

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АРИТМІЛ
(ARYTMIL)

Склад:

діюча речовина: аміодарону гідрохлорид;

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

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, кальцію стеарат, повідон, лактози моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група.

Кардіологічні препарати. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антиаритмічний препарат III класу. Антиаритмічна дія зумовлена збільшенням III фази потенціалу дії, головним чином за рахунок блокади калієвих каналів мембран кардіоміоцитів, а також кальцієвих каналів, уповільненням провідності по AV-вузлу та зниженням автоматизму синусового вузла. Незначною мірою блокує відкриті та інактивовані натрієві канали та уповільнює швидкий вхідний натрієвий потік. Препарат неконкурентно блокує альфа- та бета-адренорецептори переважно міокарда, що також сприяє сповільненню синоатриальної, передсердної та AV-провідності, не впливаючи на внутрішньошлуночкову провідність. Аміодарон збільшує рефрактерний період та зменшує збудливість міокарда. Сповільнює проведення збудження та подовжує рефрактерний період додаткових передсердно-шлуночкових шляхів. Антиангінальна дія аміодарону зумовлена зниженням споживання кисню міокардом за рахунок зменшення частоти серцевих скорочень та зниження загального периферичного опору судин. Аміодарон не спричиняє значного негативного інотропного ефекту.

Фармакокінетика.

Аміодарон має великий об'єм розподілу. У перші дні призначення препарат накопичується практично у всіх тканинах, особливо в жирових включеннях, печінці, селезінці, легенях. Через кілька днів відбувається виведення аміодарону з організму. Стабільна концентрація досягається в межах від 1 до кількох місяців, залежно від індивідуальних особливостей пацієнта. Аміодарон виводиться з жовчю та калом. Ниркова екскреція незначна. Період напіввиведення становить 20-100 діб. Після припинення лікування аміодароном його виведення з організму продовжується протягом кількох місяців. Аміодарон містить йод, тому при метаболізмі в печінці відбувається відщеплення йоду та виділення його з сечею у вигляді солей. Основна частина аміодарону та його метаболітів виділяються через кишечник понад 30 діб.

Після відміни препарату його ефективна дія триває протягом кількох днів або навіть тижнів.

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 (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до йоду та/або аміодарону, до інших компонентів препарату;
- синусова брадикардія (< 50-55 скорочень/хв), синоатріальна блокада, синдром слабкості синусового вузла за відсутності штучного водія ритму (небезпека зупинки синусового вузла);
- тяжкі порушення провідності (AV-блокада II і III ступеня, біфасцикулярна або трифасцикулярна блокада) за відсутності штучного водія ритму;
- порушення функції щитовидної залози (гіпотиреоз, гіпертиреоз). До початку лікування функцію щитовидної залози слід перевіряти всім пацієнтам;
- одночасне застосування з препаратами, які можуть спричинити поліморфну шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes»:
 - антиаритмічні препарати IA класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
 - антиаритмічні препарати III класу (соталол, дофетилід, ібутилід);
 - інші препарати, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), домперидон, дронедазон, пруклоприд, еритроміцин (внутрішньовенно), мізоластин, моксифлоксацин, левофлоксацин, меквітазин, циталограм, есциталограм, спіраміцин (внутрішньовенно), вінкамін (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики (детально в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
 - телапревір;
 - кобіцистат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аміодарон має тривалий період напіввиведення, тому виникнення взаємодій може спостерігатися впродовж кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

Антиаритмічні препарати. Збільшується міокардіальна депресія при сумісному застосуванні кількох антиаритмічних препаратів. Більшість антиаритмічних препаратів пригнічують серцевий автоматизм, провідність та скоротливість міокарда. Одночасне застосування антиаритмічних засобів, які

належать до різних класів, може забезпечити досягнення сприятливого терапевтичного ефекту, але найчастіше лікування такою комбінацією потребує ретельного клінічного моніторингу та контролю ЕКГ. Одночасне застосування антиаритмічних засобів, що можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes» (аміодарон, дизопірамід, хінідинові сполуки, соталол та інші), протипоказане.

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

Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, що мають негативну інотропну дію, сприяють брадикардії та/або сповільнюють атріовентрикулярну провідність, потребує ретельного клінічного моніторингу та контролю ЕКГ.

Лікарські засоби, що можуть спричиняти пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes». Цей серйозний тип аритмії може бути спричинений певними лікарськими засобами незалежно від того, чи мають вони антиаритмічну дію. Факторами, що сприяють її розвитку, є гіпокаліємія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що можуть спричинити гіпокаліємію»), брадикардія (див. підрозділ «Препарати, що сповільнюють серцевий ритм») або вже існуюче вроджене або набуте подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть спричинити пароксизмальну тахікардію типу «torsade de pointes», належать, зокрема, антиаритмічні засоби класів IA, III та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкаміну ця взаємодія реалізується лише при застосуванні їх внутрішньовенних лікарських форм.

Одночасне застосування двох лікарських засобів, кожен з яких сприяє виникненню шлуночкової тахікардії типу «torsade de pointes», зазвичай протипоказане.

Проте це не стосується деяких із таких препаратів, що розцінюються як абсолютно необхідні та лише не рекомендовані до застосування разом із іншими засобами, що сприяють виникненню шлуночкової тахікардії типу «torsade de pointes»: метадон, деякі протипаразитарні препарати (галофантрин, люмефантрин, пентамідин), нейролептики.

Препарати, що сповільнюють серцевий ритм. Багато лікарських засобів можуть спричинити брадикардію. Це стосується, зокрема, антиаритмічних засобів класу IA, бета-блокаторів, деяких антиаритмічних засобів класу III, деяких блокаторів кальцієвих каналів, препаратів наперстянки, пілокарпіну та антихолінергічних засобів.

Вплив аміодарону на інші лікарські засоби. Аміодарон та/або його метаболіт дезетиламідарон пригнічують CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та Р-глікопротеїн і можуть збільшувати вплив їх субстратів. У зв'язку з тривалим періодом напіввиведення аміодарону можливість взаємодії існує не тільки при супутній терапії з іншими лікарськими засобами, але і з препаратами, що призначають впродовж кількох місяців після відміни аміодарону.

Вплив інших лікарських засобів на аміодарон. Інгібітори CYP3A4 і CYP2C8 можуть пригнічувати метаболізм аміодарону і збільшувати його вплив. Під час

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

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).

Лікарські засоби, що можуть спричиняти пролонгацію інтервалу QT або підвищувати ризик розвитку поліморфної пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «piruet» («torsade de pointes») (за винятком протипаразитарних препаратів, нейролептиків та метадону; див. підрозділ «Нерекомендовані комбінації»):

- антиаритмічні засоби IA класу (хінідин, гідрохінідин, прокаїнамід, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби III класу (дофетилід, ібутилід, соталол, бретилій, дронедазон);
- препарати літію і трициклічні антидепресанти, наприклад, докsepін, мапротилін, амітриптилін; деякі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), наприклад, циталопрам, есциталопрам;
- деякі антигістамінні препарати, наприклад, лоратадин, терфенадин, астемізол, мізоластин, меквітазин;
- деякі протималярійні препарати, такі як хінін, мефлохін, хлорохін;
- інші лікарські засоби, такі як: сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, еритроміцин в/в, спарфлоксацин, левофлоксацин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен.

Телापревір. Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком розвитку надмірної брадикардії.

Кобіцистат. Ризик посилення небажаних реакцій, спричинених аміодароном, через сповільнення метаболізму аміодарону.

Нерекомендовані комбінації (див. розділ «Особливості застосування»).

Софосбувір. Одночасне застосування аміодарону та софосбувіру у комбінації з іншим противірусним препаратом прямої дії на HVC (вірус гепатита C) (наприклад, даклатасвіром, симепревіром або ледіпасвіром) може призвести до серйозної симптоматичної або навіть летальної брадикардії, механізм якої невідомий. Якщо не можна уникнути такої комбінації, необхідно ретельно моніторувати стан пацієнта та показники ЕКГ, особливо впродовж кількох перших тижнів комбінованої терапії.

Субстрати СYP3A4.

Аміодарон є інгібітором СYP3A4 та може підвищувати концентрації субстратів СYP3A4 у плазмі крові, що призводить до потенційного збільшення токсичності цих субстратів.

- *Циклоспорин.* Підвищення сироваткових концентрацій циклоспорину через зниження його метаболізму в печінці з ризиком прояву нефротоксичних ефектів. Під час лікування аміодароном слід визначати концентрації циклоспорину в крові, моніторувати функцію нирок та коригувати дози циклоспорину.

- *Дилтіазем для ін'єкцій, верапаміл для ін'єкцій.* Можливе потенціювання негативних хронотропних ефектів та уповільнення провідності з ризиком розвитку вираженої брадикардії, АВ-блокади, збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо «torsade de pointes». Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, слід здійснювати ретельний попередній

контроль інтервалу QT, клінічний нагляд та безперервний ЕКГ-контроль у процесі лікування.

- *Фінголімод*. Потенціювання індукованих брадикардією ефектів з можливим летальним наслідком. Особливо це актуально для комбінації з бета-блокаторами, які інгібують механізми адренергічної компенсації. Необхідний ретельний клінічний нагляд та безперервне моніторування ЕКГ впродовж 24 годин після введення першої дози.

Протипаразитарні препарати, а саме галофантрин, люмефантрин, пентамідин, що можуть спричиняти пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes». Підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо типу «torsade de pointes». За можливості слід відмінити аміодарон або один з цих препаратів. Якщо неможливо уникнути цієї комбінації, перед її призначенням необхідно попередньо оцінити тривалість інтервалу QT та монітувати ЕКГ під час лікування.

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

Метадон. Підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsade de pointes». Необхідний контроль ЕКГ та клінічний контроль.

Фторхінолони, за винятком левофлоксацину, спарфлоксацину та моксифлоксацину (протипоказані комбінації). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsade de pointes». Якщо така комбінація неминуча, необхідний ретельний попередній контроль інтервалу QT і постійний ЕКГ-контроль.

Стимулюючі проносні. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії «torsade de pointes» (при цьому провокуючим фактором виступає гіпокаліємія); слід застосовувати інші види проносних. Перед застосуванням аміодарону потрібно провести корекцію гіпокаліємії та здійснювати моніторинг ЕКГ, клінічний нагляд разом із контролем рівнів електролітів у крові.

Фідаксоміцин. Підвищення концентрацій фідаксоміцину в плазмі крові.

Комбінації, що потребують 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.

- *Серцеві глікозиди (препарати наперстянки), в т.ч. дигоксин*. Можливі порушення автоматизму (надмірна брадикардія) та АВ-провідності (синергізм дії).

Можливе збільшення концентрації дигоксину в плазмі крові (через зниження його кліренсу) та підвищення ризику його токсичності. Необхідний клінічний, лабораторний (при можливості визначення рівня дигоксину в плазмі крові) та ЕКГ контроль для раннього виявлення ознак глікозидної інтоксикації; може виникнути необхідність в корекції дози дигоксину.

- *Дабігатран*. З підвищенням концентрації дабігатрану у плазмі крові зростає ризик геморагічних явищ. Необхідний клінічний моніторинг та за необхідності

коригування дози дабігатрану (не вище 150 мг/добу) при його застосуванні після проведення хірургічного втручання.

Субстрати CYP 2C9.

Аміодарон підвищує концентрацію субстратів CYP 2C9 в плазмі крові, наприклад, пероральних антикоагулянтів (варфарин) та фенітоїну, пригнічуючи цитохром P450 2C9.

- *Пероральні антикоагулянти (у т.ч. варфарин).* Посилення ефекту пероральних антикоагулянтів з підвищенням ризику кровотечі диктує необхідність частішого контролю рівня протромбіну/міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) в крові та корекції доз антикоагулянтів у період лікування аміодароном і ще впродовж 8 днів після відміни препарату.

- *Фенітоїн (шляхом екстраполяції – також і фосфенітоїн).* Збільшення плазматичних концентрацій фенітоїну внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці з ознаками передозування, особливо неврологічними ознаками. Слід проводити клінічний моніторинг, контроль концентрації фенітоїну в плазмі крові та за необхідності коригувати дозу фенітоїну.

Субстрати CYP2D6.

- *Флекаїнід.* Аміодарон підвищує плазматичні концентрації флекаїніду шляхом інгібіції цитохрому CYP2D6; необхідна корекція дози флекаїніду. Слід уважно стежити за станом пацієнта для запобігання несприятливим ефектам. В таких умовах настійно рекомендується моніторинг рівня флекаїніду в плазмі крові.

Субстрати CYP3A4.

Аміодарон є інгібітором ферменту CYP3A4 та підвищує концентрації субстратів CYP3A4 у плазмі крові, що може призвести до збільшення їх токсичності.

- *Статини, що метаболізуються за допомогою CYP3A4 (у т.ч. симвастатин, аторвастатин, ловастатин).* Підвищується ризик розвитку м'язової токсичності (наприклад, рабдоміолізу). При одночасному застосуванні з аміодароном рекомендовано застосовувати статини, які не метаболізуються за допомогою CYP3A4.

Інші лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою CYP3A4 (лідокіаїн, такролімус, силденафіл, мідазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин, тріазолам).

- *Лідокіаїн.* Ризик збільшення плазматичних концентрацій лідокаїну, що може призвести до неврологічних та кардіальних побічних ефектів внаслідок пригнічення аміодароном печінкового метаболізму лідокаїну. Слід проводити клінічний моніторинг, контроль ЕКГ і, можливо, визначати плазматичні концентрації лідокаїну. За необхідності – коригування дози лідокаїну під час лікування аміодароном та після його припинення.

- *Такролімус.* Підвищення рівня такролімусу в крові внаслідок пригнічення його метаболізму аміодароном. Слід визначати концентрації такролімусу у крові, контролювати функцію нирок та коригувати 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 (біспролол, карведилол, метопролол, небіволол), які застосовуються з приводу серцевої недостатності. Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірної брадикардії, збільшенням ризику шлуночкових аритмій, особливо «torsade de pointes». Рекомендовано регулярне клінічне та ЕКГ моніторування.

Есмолол. Порушення автоматизму, провідності та скорочувальної властивості серця внаслідок пригнічення симпатичних компенсаторних механізмів. Необхідний клінічний та ЕКГ контроль стану пацієнта.

Дилтіазем (інгібітор СYP3A4) та верапаміл (субстрат СYP3A4) для перорального застосування. Ризик брадикардії або АВ-блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. Необхідний контроль ЕКГ та клінічне спостереження.

Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин). Підвищення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsade de pointes». Необхідний контроль ЕКГ та клінічний моніторинг пацієнта впродовж одночасного застосування цих препаратів з аміодароном.

Лікарські засоби, що можуть спричинити гіпокаліємію:

- діуретики, ізольовано або в комбінації;
- системні глюкокортикоїди та мінералокортикоїди, тетракозактид;
- амфотерицин В (внутрішньовенно).

Підвищення ризику пароксизмальної тахікардії типу «torsade de pointes» (гіпокаліємія є сприятливим фактором). Необхідно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та моніторувати ЕКГ, рівень електролітів в крові та клінічний стан пацієнта.

Препарати, що спричиняють брадикардію. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsade de pointes». Рекомендується клінічний та ЕКГ контроль.

Орлістат. Можливе зниження плазмових концентрацій аміодарону та його активного метаболіту. Рекомендовано клінічний моніторинг та, за необхідності, ЕКГ контроль.

Тамсулозин. Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці. Під час лікування аміодароном та після його припинення слід проводити клінічний моніторинг та, за необхідності, корекцію дози тамсулозину.

Вориконазол. Підвищений ризик шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії «torsade de pointes», оскільки можуть збільшуватися рівні аміодарону в крові внаслідок зниження його метаболізму. Необхідний клінічний моніторинг та моніторинг показників ЕКГ і, за потреби, коригування дози аміодарону.

Грейпфрутовий сік інгібує цитохром P450 3A4, що може призвести до підвищення концентрації аміодарону в плазмі крові. Слід уникати його вживання під час лікування аміодароном.

Комбінації, що потребують особливої уваги.

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

Особливості застосування.

Лікування аміодароном має проводити і контролювати тільки лікар з належними знаннями і досвідом у лікуванні порушень серцевого ритму.

Серцеві ефекти.

До початку лікування препаратом необхідно зробити ЕКГ та визначити рівень калію в плазмі крові.

У пацієнтів літнього віку може бути більше вираженим зменшення частоти серцевих скорочень.

На фоні лікування аміодароном можливі зміни ЕКГ: подовження інтервалу QT (у зв'язку з пролонгацією реполяризації) з появою зубця U та деформацією зубця T. Ці зміни є ознакою терапевтичної дії препарату, а не проявом його токсичності.

У разі виникнення AV-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасикулярної блокади лікування препаратом необхідно припинити. Розвиток AV-блокади I ступеня вимагає посилення нагляду за пацієнтом.

Повідомлялося про випадки виникнення нової або загострення вже існуючої аритмії при лікуванні аміодароном, іноді з летальним наслідком.

Такий аритмогенний ефект можливий, особливо за наявності факторів, що сприяють подовженню інтервалу QT, таких як певні комбінації лікарських засобів та/або наявність гіпокаліємії (див. розділи «Побічні реакції» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Аміодарон має низький проаритмічний ефект. При застосуванні аміодарону ризик провокування пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «torsade de pointes» вважається нижчим порівняно з іншими антиаритмічними препаратами у пацієнтів з однаковим ступенем подовження інтервалу QT.

Аміодарон може підвищити поріг дефібриляції та/або поріг електрокардіостимуляції у пацієнтів з імплантованими кардіовертерами-дефібриляторами або кардіостимуляторами, що може негативно вплинути на ефективність пристрою. Рекомендовано регулярно контролювати цей поріг для забезпечення належного функціонування пристрою до та кілька разів після початку лікування препаратом та при будь-якій зміні дозування.

Порушення електролітного балансу, особливо гіпокаліємія.

Важливо брати до уваги будь-яку ситуацію, що може асоціюватися з гіпокаліємією, оскільки гіпокаліємія може провокувати проаритмічні ефекти. Гіпокаліємію та інші порушення електролітного балансу необхідно скоригувати до початку прийому аміодарону та здійснювати моніторинг ЕКГ, вмісту електролітів у крові та клінічний моніторинг стану пацієнта протягом застосування препарату.

Тяжка брадикардія.

При одночасному застосуванні аміодарону з комбінацією софосбувіру та іншого противірусного препарату прямої дії для лікування гепатиту С (наприклад, даклатавіру, симепревіру або ледіпасвіру) спостерігалися випадки тяжкої симптоматичної, потенційно небезпечної для життя брадикардії та тяжких порушень провідності, механізм яких невідомий. Тому сумісне введення цих препаратів з аміодароном не рекомендується.

Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аміодароном, необхідно ретельно моніторувати клінічний стан пацієнтів на початку застосування софосбувіру в комбінації з іншим противірусним препаратом прямої дії. Клінічний стан пацієнтів з високим ризиком розвитку брадиаритмії слід безперервно моніторувати в умовах спеціалізованого стаціонару щонайменше 48 годин після початку супутнього лікування софосбувіром.

З огляду на тривалий період напіввиведення аміодарону, слід також здійснювати належний моніторинг пацієнтів, які припинили приймати аміодарон впродовж останніх кількох місяців до початку прийому софосбувіру окремо або в комбінації з іншим противірусним препаратом прямої дії.

Пацієнтів, які приймають ці препарати для лікування гепатиту С разом з аміодароном, незалежно від застосування інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, слід попереджати про симптоми, зумовлені брадикардією та тяжким порушенням провідності, та інструктувати їх щодо обов'язкового звернення за екстреною медичною допомогою при їх появі.

Ендокринні ефекти.

Аміодарон містить йод (у 200 мг препарату міститься приблизно 75 мг йоду), тому він може впливати на результати тестів накопичення радіоактивного йоду в щитовидній залозі, на рівні білково-зв'язаного йоду, однак інтерпретація результатів функціональних тестів щитовидної залози (рівень гормонів fT_3 , fT_4 , вч-ТТГ) залишається можливою.

Застосування аміодарону може спричинити розвиток гіпертиреозу/гіпотиреозу, особливо у пацієнтів із дисфункцією щитовидної залози в анамнезі (в т.ч. у сімейному), у пацієнтів літнього віку. Слід проводити всім пацієнтам ретельну клінічну і лабораторну (в т.ч. ТТГ) оцінку функції щитовидної залози до початку лікування, регулярно під час лікування (кожні 6 місяців) та впродовж кількох місяців після завершення лікування аміодароном, а також у випадку клінічної підозри на дисфункцію щитовидної залози (див. розділ «Побічні реакції»).

Легеневі ефекти.

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

Гепатобіліарні ефекти.

Рекомендується на початку лікування, а потім регулярно під час лікування аміодароном перевіряти функцію печінки, особливо активність трансаміназ, для раннього виявлення її ураження (див. розділ «Побічні реакції»).

Неврологічні ефекти.

Аміодарон при тривалому застосуванні може спричинити розвиток периферичної сенсорної, моторної або змішаної нейропатії та/або міопатії (див. розділ «Побічні реакції»).

Офтальмологічні ефекти.

У випадку погіршення чіткості зору або зниження гостроти зору слід негайно провести повне офтальмологічне обстеження, включаючи обстеження очного дна. Розвиток оптичної нейропатії та/або неврити зорового нерва, спричинених аміодароном, вимагає відміни аміодарону, оскільки при продовженні лікування існує ризик їх прогресування до повної сліпоти (див. розділ «Побічні реакції»).

Дерматологічні ефекти.

Пацієнтів слід проінформувати про необхідність уникати дії прямих сонячних променів, УФ-випромінювання та користуватися сонцезахисними засобами під час терапії, оскільки шкіра може стати надмірно чутливою до сонячного світла. Цей ефект може зберігатися впродовж декількох місяців після відміни препарату.

Тяжкі бульозні шкірні реакції.

Були повідомлення про випадки шкірних реакцій, що загрожували життю, або навіть летальних шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN). При появі симптомів або ознак, які вказують на розвиток SJS/TEN (наприклад, прогресуючі висипання на шкірі часто з пухирями та/або ураження слизових оболонок) або при будь-якому іншому прояві гіперчутливості слід негайно припинити лікування аміодароном.

Медикаментозні взаємодії (детально в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбінації аміодарону з бета-блокаторами, окрім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація, яка вимагає запобіжних заходів при застосуванні), верапамілом та дилтіаземом слід розглядати лише для профілактики небезпечних для життя шлуночкових аритмій.

Аміодарон не рекомендується застосовувати з циклоспорином, дилтіаземом (для ін'єкцій) та верапамілом (для ін'єкцій), деякими антипаразитарними препаратами (галофантрин, люмефантрин і пентамідин), деякими нейролептиками (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол), фторхінолонами, за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину (протипоказана комбінація), стимулюючими проносними засобами, метадоном та фінголімодом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Для запобігання небажаним ефектам необхідно ретельно призначати супутню терапію, враховуючи клінічно значущі взаємодії аміодарону.

Анестезія.

Перед хірургічною операцією необхідно обов'язково попередити анестезіолога, що пацієнт отримував/отримує аміодарон.

Також тривале застосування аміодарону може підвищити ризик гемодинамічних побічних ефектів, пов'язаних із загальною або місцевою анестезією, таких як брадикардія, артеріальна гіпотензія, зниження серцевого викиду та порушення серцевої провідності.

При лікуванні аміодароном повідомлялося про кілька випадків гострого респіраторного дистрес-синдрому, іноді з летальним наслідком, зазвичай у період безпосередньо після хірургічної операції. Під час примусової вентиляції легень рекомендується ретельний нагляд за такими пацієнтами (див. розділ «Побічні реакції»).

Допоміжні речовини.

Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазною недостатністю, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат через вміст в ньому лактози.

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

Небажані ефекти (див. розділ «Побічні реакції») найчастіше пов'язані з прийомом надмірних доз препарату. Оскільки виникнення цих реакцій може бути відстрочено в часі, стан пацієнтів при тривалому лікуванні слід ретельно контролювати. Враховуючи, що небажані прояви є дозозалежними, їх можна уникнути або звести до мінімуму, застосовуючи мінімальні ефективні підтримуючі дози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах не виявили жодних тератогенних ефектів аміодарону, тому не очікується ефектів мальформації у людей. Відповідних клінічних даних недостатньо для оцінки можливих тератогенних або фетотоксичних ефектів аміодарону у людей при його застосуванні у I триместрі вагітності.

Оскільки щитовидна залоза плода починає зв'язувати йод з 14 тижня, не очікується ніякого впливу на ембріональну щитовидну залозу при застосуванні

аміодарону до цього терміну. Надмірне навантаження йодом при застосуванні аміодарону після цього терміну може спричинити гіпотиреоз у плода, який може бути виявлений за допомогою лабораторних аналізів або навіть проявлятися клінічно у вигляді зоба. З огляду на вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний для застосування у період вагітності, за винятком випадків, коли користь від його призначення переважає ризики, пов'язані з ним.

Аміодарон та його метаболіти, а також йод, екскретуються в грудне молоко в концентраціях, що перевищують їхні концентрації в плазмі матері. З огляду на ризик розвитку гіпотиреозу у немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

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

Препарат може негативно впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, особливо у пацієнтів з аміодарон-індукованими розладами з боку органів зору та нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Доза насичення.

Лікування зазвичай слід розпочинати з 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів, зменшуючи дозу до 200 мг 2 рази на добу протягом наступного тижня.

У деяких випадках на початку лікування можна застосовувати вищі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди протягом короткого періоду часу та під контролем ЕКГ.

Підтримуюча доза.

Слід застосовувати мінімальні ефективні дози залежно від реакції пацієнта на препарат. Після періоду насичення дозу можна зменшити до ½ таблетки (100 мг) на добу або 1 таблетки (200 мг) кожні 2 дні. Зрідка пацієнт може потребувати більш високу підтримуючу дозу (до 2 таблеток на добу). Підтримуючу дозу слід регулярно переглядати.

Занадто високі дози під час підтримуючої терапії можуть спричиняти побічні ефекти, які, як вважається, пов'язані з високими рівнями аміодарону та його метаболітів у тканинах організму.

Таблетовану форму препарату застосовують для стабілізації стану та тривалого лікування. Режим прийому препарату визначає лікар індивідуально.

Пацієнти літнього віку.

Як і для всіх пацієнтів, дуже важливо застосовувати мінімальні ефективні дози. Пацієнти літнього віку можуть проявляти підвищену чутливість до дії Аритмілу навіть при призначенні звичайних доз препарату. Особливу увагу слід приділити моніторингу функції щитовидної залози.

Діти.

Безпеку та ефективність аміодарону для дітей на даний час не оцінювали, тому застосування його дітям не рекомендується.

Передозування.

Недостатньо інформації про гостре передозування пероральним аміодароном. Описано кілька випадків синусової брадикардії, зупинки серця, нападів

шлуночкової тахікардії, пароксизмальної тахікардії «torsade de pointes», судинної недостатності, ураження печінки.

Лікування: відміна препарату, симптоматична терапія. Приймаючи до уваги фармакокінетичний профіль аміодарону, рекомендується контролювати стан пацієнта (особливо серцеву діяльність) протягом тривалого часу.

Аміодарон та його метаболіти не видаляються при діалізі.

Побічні реакції.

Кров та лімфатична система.

- Гемолітична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія;
- у пацієнтів, які приймали аміодарон, мали місце випадки розвитку гранульом кісткового мозку. Клінічне значення цього невідоме.

Серцево-судинна система.

- Брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна;
- розвиток або посилення аритмій (у т.ч. типу «torsade de pointes»), що супроводжується нападами стенокардії, іноді з подальшою зупинкою серця, порушення провідності (синаотріальна блокада, АВ-блокада різного ступеня) – в основному при застосуванні разом з препаратами, які подовжують період реполяризації шлуночків серця або при порушеннях електролітного балансу;
- у деяких випадках – виражена брадикардія, у виняткових випадках – зупинка синусового вузла, що вимагає відміни лікування, особливо у пацієнтів із дисфункцією синусового вузла та/або у пацієнтів літнього віку;
- васкуліти.

Ендокринна система (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції з боку щитовидної залози.

Крім випадків з наявними клінічними ознаками дисфункції щитовидної залози, ізольована дисоціація гормонів щитовидної залози (збільшення рівня fT₄, незначне зниження/норма рівня fT₃ в сироватці крові) у клінічно еутиреоїдних пацієнтів не потребує припинення лікування.

- Гіпотиреоїдизм. Гіпотиреоз слід запідозрити, якщо виникають такі клінічні ознаки, зазвичай незначні: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, зниження активності, надмірна брадикардія. Діагноз підтверджується збільшенням рівня сироваткового високочутливого ТТГ. Еутиреоїдний стан зазвичай відновлюється через 1-3 місяці після припинення лікування аміодароном. Відміна препарату не обов'язкова, якщо застосування аміодарону має обґрунтовані показання. Лікування можна продовжувати у комбінації із замісною терапією L-тироксинам, доза якого регулюється відповідно до рівнів ТТГ;

- гіпертиреоз, іноді з летальним наслідком. Гіпертиреоз діагностувати складніше, оскільки його початкова симптоматика менше виражена (незначне безпричинне зниження маси тіла, зниження ефективності антиангінальної та/або антиаритмічної терапії). У пацієнтів літнього віку можливий розвиток психічних симптомів, навіть тиреотоксикозу. Діагноз підтверджується значним зниженням рівня високочутливого ТТГ у сироватці крові. У випадку підтвердженого гіпертиреозу терапію аміодароном слід обов'язково припинити. Клінічне одужання передуює нормалізації показників функції щитовидної залози і зазвичай починається через 3-4 тижні після відміни аміодарону. Оскільки серйозні випадки з клінічною картиною тиреотоксикозу є потенційно летальними, вони потребують невідкладного належного лікування. Якщо перебіг тиреотоксикозу викликає занепокоєння (сам по собі або в зв'язку з його впливом на вразливу рівновагу міокарда), з огляду на мінливу

ефективність синтетичних антитиреоїдних препаратів рекомендовано їх поєднання з високими дозами кортикостероїдів (наприклад, 1 мг/кг преднізолону) упродовж досить тривалого періоду (3 місяці). Були повідомлення про випадки гіпертиреозу, що виникали упродовж кількох місяців після відміни аміодарону.

Інші ендокринні розлади.

- Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), особливо якщо препарат застосовувати одночасно з лікарськими засобами, що можуть індукувати гіпонатріємію.

Органи зору.

- Мікровідкладення в епітелії рогівки, зазвичай у ділянці під зіницею, які помітні, як правило, лише при обстеженні щілинною лампою та проявляються кольоровим ореолом в сліпучому світлі або нечіткістю зору. Мікровідкладення на рогівці складаються з комплексу ліпідних нашарувань, зникають після відміни препарату та не потребують припинення лікування;
- оптична нейропатія/неврит зорового нерва з набряком соска зорового нерва та нечіткістю або зниженням зору, що може прогресувати до сліпоти. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом аміодарону на даний час чітко не встановлений. Проте, у разі відсутності інших очевидних причин його розвитку, аміодарон рекомендовано відмінити (див. розділ «Особливості застосування»).

Травний тракт.

- Гастроінтестинальні розлади (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають в період насичення препаратом та зникають при зменшенні дози;
- панкреатит/гострий панкреатит, сухість у роті, запор.

Гепатобіліарна система (див. розділ «Особливості застосування»).

Випадки ураження печінки (ці випадки діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові).

- Ізольоване підвищення активності трансаміназ у сироватці крові на початку лікування, зазвичай помірне (у 1,5-3 рази вище норми). Нормалізація цих показників відбувається при зниженні дози або навіть спонтанно;
- гостре ураження печінки з високим рівнем активності трансаміназ у сироватці крові та/або жовтяницею, в т.ч. гостра печінкова недостатність, що вимагає відміни препарату; іноді з летальним наслідком;
- хронічні ураження печінки (псевдоалкогольні гепатити, цироз, печінкова недостатність), які вимагають тривалого лікування; іноді з летальним наслідком.

Оскільки клінічні та лабораторні ознаки не чітко виражені (варіабельна гепатомегалія, підвищення рівнів трансаміназ у крові у 1,5-5 разів від норми), показано регулярне моніторування функції печінки. У разі підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, на фоні прийому лікарського засобу протягом більше 6 місяців та/або появи клінічних ознак (гепатомегалія) слід запідозрити хронічне ураження печінки. Клінічні та лабораторні аномалії зазвичай регресують після відміни препарату, однак у поодиноких випадках повідомлялося про незворотні зміни. Гістологічні ознаки відповідають картині псевдоалкогольного гепатиту або цирозу печінки.

Імунна система.

- Ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка;
- анафілактичні/анафілактоїдні реакції, в т.ч. анафілактичний шок.

Нервова система.

- Тремор або інші екстрапірамідні симптоми (поява яких може потребувати зменшення дози чи відміни препарату), кошмарні сновидіння, порушення сну;
- периферичні сенсорні, моторні або змішані нейропатії та/або міопатії, що можуть розвинутиися через кілька місяців лікування, іноді вони виникають через кілька років, зазвичай зворотні після відміни препарату. Однак відновлення може бути неповним, дуже повільним і статися лише через кілька місяців після відміни препарату;
- мозочкова атаксія (регресує після зменшення дози або відміни препарату), доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина мозку), головний біль, вертиго. Виникнення ізольованого головного болю вимагає обстеження для визначення його можливої причини;
- синдром паркінсонізму, паросмія.

Розлади психіки.

- Стан сплутаності свідомості/марення, галюцинації.

Репродуктивна система.

- Епідидиміти, орхіти (причинно-наслідковий зв'язок з прийомом аміодарону на даний час чітко не встановлений), зниження лібідо/імпотенція.

Сечовидільна система.

- Ураження нирок з помірним підвищенням рівнів креатиніну.

Дихальна система.

- Прояви токсичного впливу на легеневу тканину (гіперсенситивний пневмоніт, дифузна альвеолярна/інтерстиціальна пневмопатія або фіброз, облітеруючий бронхіоліт з організуючою пневмонією), іноді з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам при появі диспное (може бути тяжким і не пояснюватися чинним серцевим статусом) або непродуктивного кашлю як ізольовано, так і з погіршенням загального стану (підвищена втомлюваність, зменшення маси тіла, підвищення температури), слід провести рентгенографію грудної клітки, функціональні дихальні тести. Слід розглянути у таких випадках необхідність відміни аміодарону і доцільність призначення глюкокортикостероїдів. Такі пневмопатії можуть призводити до фіброзу легенів. В окремих випадках може спостерігатися плеврит, пов'язаний з інтерстиціальною пневмонією. Зазвичай погіршення стану відбувається поступово, але можливе швидке прогресування. Більшість випадків було зареєстровано при довгостроковій терапії, лише деякі з них розвинулися незабаром після початку лікування. Легеневі порушення в основному зворотні при ранній відміні аміодарону як при застосуванні кортикостероїдів, так і без них. Клінічні симптоми зазвичай зникають протягом 3-4 тижнів із наступним більш повільним відновленням рентгенологічної картини і функції легень (протягом кількох місяців). Стан деяких пацієнтів може погіршуватися, незважаючи на відміну препарату;
- тяжкі респіраторні ускладнення (гострий респіраторний дистрес-синдром), іноді у ранньому післяопераційному періоді, можливо, при взаємодії з високим вмістом кисню, іноді з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»);
- бронхоспазм у пацієнтів з тяжкою дихальною недостатністю, перш за все у пацієнтів з бронхіальною астмою.

Повідомлялося про випадки легеневої кровотечі (у деяких випадках можуть маніфестувати кровохарканням), дихальної недостатності. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані із пневмопатією, індукованою аміодароном.

Шкіра та підшкірна клітковина.

- Фотосенсибілізація (див. розділ «Особливості застосування»);
- екзема;
- сірувата або блакитнувата пігментація відкритих ділянок шкіри, особливо обличчя, у випадках тривалого лікування високими дозами препарату; після припинення лікування ця пігментація повільно зникає (протягом 10-24 місяців);
- еритема під час радіотерапії; висипання, зазвичай неспецифічні; ексфоліативний дерматит (причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом препарату на даний час чітко не встановлений); алопеція;
- тяжкі, іноді з летальним наслідком, шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, бульозний дерматит, DRESS-синдром (медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами).

Опорно-рухова система та сполучна тканина.

- Вовчакоподібний синдром.

Метаболічні розлади та порушення трофіки.

- Зниження апетиту.

Лабораторні дослідження.

- Підвищення рівня креатиніну в крові; гіпонатріємія (може свідчити про розвиток SIADH).

Побічні реакції препарату зазвичай залежать від дози, тому потрібно з обережністю визначати мінімальну ефективну підтримуючу дозу, щоб запобігти або знизити до мінімуму ризик виникнення небажаних ефектів.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці!

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 2, 3 або 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

АРИТМИЛ (ARYTMIL)

Состав:

действующее вещество: амиодарона гидрохлорид;

1 таблетка содержит 200 мг амиодарона гидрохлорида (в пересчете на сухое 100 % вещество);

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кальция стеарат, повидон, лактозы моногидрат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, белого или почти белого цвета, с плоской поверхностью со скошенными краями и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Кардиологические препараты. Антиаритмические препараты III класса. Код АТХ C01B D01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Антиаритмический препарат III класса. Антиаритмическое действие обусловлено увеличением III фазы потенциала действия, в основном за счет блокады калиевых каналов мембран кардиомиоцитов, а также кальциевых каналов, замедлением проводимости по AV-узлу и снижением автоматизма синусового узла. В незначительной степени блокирует открытые и инактивированные натриевые каналы и замедляет быстрый входной натриевый поток. Препарат неконкурентно блокирует альфа- и бета-адренорецепторы в основном миокарда, что также способствует замедлению синоатриальной, предсердной и AV-проводимости, не влияя на внутрижелудочковую проводимость. Амиодарон увеличивает рефрактерный период и уменьшает возбудимость миокарда. Замедляет проведение возбуждения и удлиняет рефрактерный период дополнительных предсердно-желудочковых путей. Антиангинальное действие амиодарона обусловлено снижением потребления кислорода миокардом за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и снижения общего периферического сопротивления сосудов. Амиодарон не вызывает значительного отрицательного инотропного эффекта.

Фармакокинетика.

Амиодарон имеет большой объем распределения. В первые дни назначения препарат накапливается практически во всех тканях, особенно в жировых включениях, печени, селезенке, легких. Через несколько дней происходит выведение амиодарона из организма.

Стабильная концентрация достигается в пределах от 1 до нескольких месяцев, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Амиодарон выводится с желчью и калом. Почечная экскреция незначительна. Период полувыведения составляет 20-100 суток. После прекращения лечения амиодароном его выведение из организма продолжается в течение нескольких месяцев. Амиодарон содержит йод, поэтому при метаболизме в печени происходит отщепление йода и выделение его с мочой в виде солей. Основная

часть амиодарона и его метаболитов выделяются через кишечник более 30 суток. После отмены препарата его эффективное действие продолжается в течение нескольких дней или даже недель.

Клинические характеристики.

Показания.

Профилактика рецидивов:

- желудочковой тахикардии, которая представляет угрозу для жизни больного: лечение необходимо начинать в условиях стационара при наличии постоянного контроля за состоянием пациента;
- симптоматической желудочковой тахикардии (документально подтвержденной), которая приводит к нетрудоспособности;
- суправентрикулярной тахикардии (документально подтвержденной), которая требует лечения, и в тех случаях, когда другие препараты не имеют терапевтического эффекта или противопоказаны;
- фибрилляции желудочков.

Лечение суправентрикулярной тахикардии: замедление или уменьшение фибрилляции, или трепетания предсердий.

Ишемическая болезнь сердца и/или нарушения функции левого желудочка (см. раздел «Фармакодинамика»).

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к йоду и/или амиодарону, к другим компонентам препарата;
- синусовая брадикардия (< 50-55 сокращений/мин), синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла при отсутствии искусственного водителя ритма (опасность остановки синусового узла);
- тяжелые нарушения проводимости (AV-блокада II и III степени, бифасцикулярная или трифасцикулярная блокада) при отсутствии искусственного водителя ритма;
- нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз). До начала лечения функцию щитовидной железы следует проверять всем пациентам;
- одновременное применение с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «torsade de pointes»:
 - антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
 - антиаритмические препараты III класса (соталол, дофетилид, ибутилид);
 - другие препараты, такие как соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, дифеманил, доласетрон (внутривенно), домперидон, дронедазон, пруклоприд, эритромицин (внутривенно), мизоластин, моксифлоксацин, левофлоксацин, меквитазин, циталограм, эсциталограм, спирамицин (внутривенно), винкамин (внутривенно), торемифен, некоторые нейролептики (подробно в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
 - теллапревир;
 - кобицистат.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Амиодарон имеет длительный период полувыведения, поэтому возникновение взаимодействий может наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения лечения амиодароном.

Антиаритмические препараты. Увеличивается миокардиальная депрессия при совместном применении нескольких антиаритмических препаратов. Большинство антиаритмических препаратов подавляют сердечный автоматизм, проводимость и сократимость миокарда. Одновременное применение антиаритмических средств, принадлежащих к разным классам, может обеспечить достижение благоприятного терапевтического эффекта, но чаще всего лечение такой комбинацией требует тщательного клинического мониторинга и контроля ЭКГ. Одновременное применение антиаритмических средств, которые могут вызвать желудочковую тахикардию типа «torsade de pointes» (амиодарон, дизопирамид, хинидиновые соединения, соталол и другие), противопоказано.

Одновременное применение антиаритмических средств одного и того же класса не рекомендовано, кроме исключительных случаев, поскольку такое лечение увеличивает риск побочных кардиальных эффектов.

Одновременное применение амиодарона с лекарственными средствами, имеющими отрицательное инотропное действие, способствуют брадикардии и/или замедляют атриовентрикулярную проводимость, требует тщательного клинического мониторинга и контроля ЭКГ.

Лекарственные средства, которые могут вызывать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «torsade de pointes». Этот серьезный тип аритмии может быть вызван определенными лекарственными средствами независимо от того, имеют ли они антиаритмическое действие. Факторами, способствующими ее развитию, является гипокалиемия (см. подраздел «Лекарственные средства, которые могут вызвать гипокалиемию»), брадикардия (см. подраздел «Препараты, замедляющие сердечный ритм») или уже существующее врожденное или приобретенное удлинение интервала QT. К лекарственным средствам, которые могут вызвать пароксизмальную тахикардию типа «torsade de pointes», относятся, в частности, антиаритмические средства классов IA, III и некоторые нейролептики. Для доласетрона, эритромицина, спирамицина и винкамина это взаимодействие реализуется только при применении их внутривенных лекарственных форм.

Одновременное применение двух лекарственных средств, каждое из которых способствует возникновению желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes», обычно противопоказано.

Однако это не касается некоторых из таких препаратов, которые расцениваются как абсолютно необходимые и только не рекомендованы к применению вместе с другими средствами, способствующими возникновению желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes»: метадон, некоторые противопаразитарные препараты (галофантрин, люмефантрин, пентамидин), нейролептики.

Препараты, замедляющие сердечный ритм. Многие лекарственные средства могут вызывать брадикардию. Это касается, в частности, антиаритмических средств класса Ia, бета-блокаторов, некоторых антиаритмических средств класса III, некоторых блокаторов кальциевых каналов, препаратов наперстянки, пилокарпина и антихолинэстеразных средств.

Влияние амиодарона на другие лекарственные средства. Амиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон подавляют CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и Р-гликопротеин и могут увеличивать влияние их субстратов. В связи с длительным периодом полувыведения амиодарона возможность взаимодействия существует не только при сопутствующей терапии с другими лекарственными средствами, но и с препаратами, которые назначают в течение нескольких месяцев после отмены амиодарона.

Влияние других лекарственных средств на амиодарон. Ингибиторы CYP3A4 и CYP2C8 могут подавлять метаболизм амиодарона и увеличивать его влияние. Во время лечения амиодароном рекомендуется избегать применения ингибиторов CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных средств).

Противопоказанные комбинации (см. раздел «Противопоказания»).

Лекарственные средства, которые могут вызывать пролонгацию интервала QT или повышать риск развития полиморфной пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade de pointes») (за исключением противопаразитарных препаратов, нейролептиков и метадона; см. подраздел «Нерекомендуемые комбинации»):

- антиаритмические средства IA класса (хинидин, гидрохинидин, прокаинамид, дизопирамид);
- антиаритмические средства III класса (дофетилид, ибутилид, соталол, бретилий, дронедазон);
- препараты лития и трициклические антидепрессанты, например, доксепин, мапротилин, амитриптилин; некоторые селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), например, циталопрам, эсциталопрам;
- некоторые антигистаминные препараты, например, лоратадин, терфенадин, астемизол, мизоластин, меквитазин;
- некоторые противомаларийные препараты, такие как хинин, мефлохин, хлорохин;
- другие лекарственные средства, такие как: соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, дифеманил, доласетрон в/в, домперидон, эритромицин в/в, спарфлоксацин, левофлоксацин, винкамин в/в, моксифлоксацин, пруклоприд, спирамицин в/в, торемифен.

Телапревир. Нарушение автоматизма и проводимости миокарда с риском развития чрезмерной брадикардии.

Кобицистат. Риск усиления нежелательных реакций, вызванных амиодароном, из-за замедления метаболизма амиодарона.

Нерекомендованные комбинации (см. раздел «Особенности применения»).

Софосбувир. Одновременное применение амиодарона и софосбувира в комбинации с другим противовирусным препаратом прямого действия на HVC (вирус гепатита С) (например, даклатасвиром, симепревирином или ледипасвиром) может привести к серьезной симптоматической или даже летальной брадикардии, механизм которой неизвестен. Если нельзя избежать такой комбинации, необходимо тщательно мониторировать состояние пациента и показатели ЭКГ, особенно в течение нескольких первых недель комбинированной терапии.

Субстраты CYP3A4.

Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и может повышать концентрации субстратов CYP3A4 в плазме крови, что приводит к потенциальному увеличению токсичности этих субстратов.

- *Циклоспорин*. Повышение сывороточных концентраций циклоспорина из-за снижения его метаболизма в печени с риском проявления нефротоксических эффектов. Во время лечения амиодароном следует определять концентрации циклоспорина в крови, мониторировать функцию почек и корректировать дозы циклоспорина.

- *Дилтиазем для инъекций, верапамил для инъекций*. Возможно потенцирование негативных хронотропных эффектов и замедление проводимости с риском развития выраженной брадикардии, АВ-блокады, увеличение риска желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Если применение этой комбинации избежать нельзя, следует осуществлять тщательный предварительный контроль интервала QT, клиническое наблюдение и непрерывный ЭКГ-контроль в процессе лечения.

- *Финголимод*. Потенцирование индуцированных брадикардией эффектов с возможным летальным исходом. Особенно это актуально для комбинации с бета-блокаторами, которые ингибируют механизмы адренергической компенсации. Необходимо тщательное клиническое наблюдение и непрерывное мониторирование ЭКГ в течение 24 часов после введения первой дозы.

Противопаразитарные препараты, а именно галофантрин, люмефантрин, пентамидин, которые могут вызывать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа «torsade de pointes». Повышение риска развития желудочковых аритмий, особенно типа «torsade de pointes». По возможности следует отменить амиодарон или один из этих препаратов. Если невозможно избежать этой комбинации, перед её назначением необходимо предварительно оценить продолжительность интервала QT и мониторировать ЭКГ во время лечения.

Нейролептики (амисульприд, хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол), которые могут индуцировать «torsade de pointes». Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes».

Метадон. Повышение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Необходим контроль ЭКГ и клинический контроль.

Фторхинолоны, за исключением левофлоксацина, спарфлоксацина и моксифлоксацина (противопоказанные комбинации). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Если такая комбинация неизбежна, необходим тщательный предварительный контроль интервала QT и постоянный ЭКГ-контроль.

Стимулирующие слабительные. Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии «torsade de pointes» (при этом провоцирующим фактором выступает гипокалиемия); следует применять другие виды слабительных. Перед применением амиодарона нужно провести коррекцию гипокалиемии и осуществлять мониторинг ЭКГ, клиническое наблюдение вместе с контролем уровней электролитов в крови.

Фидаксомицин. Повышение концентраций фидаксомицину в плазме крови.

Комбинации, требующие мер предосторожности при применении.

Субстраты Р-гликопротеина.

Амиодарон является ингибитором Р-гликопротеина. Ожидается, что при одновременном применении с субстратами Р-гликопротеина будет увеличиваться их концентрация в крови.

- *Сердечные гликозиды (препараты наперстянки), в т.ч. дигоксин.* Возможны нарушения автоматизма (чрезмерная брадикардия) и АВ-проводимости (синергизм действия).

Возможно увеличение концентрации дигоксина в плазме крови (из-за снижения его клиренса) и повышение риска его токсичности. Необходим клинический, лабораторный (по возможности определение уровня дигоксина в плазме крови) и ЭКГ контроль для раннего выявления признаков гликозидной интоксикации; может возникнуть необходимость в коррекции дозы дигоксина.

- *Дабигатран.* С повышением концентрации дабигатрана в плазме крови возрастает риск геморрагических явлений. Необходим клинический мониторинг и при необходимости корректирование дозы дабигатрана (не выше 150 мг/сут) при его применении после проведения хирургического вмешательства.

Субстраты CYP 2C9.

Амиодарон повышает концентрацию субстратов CYP 2C9 в плазме крови, например, пероральных антикоагулянтов (варфарин) и фенитоина, подавляя цитохром P450 2C9.

- *Пероральные антикоагулянты (в т.ч. варфарин).* Усиление эффекта пероральных антикоагулянтов с повышением риска кровотечения диктует необходимость более частого контроля уровня протромбина/международного нормализованного отношения (МНО) в крови и коррекции доз антикоагулянтов в период лечения амиодароном и еще в течение 8 дней после отмены препарата.

- *Фенитоин (путем экстраполяции – также и фосфенитоин).* Увеличение плазменных концентраций фенитоина вследствие угнетения его метаболизма в печени с признаками передозировки, особенно неврологическими признаками. Следует проводить клинический мониторинг, контроль концентрации фенитоина в плазме крови и при необходимости корректировать дозу фенитоина.

Субстраты CYP2D6.

- *Флекаинид.* Амиодарон повышает плазменные концентрации флекаинида путем ингибции цитохрома CYP2D6; необходима коррекция дозы флекаинида. Следует внимательно следить за состоянием пациента для предотвращения неблагоприятных эффектов. В таких условиях настоятельно рекомендуется мониторинг уровня флекаинида в плазме крови.

Субстраты CYP3A4.

Амиодарон является ингибитором фермента CYP3A4 и повышает концентрации субстратов CYP3A4 в плазме крови, что может привести к увеличению их токсичности.

- *Статины, метаболизирующиеся с помощью CYP3A4 (в т.ч. симвастатин, аторвастатин, ловастатин).* Повышается риск развития мышечной токсичности (например, рабдомиолиза). При одновременном применении с амиодароном рекомендуется применять статины, не метаболизирующиеся с помощью CYP3A4.

Другие лекарственные средства, которые метаболизируются с помощью CYP3A4 (лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин, триазолам).

- *Лидокаин.* Риск увеличения плазменных концентраций лидокаина, что может привести к неврологическим и кардиальным побочным эффектам вследствие угнетения амиодароном печеночного метаболизма лидокаина. Следует проводить клинический мониторинг, контроль ЭКГ и, возможно, определять плазменные концентрации лидокаина. При необходимости – коррекция дозы лидокаина во время лечения амиодароном и после его прекращения.

- *Такролимус.* Повышение уровня такролимуса в крови вследствие угнетения его метаболизма амиодароном. Следует определять концентрации такролимуса в крови, контролировать функцию почек и корректировать дозы такролимуса при одновременном его применении с амиодароном и после отмены последнего.

Бета-блокаторы, кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, требующая мер предосторожности при применении). Нарушение автоматизма и проводимости (угнетение компенсаторных симпатических механизмов). Рекомендовано ЭКГ и клиническое мониторирование.

Бета-блокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол), применяемые по поводу сердечной недостаточности. Нарушение автоматизма и проводимости миокарда с риском чрезмерной брадикардии, увеличением риска желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Рекомендуется регулярное клиническое и ЭКГ мониторирования.

Эсмолол. Нарушение автоматизма, проводимости и сократительного свойства сердца вследствие угнетения симпатических компенсаторных механизмов. Необходим клинический и ЭКГ контроль состояния пациента.

Дилтиазем (ингибитор CYP3A4) и верапамил (субстрат CYP3A4) для перорального применения. Риск брадикардии или АВ-блокады, особенно у пациентов пожилого возраста. Необходим контроль ЭКГ и клиническое наблюдение.

Некоторые макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин). Повышение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Необходим контроль ЭКГ и клинический мониторинг пациента в течение одновременного применения этих препаратов с амиодароном.

Лекарственные средства, которые могут вызвать гипокалиемию:

- диуретики, изолированно или в комбинации;
- системные глюкокортикоиды и минералокортикоиды, тетракозактид;
- амфотерицин В (внутривенно).

Повышение риска пароксизмальной тахикардии типа «torsade de pointes» (гипокалиемия является благоприятным фактором). Необходимо устранить гипокалиемию до назначения лекарственного средства и мониторировать ЭКГ, уровень электролитов в крови и клиническое состояние пациента.

Препараты, вызывающие брадикардию. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно «torsade de pointes». Рекомендуется клинический и ЭКГ контроль.

Орлистат. Возможно снижение плазменных концентраций амиодарона и его активного метаболита. Рекомендован клинический мониторинг и, при необходимости, ЭКГ контроль.

Тамсулозин. Риск усиления нежелательных эффектов, обусловленных тамсулозином, вследствие угнетения его метаболизма в печени. Во время лечения амиодароном и после его прекращения следует проводить клинический мониторинг и, при необходимости, коррекцию дозы тамсулозина.

Вориконазол. Повышенный риск желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии «torsade de pointes», поскольку могут увеличиваться уровни амиодарона в крови вследствие снижения его метаболизма. Необходим клинический мониторинг и мониторинг показателей ЭКГ и, при необходимости, корректирование дозы амиодарона.

Грейпфрутовый сок ингибирует цитохром P450 3A4, что может привести к повышению концентрации амиодарона в плазме крови. Следует избегать его употребления во время лечения амиодароном.

Комбинации, требующие особого внимания.

Пилокарпин. Риск развития чрезмерной брадикардии (аддитивные эффекты препаратов, замедляющих сердечный ритм).

Особенности применения.

Лечение амиодароном должен проводить и контролировать только врач с необходимыми знаниями и опытом в лечении нарушений сердечного ритма.

Сердечные эффекты.

Перед началом лечения каждому пациенту необходимо провести ЭКГ, определить уровень калия в плазме крови.

У пациентов пожилого возраста может быть более выраженным уменьшение частоты сердечных сокращений.

На фоне лечения амиодароном возможны изменения ЭКГ: удлинение интервала QT (в связи с пролонгацией реполяризации) с появлением зубца U и деформацией зубца T. Эти изменения являются проявлением терапевтического действия препарата, а не проявлением его токсичности.

В случае возникновения AV-блокады II или III степени, синоатриальной блокады или бифасцикулярной блокады лечение препаратом необходимо прекратить. Развитие AV-блокады I степени требует усиления наблюдения за пациентом.

Сообщалось о случаях возникновения новой или обострения уже существующей аритмии при лечении амиодароном, иногда с летальным исходом.

Такой аритмогенный эффект возможен, особенно при наличии факторов, способствующих удлинению интервала QT, таких как определенные комбинации лекарственных средств и/или наличие гипокалиемии (см. разделы «Побочные реакции» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Амиодарон имеет низкий проаритмический эффект. При применении амиодарона риск провоцирования пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «torsade de pointes» считается более низким по сравнению с другими антиаритмическими препаратами у пациентов с одинаковой степенью удлинения интервала QT.

Амиодарон может повысить порог дефибрилляции и/или порог электрокардиостимуляции у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами или кардиостимуляторами, что может негативно повлиять на эффективность устройства. Рекомендовано регулярно контролировать этот порог для обеспечения надлежащего функционирования

устройства до и несколько раз после начала лечения препаратом или при любом изменении дозировки.

Нарушение электролитного баланса, особенно гипокалиемия.

Важно принимать во внимание любую ситуацию, которая может ассоциироваться с гипокалиемией, поскольку гипокалиемия может провоцировать проаритмические эффекты. Гипокалиемию и другие нарушения электролитного баланса необходимо скорректировать до начала приема амиодарона и осуществлять мониторинг ЭКГ, содержания электролитов в крови и клинический мониторинг состояния пациента в течение применения препарата.

Тяжелая брадикардия.

При одновременном применении амиодарона с комбинацией софосбувира и другого противовирусного препарата прямого действия для лечения гепатита С (например, даклатавира, симепревира или ледипасвира) наблюдались случаи тяжелой симптоматической, потенциально опасной для жизни брадикардии и тяжелых нарушений проводимости, механизм которых неизвестен. Поэтому совместное введение этих препаратов с амиодароном не рекомендуется.

Если невозможно избежать одновременного применения этих препаратов с амиодароном, необходимо тщательно мониторировать клиническое состояние пациентов в начале применения софосбувира в комбинации с другим противовирусным препаратом прямого действия. Клиническое состояние пациентов с высоким риском развития брадиаритмии следует непрерывно мониторировать в условиях специализированного стационара не менее 48 часов после начала сопутствующего лечения софосбувиром.

Учитывая длительный период полувыведения амиодарона, следует также осуществлять надлежащий мониторинг пациентов, которые прекратили принимать амиодарон в течение последних нескольких месяцев до начала приема софосбувира отдельно или в комбинации с другим противовирусным препаратом прямого действия.

Пациентов, принимающих эти препараты для лечения гепатита С вместе с амиодароном, независимо от применения других препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений, следует предупреждать о симптомах, обусловленных брадикардией и тяжелым нарушением проводимости, и инструктировать их об обязательном обращении за экстренной медицинской помощью при их появлении.

Эндокринные эффекты.

Амиодарон содержит йод (в 200 мг препарата содержится примерно 75 мг йода), поэтому он может влиять на результаты тестов накопления радиоактивного йода в щитовидной железе, на уровни белково-связанного йода, однако интерпретация результатов функциональных тестов щитовидной железы (уровень гормонов fT_3 , fT_4 , вч-ТТГ) остается возможной.

Применение амиодарона может привести к развитию гипертиреоза/гипотиреоза, особенно у пациентов с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе (в т.ч. в семейном), у пациентов пожилого возраста. Следует проводить всем пациентам тщательную клиническую и лабораторную (в т.ч. ТТГ) оценку функции щитовидной железы до начала лечения, регулярно во время лечения (каждые 6 месяцев) и в течение нескольких месяцев после завершения лечения амиодароном, а также в случае клинического подозрения на дисфункцию щитовидной железы (см. раздел «Побочные реакции»).

Легочные эффекты.

Возникновение одышки и/или непродуктивного кашля, как изолированных, так и ассоциированных с ухудшением общего состояния, должно рассматриваться как возможный признак развития легочной токсичности препарата (например,

интерстициального пневмонита), и требует рентгенологического обследования пациента (см. раздел «Побочные реакции»).

Гепатобилиарные эффекты.

Рекомендуется в начале лечения, а затем регулярно во время лечения амиодароном проверять функцию печени, особенно активность трансаминаз, для раннего выявления ее поражения (см. раздел «Побочные реакции»).

Неврологические эффекты.

Амиодарон при длительном применении может вызвать развитие периферической сенсорной, моторной или смешанной нейропатии и/или миопатии (см. раздел «Побочные реакции»).

Офтальмологические эффекты.

В случае ухудшения четкости зрения или снижения остроты зрения следует немедленно провести полное офтальмологическое обследование, включая обследование глазного дна. Развитие оптической нейропатии и/или неврита зрительного нерва, вызванных амиодароном, требует отмены амиодарона, поскольку при продолжении лечения существует риск их прогрессирования до полной слепоты (см. раздел «Побочные реакции»).

Дерматологические эффекты.

Пациентов следует проинформировать о необходимости избегать воздействия прямых солнечных лучей, УФ-излучения и пользоваться солнцезащитными средствами во время терапии, поскольку кожа может стать чрезмерно чувствительной к солнечному свету. Этот эффект может сохраняться в течение нескольких месяцев после отмены препарата. *Тяжелые буллезные кожные реакции.*

Были сообщения о случаях кожных реакций, угрожающих жизни, или даже летальных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN). При появлении симптомов или признаков, указывающих на развитие SJS/TEN (например, прогрессирующие высыпания на коже часто с пузырями и/или поражение слизистых оболочек) или при любом другом проявлении гиперчувствительности следует немедленно прекратить лечение амиодароном.

Медикаментозные взаимодействия (подробно в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Комбинации амиодарона с бета-блокаторами, кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, которая требует мер предосторожности при применении), верапамилем и дилтиаземом следует рассматривать только для профилактики опасных для жизни желудочковых аритмий.

Амиодарон не рекомендуется применять с циклоспорином, дилтиаземом (для инъекций) и верапамилем (для инъекций), некоторыми антипаразитарными препаратами (галофантрин, люмефантрин и пентамидин), некоторыми нейролептиками (амисульприд, хлорпромазин, циаемеазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол), фторхинолонами, за исключением левофлоксацина и моксифлоксацина (противопоказанная комбинация), стимулирующими слабительными средствами, метадоном и финголимодом (см. раздел

«Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Для предотвращения нежелательных эффектов необходимо тщательно назначать сопутствующую терапию, учитывая клинически значимые взаимодействия амиодарона.

Анестезия.

Перед хирургической операцией необходимо обязательно предупредить анестезиолога, что пациент получал/получает амиодарон.

Также длительное применение амиодарона может повысить риск гемодинамических побочных эффектов, связанных с общей или местной анестезией, таких как брадикардия, артериальная гипотензия, снижение сердечного выброса и нарушение сердечной проводимости.

При лечении амиодароном сообщалось о единичных случаях острого респираторного дистресс-синдрома, иногда с летальным исходом, обычно в период непосредственно после хирургической операции. Во время принудительной вентиляции легких рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами (см. раздел «Побочные реакции»).

Вспомогательные вещества.

Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать препарат из-за содержания в нем лактозы.

Безопасность и эффективность амиодарона у детей не оценивали в контролируемых клинических исследованиях.

Нежелательные эффекты (см. раздел «Побочные реакции») чаще всего связаны с приемом чрезмерных доз препарата. Поскольку возникновение этих реакций может быть отсрочено во времени, состояние пациентов при длительном лечении следует тщательно контролировать. Учитывая, что нежелательные проявления являются дозозависимыми, их можно избежать или свести к минимуму, применяя минимальные эффективные поддерживающие дозы.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Исследования на животных не выявили никаких тератогенных эффектов амиодарона, поэтому не ожидается эффектов мальформации у людей. Соответствующих клинических данных недостаточно для оценки возможных тератогенных или фетотоксических эффектов амиодарона у людей при его применении в I триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод с 14 недели, не ожидается никакого влияния на эмбриональную щитовидную железу при применении амиодарона до этого срока. Чрезмерная нагрузка йодом при применении амиодарона после этого срока может вызвать гипотиреоз у плода, который может быть обнаружен с помощью лабораторных анализов или даже проявляться клинически в виде зоба. Учитывая влияние амиодарона на щитовидную железу плода, этот препарат противопоказан для применения в период беременности, за исключением случаев, когда польза от его назначения перевешивает риски, связанные с ним.

Амиодарон и его метаболиты, а также йод, экскретируются в грудное молоко в концентрациях, превышающих их концентрации в плазме матери. Учитывая

риск развития гипотиреоза у грудного ребенка, кормление грудью противопоказано в период лечения амиодароном.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Препарат может отрицательно влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами, особенно у пациентов с амиодарон-индуцированными расстройствами со стороны органов зрения и нервной системы.

Способ применения и дозы.

Взрослые.

Доза насыщения.

Лечение обычно следует начинать с 200 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки в течение 8-10 дней, уменьшая дозу до 200 мг 2 раза в сутки в течение следующей недели.

В некоторых случаях в начале лечения можно применять более высокие дозы (4-5 таблеток в сутки), но всегда в течение короткого периода времени и под контролем ЭКГ.

Поддерживающая доза.

Следует применять минимальные эффективные дозы в зависимости от реакции пациента на препарат. После периода насыщения дозу можно уменьшить до ½ таблетки (100 мг) в сутки или 1 таблетки (200 мг) каждые 2 дня. Изредка пациенту может потребоваться более высокая поддерживающая доза (до 2 таблеток в сутки). Поддерживающую дозу следует регулярно пересматривать.

Слишком высокие дозы во время поддерживающей терапии могут вызывать побочные эффекты, которые, как считается, связаны с высокими уровнями амиодарона и его метаболитов в тканях организма.

Таблетированную форму препарата применяют для стабилизации состояния и длительного лечения. Режим приема препарата определяет врач индивидуально.

Пациенты пожилого возраста.

Как и для всех пациентов, очень важно применять минимальные эффективные дозы. Пациенты пожилого возраста могут проявлять повышенную чувствительность к воздействию Аритмила даже при назначении обычных доз препарата. Особое внимание следует уделить мониторингу функции щитовидной железы.

Дети.

Безопасность и эффективность амиодарона для детей на данное время не оценивали, поэтому применение его детям не рекомендуется.

Передозировка.

Недостаточно информации об острой передозировке пероральным амиодароном. Описано несколько случаев синусовой брадикардии, остановки сердца, приступов желудочковой тахикардии, пароксизмальной тахикардии «torsade de pointes», сосудистой недостаточности, повреждения печени.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. Принимая во внимание фармакокинетический профиль амиодарона, рекомендуется контролировать состояние пациента (особенно сердечную деятельность) в течение длительного времени.

Амиодарон и его метаболиты не выводятся при диализе.

Побочные реакции.

Кровь и лимфатическая система.

- Гемолитическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения;
- у пациентов, принимавших амиодарон, имели место случаи развития гранулем костного мозга. Клиническое значение этого неизвестно.

Сердечно-сосудистая система.

- Брадикардия, обычно умеренная и дозозависимая;
- развитие или усиление аритмий (в т.ч. типа «torsade de pointes»), которое сопровождается приступами стенокардии, иногда с дальнейшей остановкой сердца; нарушение проводимости (синоатриальная блокада, АВ-блокада разной степени) – в основном при применении вместе с препаратами, удлиняющими период реполяризации желудочков сердца или при нарушениях электролитного баланса;
- в некоторых случаях – выраженная брадикардия, в исключительных случаях – остановка синусового узла, требующая отмены лечения, особенно у пациентов с дисфункцией синусового узла и/или у пациентов пожилого возраста;
- васкулиты.

Эндокринная система (см. раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции со стороны щитовидной железы.

Кроме случаев с имеющимися клиническими признаками дисфункции щитовидной железы, изолированная диссоциация гормонов щитовидной железы (увеличение уровня fT_4 , незначительное снижение/норма уровня fT_3 в сыворотке крови) у клинически эутиреоидных пациентов не требует прекращения лечения.

- Гипотиреоидизм. Гипотиреоз следует заподозрить, если возникают такие клинические признаки, обычно незначительные: увеличение массы тела, непереносимость холода, снижение активности, чрезмерная брадикардия. Диагноз подтверждается увеличением уровня сывороточного высокочувствительного ТТГ. Эутиреоидное состояние обычно восстанавливается через 1-3 месяца после прекращения лечения амиодароном. Отмена препарата не обязательна, если применение амиодарона имеет обоснованные показания. Лечение можно продолжать в сочетании с заместительной терапией L-тироксин, доза которого регулируется в соответствии с уровнями ТТГ;
- гипертиреоидизм, иногда с летальным исходом. Гипертиреоз диагностировать сложнее, поскольку его начальная симптоматика менее выражена (незначительное беспричинное снижение массы тела, снижение эффективности антиангинальной и/или антиаритмической терапии). У пациентов пожилого возраста возможно развитие психических симптомов, даже тиреотоксикоза. Диагноз подтверждается значительным снижением уровня высокочувствительного ТТГ в сыворотке крови. В случае подтвержденного гипертиреоза терапию амиодароном следует обязательно прекратить. Клиническое выздоровление предшествует нормализации показателей функции щитовидной железы и обычно начинается через 3-4 недели после отмены амиодарона. Поскольку серьезные случаи с

клинической картиной тиреотоксикоза являются потенциально летальными, они требуют неотложного надлежащего лечения.

Если течение тиреотоксикоза вызывает беспокойство (само по себе или в связи с его влиянием на уязвимое равновесие миокарда), учитывая изменчивую эффективность синтетических антитиреоидных препаратов рекомендуется их сочетание с высокими дозами кортикостероидов (например, 1 мг/кг преднизолона) в течение достаточно длительного периода (3 месяца). Были сообщения о случаях гипертиреоза, возникающие в течение нескольких месяцев после отмены амиодарона.

Другие эндокринные расстройства.

- Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH), особенно если препарат применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать гипонатриемию.

Органы зрения.

- Микроотложения в эпителии роговицы, обычно на участке под зрачком, которые заметны, как правило, лишь при обследовании щелевой лампой и проявляются цветным ореолом в ослепительном свете или нечеткостью зрения. Микроотложения на роговице состоят из комплекса липидных наслоений, исчезают после отмены препарата и не требуют прекращения лечения;
- оптическая нейропатия/неврит зрительного нерва с отеком соска зрительного нерва и нечеткостью или снижением зрения, который может прогрессировать до слепоты. Причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом амиодарона на данное время четко не установлена. Однако, при отсутствии других очевидных причин его развития, амиодарон рекомендовано отменить (см. раздел «Особенности применения»).

Пищеварительный тракт.

- Гастроинтестинальные расстройства (тошнота, рвота, дисгевзия), обычно возникающие в период насыщения препаратом и исчезают при уменьшении дозы;
- панкреатит/острый панкреатит, сухость во рту, запор.

Гепатобилиарная система (см. раздел «Особенности применения»).

Случаи поражения печени (эти случаи диагностировались по повышенным уровням трансаминаз в сыворотке крови).

- Изолированное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови в начале лечения, обычно умеренное (в 1,5-3 раза выше нормы). Нормализация этих показателей происходит при снижении дозы или даже спонтанно;
- острые повреждения печени с высоким уровнем активности трансаминаз в сыворотке крови и/или с желтухой, в т.ч. острая печеночная недостаточность, что требует отмены препарата; иногда с летальным исходом;
- хронические повреждения печени (псевдоалкогольные гепатиты, цирроз, печеночная недостаточность), которые требуют длительного лечения; иногда с летальным исходом.

Поскольку клинические и лабораторные признаки не четко выражены (вариабельная гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз в крови в 1,5-5 раз от нормы), показано регулярное мониторирование функции печени. В случае повышения уровня трансаминаз в крови, даже умеренного, на фоне приема лекарственного средства в течение более 6 месяцев и/или появления

клинических признаков (гепатомегалия) следует заподозрить хроническое поражение печени. Клинические и лабораторные аномалии обычно регрессируют после отмены препарата, однако в единичных случаях сообщалось о необратимых изменениях. Гистологические признаки соответствуют картине псевдоалкогольного гепатита или цирроза печени.

Иммунная система.

- Ангионевротический отек и/или крапивница;
- анафилактические/анафлактоидные реакции, в т.ч. анафилактический шок.

Нервная система.

- Тремор или другие экстрапирамидные симптомы (появление которых может потребовать уменьшения дозы или отмену препарата), кошмарные сновидения, нарушения сна;
- периферические сенсорные, моторные или смешанные нейропатии и/или миопатии, которые могут развиваться через несколько месяцев лечения, иногда они возникают через несколько лет; обычно обратимые после отмены препарата. Однако восстановление может быть неполным, очень медленным и произойти лишь через несколько месяцев после отмены препарата;
- мозжечковая атакия (регрессирует после уменьшения дозы или отмены препарата), доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль мозга), головная боль, вертиго. Возникновение изолированной головной боли требует обследования для определения её возможной причины;
- синдром паркинсонизма, паросмия.

Расстройства психики.

- Состояние спутанности сознания/бред, галлюцинации.

Репродуктивная система.

- Эпидидимиты, орхиты (причинно-следственная связь с приемом амиодарона на данное время четко не установлена), снижение либидо/импотенция.

Мочевыделительная система.

- Поражение почек с умеренным повышением уровня креатинина.

Дыхательная система.

- Проявления токсического воздействия на легочную ткань (гиперсенситивный пневмонит, диффузная альвеолярная/интерстициальная пневмопатия или фиброз, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией), иногда с летальным исходом (см. раздел «Особенности применения»). Пациентам при появлении диспноэ (может быть тяжелым и не объясняться существующим сердечным статусом) или непродуктивного кашля как изолированно, так и с ухудшением общего состояния (повышенная утомляемость, уменьшение массы тела, повышение температуры), следует провести рентгенографию грудной клетки, функциональные дыхательные тесты. Следует рассмотреть в таких случаях необходимость отмены амиодарона и целесообразность назначения глюкокортикостероидов. Такие пневмопатии могут приводить к фиброзу легких. В отдельных случаях может наблюдаться плеврит, связанный с интерстициальной пневмонией.

Обычно ухудшение состояния происходит постепенно, но возможно быстрое прогрессирование.

Большинство случаев было зарегистрировано при долгосрочной терапии, только некоторые из них развились вскоре после начала лечения.

Легочные нарушения в основном обратные при ранней отмене амиодарона как при применении кортикостероидов, так и без них. Клинические симптомы обычно исчезают в течение 3-4 недель с последующим более медленным восстановлением рентгенологической картины и функции легких (в течение нескольких месяцев). Состояние некоторых пациентов может ухудшаться, несмотря на отмену препарата;

- тяжелые респираторные осложнения (острый респираторный дистресс-синдром), иногда в раннем послеоперационном периоде, возможно, при взаимодействии с высоким содержанием кислорода, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особенности применения»);
- бронхоспазм у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, прежде всего у пациентов с бронхиальной астмой.

Сообщалось о случаях легочного кровотечения (в некоторых случаях могут манифестировать кровохарканьем), дыхательной недостаточности. Эти легочные побочные эффекты часто ассоциированы с пневмопатией, индуцированной амиодароном.

Кожа и подкожная клетчатка.

- Фотосенсибилизация (см. раздел «Особенности применения»);
- экзема;
- сероватая или голубоватая пигментация открытых участков кожи, особенно лица, в случаях длительного лечения высокими дозами препарата; после прекращения лечения эта пигментация медленно исчезает (в течение 10-24 месяцев);
- эритема во время радиотерапии; высыпания, обычно неспецифические; эксфолиативный дерматит (причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом препарата на данное время четко не установлена); алопеция;
- тяжелые, иногда с летальным исходом, кожные реакции, такие как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит, DRESS-синдром (медикаментозное высыпание с эозинофилией и системными проявлениями).

Опорно-двигательная система и соединительная ткань.

- Волчаночноподобный синдром.

Метаболические расстройства и нарушение трофики.

- Снижение аппетита.

Лабораторные исследования.

- Повышение уровня креатинина в крови; гипонатриемия (может свидетельствовать о развитии SIADH).

Побочные реакции препарата обычно зависят от дозы, поэтому необходимо с осторожностью определять минимальную эффективную поддерживающую дозу, чтобы предотвратить или снизить до минимума риск возникновения нежелательных эффектов.

Срок годности. 4 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке!

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 2, 3 или 5 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.