

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АМІДАРОН
(AMIDARON)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протиаритмічні властивості.

Подовження III фази потенціалу дії кардіоміоцитів зумовлено, головним чином, зменшенням току іонів калію (клас III за класифікацією Воген-Вільямса).

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

Неконкурентна альфа- та бета-антиадренергічна дія.

Уповільнення синоатріального, передсердного та вузлового проведення імпульсу у міокарді, яке тим більше виражене, чим швидший ритм.

Відсутність змін з боку внутрішньошлуночкової провідності.

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

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

Інші властивості.

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

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

Фармакокінетика.

Аміодарон є сполукою, для якої властиві повільне транспортування та висока тканинна афінність.

Його біодоступність при пероральному застосуванні залежно від індивідуальних особливостей пацієнта може становити від 30 % до 80 % (у середньому – 50 %). Після однократного застосування дози лікарського засобу максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 3-7 годин. Терапевтична активність проявляється, у середньому протягом 1 тижня застосування лікарського засобу (від кількох днів до 2 тижнів).

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

Такі характеристики обґрунтовують використання навантажувальної дози для швидкого досягнення рівня захоплення лікарського засобу тканинами, необхідного для прояву його терапевтичної активності.

Відбувається вивільнення деякої кількості йоду, який виводиться із сечею у вигляді йодиду; при застосуванні аміодарону у добовій дозі 200 мг виведення йоду становить 6 мг/24 години. Решта сполуки і відповідно більша частина йоду екскретуються з калом після метаболізму в печінці.

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя пацієнта: 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 лікарські засоби неефективні 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 кардіостимулятора.

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

Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора.

Гіпертиреоз – через можливе загострення при прийомі аміодарону.

Гіперчутливість до йоду, аміодарону або до будь-якої з допоміжних речовин.

Період вагітності або годування груддю.

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

- протиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

- протиаритмічні засоби 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, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен, вінкамін (внутрішньовенно) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- талапревір;
- кобіцистат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протиаритмічні лікарські засоби. Багато протиаритмічних лікарських засобів пригнічують серцевий автоматизм, провідність та скоротливість міокарда.

Одночасне застосування протиаритмічних засобів, які належать до різних класів, може бути корисним, але найчастіше лікування такою комбінацією потребує ретельного клінічного та ЕКГ моніторингу. Одночасне застосування протиаритмічних 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 аміодарону з лікарськими засобами, які чинять негативну інотропну дію, сприяє брадикардії та/або уповільнює атріовентрикулярну провідність, тому потребує ретельного клінічного та ЕКГ моніторингу.

Лікарські засоби, що можуть індукувати розвиток «*torsades de pointes*». Ця серйозна аритмія може бути індукована деякими лікарськими засобами, незалежно від того, чи належать вони до протиаритмічних лікарських засобів, чи ні. Факторами ризику є гіпокаліємія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що уповільнюють серцевий ритм») або вроджене чи набуте подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть обумовлювати розвиток «*torsades de pointes*», належать, зокрема, протиаритмічні лікарські засоби 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 сприяє виникненню «*torsades de pointes*», зазвичай протипоказане.

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

Лікарські засоби, що уповільнюють серцевий ритм. Багато лікарських засобів можуть обумовлювати брадикардію, зокрема протиаритмічні лікарські засоби Ia класу, бета-блокатори, деякі протиаритмічні препарати III класу, деякі

блокатори кальцієвих каналів, препарати наперстянки, пілокарпін та антихолінестеразні лікарські засоби.

Ефекти аміодарону на інші лікарські засоби. Аміодарон і/або його метаболіт, дезетиламіодарон, інгібують CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та Р-глікопротеїн і можуть збільшувати експозицію їхніх субстратів. Через тривалий ефект аміодарону такі взаємодії можуть спостерігатись впродовж кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

Ефекти інших лікарських засобів на аміодарон. Інгібітори CYP3A4 та CYP2C8 можуть пригнічувати метаболізм аміодарону і, таким чином, збільшувати його експозицію.

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

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

- антиаритмічні засоби Іа класу (*хінідин, гідрохінідин, дизопірамід*);
- антиаритмічні засоби ІІІ класу (*дофетилід, ібутилід, соталол*);
- інші лікарські засоби, такі як: *сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, 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 побічних ефектів аміодарону внаслідок зниження метаболізму.

Не рекомендовані 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 в плазмі крові, що потенційно збільшує токсичність цих субстратів.

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

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

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

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

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

Нейролептики, які можуть індукувати «*torsades de pointes*» (*амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, пімозид, пінамперон, 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*».

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

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

Фідаксоміцин. Підвищення концентрацій фідаксоміцину в плазмі крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

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

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

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

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

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

Субстрати CYP 2C9. Аміодарон збільшує концентрації речовин, які є субстратами CYP 2C9, таких як антагоністи вітаміну К або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому Р450 2C9.

Антагоністи вітаміну К. Посилення ефектів антагоністів вітаміну К та підвищення ризику кровотечі. Потрібно більш часто визначати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Дозу антагоніста вітаміну К слід коригувати під час лікування аміодароном та впродовж 8 днів після завершення лікування. *Фенітоїн (а також фосфенітоїн).* Збільшення плазмових концентрацій фенітоїну з ознаками передозування, особливо неврологічними (пригнічення метаболізму фенітоїну в печінці). Слід проводити клінічний моніторинг, моніторування концентрацій фенітоїну в плазмі крові та, якщо необхідно, коригувати дозу фенітоїну.

Субстрати CYP2D6: флекаїнід. Аміодарон підвищує плазмові концентрації флекаїніду шляхом інгібування цитохрому CYP2D6. Тому слід проводити корекцію дози флекаїніду.

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

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

Інші лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP3A4 (*лідокан, такролімус, силденафіл, мідазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин, тріазолом*). Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації цих молекул в плазмі крові, що може призводити до підвищення їхньої токсичності.

Лідокан. 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.

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

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

Бета-блокатори, які застосовуються з приводу серцевої недостатності (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.

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

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

Верапаміл для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії та 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 лікарських засобів.

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

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

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

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

Тамсулозин. Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці. Слід проводити клінічний моніторинг та, якщо необхідно, 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 і, якщо необхідно, провести корекцію дози аміодарону.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

Пілокарпін. Існує ризик розвитку надмірної брадикардії (кумулятивні ефекти лікарських засобів, які уповільнюють серцевий ритм).

Особливості застосування.

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

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

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

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

Повідомлялося про випадки появи аритмії або посилення вже наявної аритмії, яку лікують (див. розділ «Побічні реакції»).

Такий проаритмогенний ефект може виникати особливо за наявності факторів, які сприяють подовженню інтервалу QT, зокрема застосування певних комбінацій лікарських засобів та/або 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 для всіх пацієнтів перед початком застосування лікарського засобу, а потім регулярно під час лікування та протягом кількох місяців після відміни лікарського засобу, а також у випадку клінічної підозри на дисфункцію щитовидної залози (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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

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

Порушення з боку органів зору. При виникненні нечіткості зору або зниження гостроти зору необхідно негайно виконати повне офтальмологічне обстеження, у тому числі офтальмоскопію. Розвиток нейропатії або неврити зорового нерва, обумовлених аміодароном, вимагає відміни лікарського засобу, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоты (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 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, спостерігали 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 нагляд за пацієнтами на початку лікування софосбувіром окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії. Пацієнти з високим ризиком виникнення брадіаритмії повинні знаходитись під відповідним спостереженням впродовж щонайменше 48 годин після початку лікування софосбувіром.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону відповідного спостереження потребують також пацієнти, 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 вказані лікарські засоби для лікування гепатиту С в комбінації з аміодароном, незалежно від прийому інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, повинні знати про симптоми, які виникають при брадикардії та тяжких порушеннях серцевої провідності, та про те, що у разі їх появи необхідно звернутись за медичною допомогою.

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

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

слід розглядати лише для профілактики небезпечних для життя шлуночкових аритмій.

Одночасне застосування аміодарону не рекомендується з такими лікарськими засобами:

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

Порушення, пов'язані з допоміжними речовинами. Даний 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 будь-які ситуації, коли 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 прийомом надмірної кількості лікарського засобу; їх можна уникнути або мінімізувати, ретельно дотримуючись мінімальної підтримуючої дози.

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

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

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

Анестезія. Перед операцією потрібно попередити анестезіолога 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»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

Годування груддю.

Аміодарон проникає у грудне молоко у значних кількостях, тому застосування лікарського засобу у період годування груддю протипоказане.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза лікарського засобу – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8–10 днів.

У деяких випадках 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. Залежно від реакції хворого на застосування лікарського засобу підтримуюча

доза для дорослих 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 оцінювалися, тому застосування лікарського засобу цієї категорії пацієнтів не рекомендується.

Передозування.

Випадки гострого передозування аміодарону при застосуванні всередину недостатньо документовані. Наявні дані про кілька випадків виникнення синусової брадикардії, шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*», та ураження печінки.

Лікування має бути симптоматичним. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього лікарського засобу, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо функції серця, протягом досить тривалого періоду.

Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

З боку органів зору: мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону. У виключних випадках вони асоційовані з кольоровими гало в сліпучому світлі або із затуманенням зору.

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

Нейропатія зорового нерва (неврит зорового нерва) з нечіткістю зору 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.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: фотосенсибілізація. Рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування лікарським засобом.

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

Еритема на тлі променевої терапії; шкірні висипи, зазвичай неспецифічні; ексфоліативний дерматит (хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом лікарського засобу на сьогоднішній день чітко не встановлений); алопеція; екзема.

Тяжкі, іноді летальні шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла) та синдром Стівенса – Джонсона. Бульозний дерматит. Синдром DRESS (медика-ментозна висипання з еозинофілією та системними симптомами).

З боку ендокринної системи: за 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 обумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівнів ТТГ

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

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

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

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

Інші ендокринні розлади. Дуже рідкісні випадки СНСАГ (синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону), особливо якщо аміодарон застосовують одночасно з лікарськими засобами, які можуть індукувати гіпонатріємію.

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

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

Відомо про кілька випадків розвитку плевриту, зазвичай асоційованого з інтерстиційною пневмопатією.

Бронхоспазм, 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).

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

З боку нервової системи: тремор або інша екстрапірамідна симптоматика; порушення сну, в тому числі нічні жахи; периферична сенсорно-моторна або змішана периферична нейропатія; міопатія. Периферична сенсорна, моторна або змішана нейропатія та міопатія можуть розвинутиися через кілька місяців лікування, але іноді вони виникають через кілька років. Ці побічні явища, як правило, оборотні після припинення лікування. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення прийому лікарського засобу.

Мозочкова атаксія; доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія; головний біль. При виникненні головного болю необхідно виконати обстеження для визначення можливої причини. Синдром паркінсонізму, паросмія.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: є дані про випадки ураження печінки; ці випадки діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові. Зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5–3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози лікарського засобу або навіть спонтанно. Гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ у крові та/або з жовтяницею, іноді летальне, яке вимагає відміни лікарського засобу. Хронічне ураження печінки на тлі тривалого лікування препаратом. Гістологічні зміни відповідають картині псевдоалкогольного гепатиту. Оскільки клінічні та лабораторні ознаки не чітко виражені (варіабельна гепатомегалія, підвищення рівнів трансаміназ у крові у 1,5–5 разів від норми), показане моніторування функції печінки.

У випадку підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після прийому лікарського засобу протягом більш ніж 6 місяців, необхідно запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Клінічні порушення та відхилення лабораторних показників від норми зазвичай зникають після відміни лікарського засобу, хоча у кількох зареєстрованих випадках ці зміни були необоротними.

З боку серця: брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна; порушення провідності міокарда (синаотріальна блокада, АВ-блокада різного ступеня); 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 існуючої аритмії, яка іноді супроводжується зупинкою серця; пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «*torsade de pointes*».

З боку шлунково-кишкового тракту: помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування лікарським засобом та зникають після зменшення його дози; панкреатит/гострий панкреатит, сухість у роті, запор.

З боку молочних залоз та репродуктивної системи: епідидиміт (причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом цього лікарського засобу на даний час чітко не встановлений); відсутність лібідо.

З боку судин: васкуліт.

Результати досліджень: рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток СНСАГ; ураження нирок з підвищенням рівня креатиніну.

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: відомо про випадки ангіоневротичного набряку та/або кропив'янки; анафілактична/анафілактоїдна реакція, і навіть шок.

З боку психіки: сплутаність свідомості, делірій, галюцинації.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: червоний вовчак.

Метаболічні та аліментарні розлади: зниження апетиту.

Загальні розлади: зафіксовано випадки гранульоми, головним чином гранульоми кісткового мозку.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення «користь/ризик» для цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Web-сайт: www.vitamin.com.ua