєння дози).

Діти.

Безпеку та ефективність застосування аміодарону дітям не оцінювали, тому застосування препарату цієї категорії пацієнтів не рекомендується.

Передозування.

Інформація щодо передозування аміодарону обмежена. Повідомляли про кілька випадків виникнення синусової брадикардії, шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*», та ураження печінки. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього препарату, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо серцевої функції, протягом досить тривалого періоду часу.

Лікування має бути симптоматичним. Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

З боку органів зору.

Дуже часто утворюються мікровідкладення у ділянці рогівки в зоні під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону. У винятково поодиноких випадках вони можуть зумовити порушення зору у вигляді виникнення забарвленого ореола при яскравому світлі або

затуманення зору. Мікровідкладення у зоні рогівки, які утворені комплексом ліпідів, завжди зникають після припинення лікування.

Нейропатія зорового нерва (неврит зорового нерва) з нечіткістю зору та погіршенням зору, яка може прогресувати до повної сліпоти, а також, за результатами огляду очного дна, 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 на даний час не встановлений. Проте в разі відсутності інших очевидних причин розвитку цього побічного явища рекомендовано відмінити аміодарон.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Фотосенсибілізація. Пацієнтів слід попередити, що під час лікування слід уникати дії прямих сонячних променів та УФ випромінювання.

Поява пігментації шкіри сіруватого або синюватого 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. Висипання на шкірі, зазвичай неспецифічні; інколи – ексфоліативний дерматит, хоча зв'язок між його появою та прийомом препарату чітко не встановлений.

Випадання волосся.

Екзема. Тяжкі, іноді летальні шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) та синдром Стівенса-Джонсона.

Бульозний дерматит.

Синдром DRESS (медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами).

З боку ендокринної системи.

Побічні ефекти з боку щитовидної залози.

У разі відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна «невідповідність» рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату.

Гіпотиреоз (збільшення маси тіла, чутливість до холоду, апатія, сонливість). Значне підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) підтверджує цей діагноз. Після припинення лікування спостерігається поступова нормалізація функції щитовидної залози протягом 1-3 місяців. Оскільки серйозні випадки цього побічного явища можуть бути летальними, лікування аміодароном можна продовжувати, комбінуючи його із замісною терапією L-тироксинам, при цьому дозу L-тироксину визначають залежно від рівня ТТГ.

Гіпертиреоз діагностувати важче, оскільки симптоматика менш виражена (незначне 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, 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 препаратів зумовлює необхідність рекомендувати прийом високих доз кортикостероїдів (1 мг/кг) протягом достатньо тривалого періоду часу (3 місяців). Повідомляли про випадки гіпертиреозу впродовж кількох місяців після відміни аміодарону.

Інші ендокринні розлади.

Траплялися 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, органів грудної клітки та середостіння.

Повідомляли про випадки дифузного інтерстиціального або альвеолярного пневмоніту та облітеруючого бронхіоліту з пневмонією склеротичного типу, інколи з летальним наслідком. Поява задишки при навантаженнях або сухого кашлю як окремо, так і на тлі погіршення загального стану (втома, зниження маси тіла, незначне підвищення температури тіла), потребує проведення рентгенологічного обстеження та в разі необхідності – припинення лікування. Такі види пневмопатії можуть призводити до легеневого фіброзу.

Рання відміна аміодарону, з одночасною терапією кортикостероїдами чи без неї, призводить до зникнення симптоматики. Клінічні симптоми зазвичай зникають через 3-4 тижні. Покращання рентгенологічної картини та легеневої функції відбувається повільніше (впродовж декількох місяців).

Повідомляли про декілька випадків плевриту, які зазвичай спостерігалися на тлі інтерстиційної пневмопатії.

Бронхоспазм у пацієнтів із тяжкими захворюваннями дихальної системи, зокрема у пацієнтів із бронхіальною астмою. Гострий респіраторний дистрес-синдром у дорослих, інколи з летальним наслідком. Іноді він виникав безпосередньо після операції (можливо, через взаємодію з високими дозами кисню).

Повідомляли про випадки легеневої кровотечі, які в деяких випадках можуть маніфестувати кровохарканням. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані із пневмопатією, індукованою аміодароном.

З боку нервової системи.

Тремор або інші екстрапірамідні симптоми; порушення сну, включаючи нічні жахи; периферична сенсорно-моторна або змішана периферична нейропатія.

Міопатія. Периферична сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія та міопатія можуть виникати вже через кілька місяців лікування, хоча іноді і через декілька років. Вони зазвичай зникають після відміни лікування. Однак одужання може бути неповним, проходити дуже повільно і наставати лише через кілька місяців після припинення прийому препарату.

Мозочкова атаксія; доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль. При виникненні поодиноких випадків головного болю необхідно виконати обстеження для визначення

можливої причини.

Синдром паркінсонізму, паросмія.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Повідомляли 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 з жовтяницею, включаючи печінкову недостатність, іноді з летальним наслідком, 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 нечітко виражені (варіабельна гепатомегалія, підвищення рівнів трансаміназ у крові у 1,5-5 разів від 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, необхідно запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні ознаки хронічного ураження печінки внаслідок перорального застосування аміодарону зазвичай незначні та зникають після відміни препарату, проте зареєстровано декілька летальних випадків.

З боку серця.

Зазвичай помірна, дозозалежна брадикардія.

Порушення провідності (синоатріальна та AV-блокада різного ступеня).

Виражена брадикардія, у виняткових випадках – зупинка синусового вузла, про які повідомляли у кількох випадках (при дисфункції синусового вузла у пацієнтів літнього віку). Виникнення або погіршення існуючої аритмії, яка іноді супроводжується зупинкою серця.

Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «*torsades de pointes*».

З боку шлунково-кишкового тракту.

Нудота, блювання, порушення смаку, які зазвичай виникають на початку лікування та зникають при зменшенні дози.

Панкреатит/гострий панкреатит.

З боку статевих органів та молочних залоз.

Епідидиміт, однак причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату ще не встановлений.

Імпотенція.

Зниження лібідо.

З боку судин.

Васкуліт.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Тромбоцитопенія.

Гемолітична та апластична анемії.

Нейтропенія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи.

Зафіксовано випадки ангіоневротичного набряку та/або кропив'янки.

Анафілактична/анафілактоїдна реакція, і навіть шок.

Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень.

Рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток СНСАГ.

Ураження нирок з помірним підвищенням рівнів креатиніну.

Загальні розлади.

Зафіксовано випадки гранульоми, головним чином гранульоми кісткового мозку.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Зниження апетиту.

З боку психіки.

Сплутаність свідомості, делірій, галюцинації.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Червоний вовчак.

Звіт про очікувані побічні реакції

Звітність про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» лікарського засобу. Інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції слід подавати відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.