From:
To:
Date: 3/30/2022 5:43:36 AM
Subject:
Attachments: .thmx

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АМІОДАРОН

(AMIODARONE)

Склад:
діюча речовина: аміодарону гідрохлорид;
1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду (у перерахуванні на 100 % речовину) 200 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Аміодарон.

Код АТХ С01В D01.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.

Антиаритмічні властивості.

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

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

Чинить неконкурентну альфа- та бета-антиадренергічну дію.

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

Не змінює внутрішньошлуночкову провідність.

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

Уповільнює провідність та подовжує рефрактерний період у додаткових атріовентрикулярних шляхах.

Інші властивості.

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

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

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

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

становила від 200 до 400 мг.

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

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

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

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

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

Фармакокінетика.

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

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

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

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

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

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

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

Клінічні характеристики.
Показання.

Профілактика рецидивів:

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

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

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

– фібриляції шлуночків.

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

Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Протипоказання.

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

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

Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора. Порушення функції щитовидної залози. Гіпертиреоз (через можливе загострення при прийомі аміодарону).

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

II та III триместри вагітності.
Період годування груддю.

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

– протиаритмічні засоби Ia 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, дронедарон, еритроміцин (внутрішньовенно), левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін (внутрішньовенно), моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

– телапревір;
– кобіцистат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

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

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

До лікарських засобів, які можуть обумовлювати розвиток torsades de pointes, належать, зокрема, протиаритмічні препарати Ia і III класів та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкаміцину ця взаємодія реалізується лише при застосуванні їхніх лікарських форм, які вводяться внутрішньовенним шляхом.

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

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

– протипаразитарні препарати (галофантрин, люмефантрин, пентамідин) не рекомендовані до застосування лише разом з іншими засобами, що сприяють виникненню torsades de pointes;

– нейролептики, які можуть індукувати torsades de pointes, також не рекомендовані до застосування разом із іншими засобами, що сприяють виникненню torsades de pointes, але така комбінація не протипоказана.

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

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

– протиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

– протиаритмічні засоби III класу (дофетилід, ібутилід, соталол);

– інші лікарські засоби: сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), домперидон, дронедарон, еритроміцин (внутрішньовенно), левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкаміцин (внутрішньовенно), моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен.

Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо torsades de pointes.
Телапревір. Розлади автоматизму та провідності кардіоміоцитів із ризиком виникнення надмірної брадикардії.
Кобіцистат. Є ризик збільшення частоти аміодарон-індукованих побічних ефектів внаслідок зниження метаболізму.
Нерекомендовані комбінації.
Софосбувір. Тільки у пацієнтів, які отримують подвійну комбіновану терапію даклатасвір/софосбувір або ледипасвір/софосбувір: брадикардія, можливо симптомна або навіть летальна. Якщо застосування такої комбінації не можна уникнути, необхідно здійснювати ретельний клінічний моніторинг та моніторинг ЕКГ, особливо впродовж перших кількох тижнів подвійної терапії.
Субстрати CYP3A4. Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрацію субстратів CYP3A4 у плазмі крові, що призводить до потенційного збільшення токсичності цих субстратів.

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

Кількісне визначення сироваткових концентрацій циклоспорину, моніторинг функції нирок та коригування дози циклоспорину на тлі лікування аміодароном.
Фторхінолони, за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину (протипоказані комбінації). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.

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

Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо здійснювати ретельний клінічний нагляд та безперервний

моніторинг ЕКГ.
Фінголімод. Потенціювання індукованих брадикардією ефектів, можливо з летальним наслідком. Особливо це актуально для бета-блокаторів, які інгібують механізми адренергічної компенсації. Після застосування першої дози препарату повинен здійснюватися клінічний нагляд та безперервний моніторинг ЕКГ впродовж 24 годин.

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

Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо здійснювати ретельний клінічний нагляд та безперервний моніторинг ЕКГ.
Протипаразитарні препарати, які можуть індукувати torsades de pointes (галофантрин, люмефантрин, пентамідин). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо torsades de pointes. Якщо можливо, слід відмінити 1 або 2 препарати. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо виконати попередню оцінку інтервалу QT та здійснювати моніторинг ЕКГ.

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

Метадон. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.
Стимулюючі послаблюючі засоби. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії *torsades de pointes* (при цьому провокуючим фактором виступає гіпокаліємія). Перед застосуванням препарату потрібно провести корекцію будь-якої гіпокаліємії та здійснювати моніторинг ЕКГ та клінічний нагляд разом із контролем рівнів електролітів.
Фідаксоміцин. Підвищення концентрації фідаксоміцину в плазмі крові.

<u>Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.</u>

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

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

Бета-блокатори, які застосовуються при серцевій недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небіволол). Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірного сповільнення серцевого ритму. Збільшення ризику розвитку шлуночкових

аритмій, особливо torsades de pointes. Клінічний та регулярний ЕКГ-моніторинг.

Дабігатран. Збільшення плазмових концентрацій дабігатрану з підвищенням ризику геморагічних явищ. Якщо дабігатран застосовується після проведення хірургічного втручання, потрібно проводити клінічне 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 кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

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

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

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

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

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

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

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

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

Препарати, що знижують вміст калію: діуретики, що знижують вміст калію (ізольовано або у комбінації), стимулюючі проносні, амфотерицин В (при внутрішньовенному введенні), глюкокортикоїди (при системному застосуванні), тетракозактид. Необхідно запобігати виникненню

гіпокаліємії (та проводити корекцію гіпокаліємії); слід ретельно контролювати тривалість інтервалу QT. У випадку виникнення пароксизмальної шлуночкової тахікардії torsades de pointes не слід застосовувати антиаритмічні засоби (необхідно розпочати шлуночкову кардіостимуляцію; можливе внутрішньовенне введення препаратів магнію). Збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо torsades de pointes (гіпокаліємія є сприятливим фактором). Необхідно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та здійснювати моніторинг ЕКГ, вмісту електролітів та клінічний моніторинг.

Лідокаїн. Ризик збільшення плазмових концентрацій лідокаїну, з можливими неврологічними та кардіальними побічними ефектами, у зв'язку з пригніченням аміодароном метаболізму препарату у печінці. Клінічний та ЕКГ-моніторинг, а також, при необхідності, кількісне визначення плазмових концентрацій лідокаїну. У разі необхідності – коригування дози лідокаїну на тлі лікування аміодароном та після його відміни.

Орлістат. Ризик зменшення плазмових концентрацій аміодарону та його активного метаболіту. Клінічний моніторинг та, при необхідності, моніторинг ЕКГ.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Субстрати CYP2C9. Аміодарон збільшує концентрації речовин, які є субстратами CYP2C9, таких як варфарин або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P4502C9.
Тамсулозин. Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці. Слід проводити клінічний моніторинг та, у випадку необхідності, провести корекцію дози тамсулозину під час лікування інгібітором ферменту та після припинення його застосування.
Вориконазол. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії *torsades de pointes*, оскільки можливе зниження метаболізму аміодарону. Потрібно здійснювати клінічний нагляд та моніторинг ЕКГ та, у випадку необхідності, провести корекцію дози аміодарону.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

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

Під час лікування аміодароном рекомендується уникати застосування інгібіторів CYP3A4 (наприклад грейпфрутового соку та деяких лікарських засобів).

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

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

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

Виникнення на тлі лікування AV-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади вимагає відміни препарату. Розвиток AV-блокади I ступеня вимагає інтенсифікації нагляду за пацієнтом.

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

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

З боку щитовидної залози. Цей лікарський засіб містить йод, у зв'язку з чим впливає на результати деяких показників функції щитовидної залози (зв'язування радіоактивного йоду, білково-зв'язаного йоду). Але визначення показників функції щитовидної залози (Т3, Т4, вч-ТТГ) при цьому може виконуватися.

Аміодарон може обумовлювати порушення функції щитовидної залози, особливо у пацієнтів із дисфункцією щитовидної залози в анамнезі. Кількісне визначення вмісту тиреотропного гормону (ТТГ) рекомендоване для всіх пацієнтів перед початком застосування препарату, потім – регулярно під час лікування та протягом кількох місяців після відміни препарату, а також у випадку клінічної підозри на дисфункцію щитовидної залози (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку легень. Поява задишки або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану, повинна розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності препарату, наприклад розвитку інтерстиційної пневмопатії, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно переглянути доцільність застосування аміодарону, оскільки інтерстиціальний пневмоніт зазвичай оборотний за умови ранньої відміни аміодарону.

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

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

Порушення з боку органів зору. При виникненні нечіткості зору або зниження гостроти зору необхідно негайно виконати повне офтальмологічне обстеження, у тому числі фундоскопію. Розвиток нейропатії або невриту зорового нерва, обумовлених аміодароном,

вимагає відміни препарату, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоти (див. розділ «Побічні реакції»).
Тяжка брадикардія. У пацієнтів, які приймали аміодарон у комбінації із софосбувіром окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії для лікування гепатиту С, такими як даклатасвір, симепревір або ледипасвір, зафіксовано виникнення тяжкої, потенційно небезпечної для життя брадикардії та тяжких порушень серцевої провідності. У зв'язку з цим одночасне застосування цих лікарських засобів з аміодароном не рекомендується.
Якщо одночасного застосування цих лікарських засобів з аміодароном не можна уникнути, слід здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів на початку лікування софосбувіром окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії. Пацієнти з відомим високим ризиком виникнення брадиаритмії повинні знаходитися під відповідним безперервним моніторингом впродовж щонайменше 48 годин після початку лікування софосбувіром.
Через тривалий період напіввиведення аміодарону відповідний моніторинг повинен також здійснюватись у пацієнтів, які припинили приймати аміодарон у межах кількох місяців перед початком лікування софосбувіром окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії.
Пацієнти, які отримують дані лікарські засоби для лікування гепатиту С у комбінації з аміодароном, незалежно від прийому інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, повинні бути попереджені про симптоми, які виникають при брадикардії та тяжких порушеннях серцевої провідності, та про те, що у випадку їх появи необхідно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

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

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

– верапаміл та дилтіазем

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

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

захворювання).

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

Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування аміодарону.

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

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

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

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.
У дослідженнях на тваринах не було виявлено жодних тератогенних ефектів, тому не очікується ефектів мальформації у людей. Дотепер речовини, які спричиняють виникнення вад розвитку у людей, виявилися тератогенними у тварин під час добре проведених досліджень у двох видів.
Відповідних клінічних даних недостатньо для оцінки можливих тератогенних або фетотоксичних ефектів аміодарону при його введенні у лікувальних дозах у I триместрі вагітності.

Оскільки щитовидна залоза плода починає зв’язувати йод із 14-го тижня, не очікується ніякого впливу на ембріональну щитовидну залозу, якщо препарат застосовували до цього часу.
Надмірна кількість йоду, що надходить до організму при застосуванні даного лікарського засобу, в період прийому препарату може призвести до виникнення гіпотиреозу у плода або навіть до розвитку клінічної картини гіпотиреозу плода (розвиток зоба).
Зважаючи на вплив на щитовидну залозу плода, аміодарон протипоказаний у період вагітності, окрім випадків, коли користь переважає ризик.

Період годування груддю.

Аміодарон та його метаболіти разом із йодом проникають у грудне молоко у більшій кількості, ніж він наявний у плазмі матері. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

Діти. Препарат не застосовують дітям.

Передозування.
Інформація щодо передозування аміодарону обмежена. Повідомляли про поодинокі випадки виникнення синусової брадикардії, шлуночкової аритмії, зокрема шлуночкової тахікардії *torsades de pointes*, і ураження печінки. Лікування повинно бути симптоматичним. Враховуючи фармакокінетичний

профіль препарату, рекомендується контролювати стан пацієнта протягом тривалого періоду, особливо діяльність серця.
Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

З боку органів зору.

Мікровідкладення у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону. У виняткових випадках вони асоційовані із кольоровими гало в осліплюючому світлі або із затуманенням зору.

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

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

З боку шкіри і підшкірної клітковини.

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

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

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

З боку щитовидної залози.

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

Гіпотиреоз обумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівня ТТГ підтверджує цей діагноз. Еутиреоз зазвичай досягається протягом 1-3 місяців після припинення прийому препарату. Відміна препарату не обов'язкова: у випадку, коли застосування аміодарону має обґрунтовані показання, лікування цим препаратом може продовжуватися у комбінації із замісною гормональною терапією гормонами щитовидної залози із застосуванням левотироксину. Дози левотироксину можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ.

Гіпертиреоз діагностувати важче, оскільки симптоматика менш виражена (невелике безпричинне зменшення маси тіла, недостатня ефективність антиангінальних та/або протиаритмічних лікарських засобів); у пацієнтів літнього віку спостерігаються психічні симптоми, навіть тиреотоксикоз.

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

У випадку, коли причиною проблем є тиреотоксикоз (як безпосередньо, так і через його вплив на уразливу рівновагу міокарда), варіабельність ефективності синтетичних антитиреоїдних препаратів обумовлює необхідність рекомендувати прийом високих доз кортикостероїдів (1 мг/кг) протягом достатньо тривалого часу (3 місяці).

Повідомляли про випадки гіпертиреозу впродовж кількох місяців після відміни аміодарону.

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

З боку дихальної системи.

Спостерігалися випадки виникнення дифузної інтерстиціальної або альвеолярної пневмопатії та облітеруючого бронхіоліту з пневмонією, іноді з летальним наслідком. Поява задишки при фізичному навантаженні або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану здоров'я (підвищена втомлюваність, зниження маси тіла та невелике підвищення температури тіла), потребує рентгенологічного обстеження та, при необхідності, відміни препарату, оскільки ці захворювання легень можуть призводити до легеневого фіброзу.

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

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

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

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

З боку центральної нервової системи.

Тремор або інша екстрапірамідна симптоматика. Порушення сну, у тому числі нічні жахи. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія.
Міопатія. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія та міопатія можуть розвинутися через кілька місяців лікування, але іноді – через кілька років. Ці побічні явища зазвичай оборотні після відміни препарату. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення прийому препарату.
Мозочкова атаксія. Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль. При виникненні поодиноких головних болів необхідно виконати обстеження для визначення їхньої можливої причини.
З боку гепатобіліарної системи.

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

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

Гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ у крові та/або із жовтяницею, включаючи печінкову недостатність, іноді летальне, яке вимагає відміни препарату.
Хронічне ураження печінки, яке вимагає тривалого лікування. Гістологічні зміни відповідають картині псевдоалкогольного гепатиту або цирозу печінки. Оскільки клінічні та лабораторні ознаки не чітко виражені (варіабельна гепатомегалія, підвищення рівнів трансаміназ у крові у 1,5-5 разів вище норми), показаний регулярний моніторинг функції печінки. У випадку підвищення рівня трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після прийому препарату протягом більше ніж 6 місяців, слід запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні зміни зазвичай зникають після відміни препарату. Зареєстровано декілька випадків необоротних наслідків.

Кардіальні порушення.

Брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна.
Порушення провідності міокарда (синоатріальна блокада, AV-блокада різного ступеня).
Виражена брадикардія та, у виняткових випадках, відмова синусового вузла, про які повідомлялося у кількох випадках (на тлі дисфункції синусового вузла, у пацієнтів літнього віку). Виникнення або ускладнення існуючої аритмії, яка іноді супроводжується зупинкою серця.

Пароксизмальна шлуночкова тахікардія torsade de pointes.

З боку травного тракту.

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

Вплив на репродуктивну систему та молочні залози.

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

З боку судинної системи.

Васкуліт.

Результати досліджень.

Рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток СНСАГ.

Ураження нирок із помірним підвищенням рівня креатиніну.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Гемолітична та апластична анемія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

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

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

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 ℃.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.
Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

АМИОДАРОН

(AMIODARONE)

Состав:

действующее вещество: амиодарона гидрохлорид;

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

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, натрия кроскармелоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Антиаритмические препараты III класса. Амиодарон.

Код АТХ С01В D01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Антиаритмические свойства.

Увеличивает III фазу потенциала действия сердечных клеток, в основном за счет замедления тока в калиевых каналах (III класс по классификации Vaughan Williams).

Вызывает брадикардический эффект в результате снижения автоматизма синусового узла. Такое действие не является антагонистическим относительно атропина.

Обладает неконкурентным альфа- и бета-антиадренергическим действием.

Замедляет проводимость в синоатриальном узле, предсердиях и атриовентрикулярном (AV) узле, что более выражено при ускорении ритма.

Не изменяет внутрижелудочковую проводимость.

Увеличивает рефрактерный период и уменьшает возбудимость миокарда на предсердном, AV-узловом и желудочковом уровнях.

Замедляет проводимость и удлиняет рефрактерный период в дополнительных атриовентрикулярных путях.

Другие свойства.

Уменьшает потребление кислорода миокардом за счет умеренного снижения периферического сопротивления и уменьшения частоты сердечных сокращений.

Увеличивает коронарный кровоток благодаря непосредственному воздействию на гладкую мускулатуру артерий миокарда и поддерживает сердечный выброс путем снижения давления и периферического сопротивления, не проявляя каких-либо негативных инотропных эффектов.

Был проведен метаанализ результатов тринадцати контролируемых рандомизированных проспективных клинических исследований с

участием 6553 пациентов, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (78 %) или страдали хронической сердечной недостаточностью (22 %).

Средний период последующего наблюдения за пациентами составлял от 0,4 до 2,5 года. Средняя ежедневная поддерживающая доза амиодарона составляла от 200 до 400 мг.

Метаанализ продемонстрировал значительное снижение под действием амиодарона общего показателя летальных случаев, которое составляло 13 % (ДВ 95 % 0,78-0,99; p = 0,030), и снижение летальных случаев от нарушений сердечного ритма на 29 % (ДВ 95 % 0,59-0,85; p = 0,0003).

Однако к интерпретации этих результатов следует подходить осторожно, учитывая неоднородность исследований, результаты которых вошли в метаанализ (неоднородность преимущественно касается отобранной группы больных, продолжительности наблюдения, методики проведения и оценки результатов исследований).

Процент больных, прекративших лечение, был значительно выше в группе пациентов, получавшей амиодарон (41 %), чем в группе пациентов, получавшей плацебо (27 %).

В 7 % пациентов, получавших амиодарон, возник гипотиреоз, по сравнению с 1 % в группе, получавшей плацебо. Гипертиреоз был диагностирован в 1,4 % пациентов, принимавших амиодарон, и в 0,5 % пациентов в группе, получавшей плацебо.

Интерстициальная пневмопатия наблюдалась в 1,6 % пациентов, принимавших амиодарон, и в 0,5 % пациентов в группе, принимавшей плацебо.
Фармакокинетика.

Амиодарон является лекарственным средством с медленным выведением и выраженным сродством с тканями.

Биодоступность после перорального применения у различных пациентов колеблется от 30 % до 80 % (средний показатель – 50 %). После однократного приема максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3-7 часов. Терапевтическое действие достигается в среднем в течение одной недели после начала приема препарата (от нескольких дней до двух недель).

Период полувыведения амиодарона длительный, имеет достаточно высокий уровень межиндивидуальной вариабельности (от 20 до 100 дней). В течение первых дней лечения этот препарат накапливается в большинстве тканей организма, особенно в жировой ткани.

Выведение начинается через несколько дней, а равновесие между поступлением и выведением достигается в течение нескольких месяцев с индивидуальными колебаниями.

Такие характеристики объясняют необходимость применения нагрузочной дозы с целью быстрого накопления препарата в тканях организма, что необходимо для достижения терапевтического эффекта.

Часть йода высвобождается из препарата и обнаруживается в моче в форме йодида; 6 мг йода в сутки соответствует суточной дозе амиодарона 200 мг. Остальная часть препарата, т.е. большая часть йода, выводится с калом после метаболизма в печени.

Незначительное выведение препарата с мочой позволяет назначать его обычные дозы больным с нарушениями функции почек.

После отмены лечения выведение из организма продолжается в течение нескольких месяцев. Следует учитывать, что после отмены препарата его действие продолжается от 10 дней до 1 месяца.

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), что 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.

Противопоказания.

Синусовая брадикардия, синоатриальная блокада сердца при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора (искусственного водителя ритма).

Синдром слабости синусового узла при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора (риск остановки синусового узла).

Нарушения атриовентрикулярной проводимости высокой степени при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора. Нарушение функции щитовидной железы. Гипертиреоз (из-за возможного обострения при приеме амиодарона).

Известная повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или к какому-либо компоненту препарата.

II и III триместры беременности.
Период кормления грудью.

Комбинация с препаратами, способными вызывать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа torsade de pointes (за исключением противопаразитарных средств, нейролептиков и метадона):

– противоаритмические средства Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);

– противоаритмические средства III класса (соталол, дофетилид, ибутилид);

– другие лекарственные средства, такие как соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, доласетрон (внутривенно), домперидон, дронедарон, эритромицин (внутривенно), левофлоксацин, мехитазин, мизоластин, винкамин (внутривенно), моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин (внутривенно), торемифен, некоторые нейролептики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);

– телапревир;
– кобицистат.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Антиаритмические препараты. Многие противоаритмические препараты 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 является очень деликатным процессом, который требует тщательного клинического и ЭКГ-мониторинга. Одновременное применение антиаритмических средств, которые могут индуцировать возникновение torsades de pointes (например, амиодарон, дизопирамид, хинидиновые соединения, соталол), противопоказано.

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

Одновременное применение с лекарственными средствами, которые оказывают отрицательное инотропное действие, способствует замедлению сердечного ритма и/или замедляет атриовентрикулярную проводимость, поэтому требует тщательного клинического и ЭКГ-мониторинга.

Лекарственные средства, которые могут индуцировать развитие torsades de pointes. Эта аритмия может быть индуцирована некоторыми лекарственными средствами, независимо от того, относятся они к противоаритмическим препаратам или нет. Способствующими факторами являются гипокалиемия (см. подраздел «Препараты, снижающие содержание калия»), брадикардия (см. подраздел «Препараты, замедляющие сердечный ритм») или врожденное или приобретенное предварительно существующее удлинение интервала QT.

К лекарственным средствам, которые могут обусловливать развитие torsades de pointes, относятся, в частности, антиаритмические препараты Ia и III классов и некоторые нейролептики. Для доласетрона, эритромицина, спирамицина и винкамицина это взаимодействие реализуется лишь при применении их лекарственных форм, которые вводятся внутривенным путем.

Одновременное применение двух лекарственных средств, каждое из которых является препаратом, способствующим возникновению torsades de pointes, обычно противопоказано.

Однако метадон и некоторые подгруппы препаратов являются исключением из этого правила:
– противопаразитарные препараты (галофантрин, люмефантрин, пентамидин) не рекомендованы к применению только вместе с другими средствами, способствующими возникновению torsades de pointes;
– нейролептики, которые могут индуцировать torsades de pointes, также не рекомендованы к применению вместе с другими средствами, способствующими возникновению torsades de pointes, но такая комбинация не противопоказана.

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

Противопоказанные комбинации (см. раздел «Противопоказания»). Лекарственные средства, которые могут индуцировать возникновение torsades de pointes (за исключением противопаразитарных препаратов, нейролептиков и метадона, см. подраздел «Нерекомендуемые комбинации»):

– антиаритмические средства Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
– антиаритмические средства III класса (дофетилид, ибутилид, соталол);
– другие лекарственные средства: соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, доласетрон (внутривенно), домперидон, дронедарон, эритромицин (внутривенно), левофлоксацин, мехитазин, мизоластин, винкамицин (внутривенно), моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин (внутривенно), торемифен.
Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно torsades de pointes.
Телапревир. Расстройства автоматизма и проводимости кардиомиоцитов с риском возникновения чрезмерной брадикардии.
Кобицистат. Есть риск увеличения частоты амиодарон-индуцированных побочных эффектов вследствие снижения метаболизма.

Нерекомендуемые комбинации.

Софосбувир. Только у пациентов, которые получают двойную комбинированную терапию даклатасвир/софосбувир или ледипасвир/софосбувир: брадикардия, возможно симптомная или даже летальная. Если применение такой комбинации нельзя избежать, необходимо осуществлять тщательный клинический мониторинг и мониторинг ЭКГ, особенно в течение первых нескольких недель двойной терапии.
Субстраты CYP3A4. Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и повышает концентрацию субстратов CYP3A4 в плазме крови, что приводит к потенциальному увеличению токсичности этих субстратов.

Циклоспорин. Увеличение сывороточных концентраций циклоспорина из-за снижения его метаболизма в печени, с риском проявления нефротоксических эффектов.

Количественное определение сывороточных концентраций циклоспорина, мониторинг функции почек и коррекция дозы циклоспорина на фоне лечения амиодароном.

Фторхинолоны, за исключением левофлоксацина и моксифлоксацина (противопоказанные комбинации). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Дилтиазем для инъекций. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады.

Если применения этой комбинации нельзя избежать, чрезвычайно важно осуществлять тщательный клинический надзор и непрерывный мониторинг ЭКГ.

Финголимод. Потенциирование индуцированных брадикардией эффектов, возможно с летальным исходом. Особенно это актуально для бета-блокаторов, которые ингибируют механизмы адренергической компенсации. После применения первой дозы препарата должно проводиться клиническое наблюдение и непрерывный мониторинг ЭКГ в течение 24 часов.

Верапамил для инъекций. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады.

Если применения этой комбинации нельзя избежать, чрезвычайно важно осуществлять тщательное клиническое наблюдение и непрерывный мониторинг ЭКГ.

Противопаразитарные препараты, которые могут индуцировать torsades de pointes (галофантрин, люмефантрин, пентамидин). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно torsades de pointes. Если возможно, следует отменить 1 или 2 препарата. Если применения этой комбинации нельзя избежать, чрезвычайно важно выполнить предварительную оценку интервала QT и осуществлять мониторинг ЭКГ.

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

Метадон. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно torsades de pointes.

Стимулирующие слабительные средства. Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии *torsades de pointes* (при этом провоцирующим фактором выступает гипокалиемия). Перед применением препарата необходимо провести коррекцию какой-либо гипокалиемии и осуществлять мониторинг ЭКГ и клинический осмотр вместе с контролем уровня электролитов.
Фидаксомицин. Повышение концентрации фидаксомицина в плазме крови.

Комбинации, которые требуют мер предосторожности при применении.

Пероральные антикоагулянты. Усиление антикоагулянтного эффекта и увеличение риска кровотечения. Частый контроль международного нормализованного отношения (МНО). Возможна корректировка дозы перорального антикоагулянта на фоне лечения амиодароном и в течение 8 дней после отмены препарата.

Бета-блокаторы, кроме соталола (противопоказана комбинация) и эсмолола (комбинация, которая требует мер предосторожности при применении). Нарушения автоматизма и проводимости (угнетение компенсаторных симпатических механизмов). ЭКГ и клинический мониторинг.

Бета-блокаторы, применяемые по поводу сердечной недостаточности (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол). Нарушения автоматизма и проводимости миокарда с риском чрезмерного замедления сердечного ритма. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно torsades de pointes. Клинический и регулярный ЭКГ-мониторинг.
Дабигатран. Увеличение плазменных концентраций дабигатрана с повышением риска геморрагических явлений. Если дабигатран применяется после проведения хирургического вмешательства, нужно проводить клиническое мониторирование и коррегирование дозы дабигатрана при необходимости, но не выше чем 150 мг/сутки.

Поскольку амиодарон имеет длительный период полувыведения, то возникновение взаимодействий может наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения лечения амиодароном.

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

Препараты наперстянки. Угнетение автоматизма (чрезмерное замедление сердечного ритма) и нарушение атриовентрикулярной проводимости.

При применении дигоксина наблюдается увеличение уровня дигоксина в крови из-за уменьшения клиренса дигоксина.

ЭКГ и клинический мониторинг, количественное определение уровня дигоксина в крови и, при необходимости, коррекция дозы дигоксина.

Дилтиазем для перорального применения. Риск развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады, особенно у пациентов пожилого возраста. ЭКГ и клинический мониторинг.

Некоторые макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно

torsades de pointes.

ЭКГ и клинический мониторинг на фоне одновременного применения этих препаратов.

Верапамил для перорального применения. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады, особенно у пациентов пожилого возраста. ЭКГ и клинический мониторинг.

Эсмолол. Нарушения сократимости, автоматизма и проводимости (угнетение компенсаторных симпатических механизмов). ЭКГ и клинический мониторинг.

Препараты, снижающие содержание калия: диуретики, снижающие содержание калия (изолированно или в комбинации), стимулирующие слабительные, амфотерицин В (при внутривенном введении), глюкокортикоиды (при системном применении), тетракозактид. Необходимо предотвращать возникновение гипокалиемии (и проводить коррекцию гипокалиемии); следует тщательно контролировать продолжительность интервала QT. В случае возникновения пароксизмальной желудочковой тахикардии torsades de pointes не следует применять антиаритмические средства (необходимо начать желудочковую кардиостимуляцию; возможно внутривенное введение препаратов магния). Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно torsades de pointes (гипокалиемия является благоприятным фактором). Необходимо устранить гипокалиемию до назначения лекарственного средства и осуществлять мониторинг ЭКГ, содержания электролитов и клинический мониторинг.

Лидокаин. Риск увеличения плазменных концентраций лидокаина, с возможными неврологическими и кардиальными побочными эффектами, в связи с угнетением амиодароном метаболизма препарата в печени. Клинический и ЭКГ-мониторинг, а также, при необходимости, количественное определение плазменных концентраций лидокаина. В случае необходимости – коррекция дозы лидокаина на фоне лечения амиодароном и после его отмены.

Орлистат. Риск уменьшения плазменных концентраций амиодарона и его активного метаболита. Клинический мониторинг и, при необходимости, мониторинг ЭКГ.

Фенитоин (путем экстраполяции – также и фосфенитоин). Увеличение плазменных концентраций фенитоина с признаками передозировки, особенно неврологическими признаками (угнетение метаболизма фенитоина в печени). Клинический мониторинг, количественное определение плазменных концентраций фенитоина и возможная корректировка дозы.

Такролимус. Увеличение концентрации такролимуса в крови путем подавления его метаболизма амиодароном. Количественное определение концентрации такролимуса в крови, мониторинг функции почек и коррекция дозы такролимуса на фоне одновременного

применения амиодарона и при его отмене.

Препараты, замедляющие сердечный ритм. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно torsades de pointes. Клинический и ЭКГ-мониторинг.

Флекаинид. Амиодарон повышает плазменные уровни флекаинида путем ингибирования цитохрома CYP2D6. Поэтому следует проводить коррекцию дозы флекаинида.

Препараты, метаболизирующиеся цитохромом P4503A4. Когда такие лекарственные средства применяют одновременно с амиодароном, ингибитором CYP3A4, это может приводить к повышению их плазменных уровней и может приводить к повышению их токсичности.

– Циклоспорин: комбинация с амиодароном может приводить к повышению уровня циклоспорина в плазме крови. Следует проводить коррекцию дозы.
– Фентанил: комбинация с амиодароном может усиливать фармакологическое действие фентанила и увеличивать риск его токсичности.
– Статины (симвастатин, аторвастатин, ловастатин): при одновременном применении амиодарона и статинов, которые метаболизируются с помощью CYP3A4, таких как симвастатин, аторвастатин и ловастатин, повышается риск возникновения мышечной токсичности (например, рабдомиолиз). При одновременном применении с амиодароном рекомендуется использовать статины, которые не метаболизируются с помощью CYP3A4.
– Другие лекарственные средства, метаболизирующиеся с помощью CYP3A4: лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.

Субстраты CYP2C9. Амиодарон увеличивает концентрации веществ, которые являются субстратами CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин, за счет угнетения ферментов цитохрома P4502C9.

Тамсулозин. Риск усиления нежелательных эффектов, обусловленных тамсулозином, вследствие угнетения его метаболизма в печени. Следует проводить клинический мониторинг и, в случае необходимости, провести коррекцию дозы тамсулозина во время лечения ингибитором фермента и после остановки его применения.

Вориконазол. Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии torsades de pointes, поскольку возможно снижение метаболизма амиодарона. Нужно осуществлять клиническое наблюдение и мониторинг ЭКГ и, в случае необходимости, провести коррекцию дозы амиодарона.

Комбинации, которые требуют особого внимания.

Пилокарпин. Риск чрезмерного замедления сердечного ритма (аддитивные эффекты препаратов, которые замедляют сердечный ритм).

Во время лечения амиодароном рекомендуется избегать применения ингибиторов CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных средств).

Особенностиприменения.

Эффекты со стороны сердца. До начала применения препарата необходимо сделать ЭКГ и определить уровень калия в сыворотке крови.

У пациентов пожилого возраста на фоне приема препарата может усиливаться замедление частоты сердечных сокращений.

Амиодарон индуцирует изменения ЭКГ. Эти изменения включают удлинение интервала QT вследствие удлиненной реполяризации с возможным появлением зубца U. Это является признаком терапевтического действия препарата, а не его токсичности.

Возникновение на фоне лечения AV-блокады II или III степени, синоатриальной блокады или бифасцикулярной блокады требует отмены препарата. Развитие AV-блокады I степени требует интенсификации наблюдения за пациентом.

Сообщалось о случаях, иногда летальных, появления новой аритмии или усиления уже существующей и леченной аритмии (см. раздел «Побочные реакции»).

Аритмогенный эффект амиодарона слабый или даже ниже такового, который наблюдается у большинства антиаритмических средств и обычно проявляется на фоне применения некоторых комбинаций лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») или в случае наличия нарушений водно-электролитного равновесия. Несмотря на то, что амиодарон может вызвать удлинение интервала QT, его способность провоцировать пароксизмальную желудочковую тахикардию *torsades de pointes* является слабой. В течение лечения рекомендуется проводить ЭКГ.

Со стороны щитовидной железы. Это лекарственное средство содержит йод, в связи с чем влияет на результаты некоторых показателей функции щитовидной железы (связывание радиоактивного йода, белково-связанного йода). Но определение показателей функции щитовидной железы (Т3, Т4, вч-ТТГ) при этом может выполняться.

Амиодарон может обусловливать нарушение функции щитовидной железы, особенно у пациентов с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе. Количественное определение содержания тиреотропного гормона (ТТГ) рекомендуется для всех пациентов перед началом применения препарата, затем – регулярно во время лечения и в течение нескольких месяцев после отмены препарата, а также в случае клинического подозрения на дисфункцию щитовидной железы (см. раздел «Побочные реакции»).

Нарушения со стороны легких. Появление одышки или сухого кашля, как изолированных, так и ассоциированных с ухудшением общего состояния, должно рассматриваться как возможный признак легочной токсичности препарата, например развития интерстициальной пневмопатии, и требует рентгенологического обследования пациента (см. раздел «Побочные реакции»). Необходимо пересмотреть целесообразность применения амиодарона, поскольку интерстициальный пневмонит обычно обратим в условиях ранней отмены амиодарона.

Нарушения со стороны печени. Регулярный мониторинг функции печени рекомендуется в начале приема препарата, далее – периодически в течение лечения амиодароном (см. раздел «Побочные реакции»). Необходимо уменьшить дозу амиодарона или отменить этот препарат, если уровни трансаминаз растут более чем в три раза по сравнению с показателями нормы. При применении амиодарона могут развиваться острые печеночные расстройства (включая тяжелую гепатоцеллюлярную недостаточность или печеночную недостаточность, иногда летальную) и хронические печеночные расстройства.

Нервно-мышечные нарушения. Амиодарон может вызывать сенсорную, моторную или смешанную периферическую нейропатию и миопатию (см. раздел «Побочные реакции»).

Нарушения со стороны органов зрения. При возникновении нечеткости зрения или снижения остроты зрения необходимо немедленно выполнить полное офтальмологическое обследование, в том числе фундоскопию. Развитие нейропатии или неврита зрительного нерва, обусловленных амиодароном, требует отмены препарата, поскольку продолжение лечения может привести к прогрессированию нарушений до слепоты (см. раздел «Побочные реакции»).

Тяжелая брадикардия. У пациентов, которые принимали амиодарон в комбинации с софосбувиром отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия для лечения гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир или ледипасвир, зафиксировано возникновение тяжелой, потенциально опасной для жизни брадикардии и тяжелых нарушений сердечной проводимости. В связи с этим одновременное применение этих лекарственных средств с амиодароном не рекомендуется.
Если одновременного применения этих лекарственных средств с амиодароном нельзя избежать, тогда следует осуществлять тщательный мониторинг пациентов в начале лечения софосбувиром отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия. Пациенты с известным высоким риском возникновения брадиаритмии должны находиться под соответствующим непрерывным мониторингом в течение минимум 48 часов после начала лечения софосбувиром.
Через длительный период полувыведения амиодарона соответствующий мониторинг должен также осуществляться у пациентов, которые прекратили принимать амиодарон в пределах нескольких месяцев перед началом лечения софосбувиром отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого антивирусного действия.
Пациенты, которые получают данные лекарственные средства для лечения гепатита С в комбинации с амиодароном, независимо от приема других препаратов, которые снижают частоту сердечных сокращений, должны быть предупреждены о симптомах, которые возникают при брадикардии и тяжелых нарушениях сердечной проводимости, и о том, что в случае их появления необходимо обратиться за неотложной медицинской помощью.

Нарушения, связанные с взаимодействием с другими лекарственными средствами. Комбинации (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») с такими препаратами как:

– бета-блокаторы, кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, которая требует мер предосторожности при применении);
– верапамил и дилтиазем

должны рассматриваться только для профилактики опасных для жизни желудочковых аритмий.

Одновременное применение амиодарона не рекомендуется с такими лекарственными средствами: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, которые снижают частоту сердечных сокращений (верапамил, дилтиазем), слабительные средства, которые могут вызвать гипокалиемию. Применение амиодарона не рекомендуется в сочетании с циклоспорином, дилтиаземом (для инъекций) и верапамилом (для инъекций), некоторыми противопаразитарными средствами (галофантрин, люмефантрин и пентамидин), некоторыми нейролептиками (амисульприд, хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол), фторхинолонами (за исключением левофлоксацина и моксифлоксацина), метадоном и финголимодом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Нарушения, связанные со вспомогательными веществами. Это лекарственное средство содержит лактозу, поэтому оно не рекомендуется для применения пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы (редкие наследственные заболевания).

Электролитные нарушения, особенно гипокалиемия. Важно учитывать ситуации, которые могут быть ассоциированными с гипокалиемией, что может способствовать проявлению проаритмических эффектов препарата.

Гипокалиемию необходимо устранить до начала применения амиодарона.

Побочные эффекты, указанные ниже, чаще всего связаны с чрезмерным применением лекарственного средства, их можно избежать или минимизировать, четко соблюдая минимальную поддерживающую дозу.

Пациентов следует предупредить о том, чтобы во время лечения они не находились на солнце и пользовались солнцезащитными средствами.

Безопасность и эффективность применения амиодарона детям не оценивались в контролируемых клинических исследованиях.

Из-за возможного увеличения порога дефибрилляции и/или стимуляции имплантированными сердечными дефибрилляторами или искусственными водителями ритма необходимо проверять этот порог до лечения амиодароном и несколько раз после начала его применения, а также каждый раз при коррекции дозы препарата.

Анестезия. Анестезиолога следует предупредить перед операцией о том, что пациент принимает амиодарон.

Длительное применение амиодарона может повышать гемодинамический риск, связанный с общей или местной анестезией, и риск возникновения побочных эффектов, особенно таких, как брадикардия, артериальная гипотензия, уменьшение сердечного выброса и нарушение сердечной проводимости. Кроме того, у пациентов, получавших амиодарон в раннем послеоперационном периоде, наблюдалось несколько случаев острого респираторного дистресс-синдрома. В связи с этим рекомендуется осуществлять тщательное наблюдение за такими пациентами во время искусственной вентиляции легких (см. раздел «Побочные реакции»).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.
В исследованиях на животных не было обнаружено никаких тератогенных эффектов, поэтому не ожидается эффектов мальформации у людей. На сегодняшний день вещества, которые вызывают возникновение недостатков развития у людей, оказались тератогенными у животных во время хорошо проведенных исследований у двух видов.
Соответствующих клинических данных недостаточно для оценки возможных тератогенных или фетотоксических эффектов амиодарона при его введении в лечебных дозах в I триместре беременности.
Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод с 14-ой недели, не ожидается никакого влияния на эмбриональную щитовидную железу, если препарат применяли до этого времени.
Излишнее количество йода, которое поступает в организм при применении данного лекарственного средства, в период приема препарата может привести к возникновению гипотиреоза у плода или даже к развитию клинической картины гипотиреоза плода (развитие зоба).

Учитывая влияние на щитовидную железу плода, амиодарон противопоказан в период беременности, кроме случаев, когда польза превышает риск.

Период кормления грудью.
Амиодарон и его метаболиты вместе с йодом проникают в грудное молоко в большем количестве, чем он имеется в плазме матери. Учитывая риск развития гипотиреоза у младенца, кормление грудью противопоказано в период лечения амиодароном.

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

Следует учитывать возможность развития побочных реакций со стороны нервной системы и органов зрения.

Способ применения и дозы.

Начало лечения. Обычная рекомендованная доза для взрослых составляет 200 мг 3 раза в сутки в течение 8-10 дней.

В некоторых случаях в начале лечения используют более высокие дозы (4-5 таблеток в сутки), но всегда – в течение короткого времени и под электрокардиографическим контролем.

Поддерживающее лечение. Следует применять минимально эффективную дозу. В зависимости от реакции больного на применение препарата поддерживающая доза для взрослых может составлять от ½ таблетки в сутки (1 таблетка каждые два дня) до 2 таблеток в сутки.

Дети. Препарат не применяют детям.

Передозировка.

Информация о передозировке амиодарона ограничена. Сообщали о единичных случаях возникновения синусовой брадикардии, желудочковой аритмии, в частности желудочковой тахикардии torsades de pointes, и поражения печени. Лечение должно быть симптоматическим. Учитывая фармакокинетический профиль препарата, рекомендуется контролировать состояние пациента в течение длительного периода, особенно деятельность сердца.

Амиодарон и его метаболиты не выводятся с помощью диализа.

Побочные реакции.

Со стороны органов зрения.

Микроотложения в роговице, почти у всех взрослых лиц, обычно в пределах участка под зрачком, которые не требуют отмены амиодарона. В исключительных случаях они ассоциированы с цветными гало в ослепительном свете или с затуманиванием зрения. Микродепозиты в роговице представляют собой сложные липидные отложения и всегда являются полностью обратимыми после отмены препарата.

Нейропатия зрительного нерва (неврит зрительного нерва), которая может прогрессировать до полной слепоты, а также, по результатам осмотра глазного дна, может быть с отеком соска зрительного нерва, который может прогрессировать до более или менее серьезного снижения остроты зрения. Причинно-наследственная связь этого побочного явления с приемом амиодарона на сегодняшний день не установлена. Однако в случае отсутствия других очевидных причин развития этого побочного явления рекомендовано отменить амиодарон.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Фотосенсибилизация. Рекомендуется избегать воздействия солнечного излучения (и ультрафиолетового излучения в целом) во время лечения препаратом.

Пигментации кожи синюшного или синюшно-серого цвета, которые возникают на фоне длительного приема высоких суточных доз препарата и медленно исчезают после отмены препарата (в течение 10-24 месяцев).

Эритема на фоне лучевой терапии. Кожные высыпания, обычно неспецифичные. Эксфолиативный дерматит, хотя причинно-наследственная связь этого побочного явления с приемом препарата на сегодняшний день четко не установлена. Алопеция. Крапивница.

Со стороны щитовидной железы.

Эндокринные расстройства. Некоторое несоответствие уровня тиреоидных гормонов (повышение уровня Т4 при нормальном или несколько сниженном уровне Т3) при отсутствии клинических признаков дисфункции щитовидной железы не требует прекращения лечения.

Гипотиреоз обуславливает типичные симптомы: увеличение массы тела, непереносимость холода, апатия, сонливость. Значительное повышение уровня ТТГ подтверждает этот диагноз. Эутиреоз обычно достигается в течение 1-3 месяцев после прекращения приема препарата. Отмена препарата не обязательна: в случае, когда применение амиодарона имеет обоснованные показания, лечение этим препаратом может продолжаться в комбинации с заместительной гормональной терапией гормонами щитовидной железы с применением левотироксина. Дозы левотироксина могут быть откорректированы в зависимости от уровней ТТГ.

Гипертиреоз диагностировать труднее, поскольку симптоматика менее выражена (небольшое беспричинное снижение массы тела, недостаточная эффективность антиангинальных и/или противоаритмических лекарственных средств); у пациентов пожилого возраста наблюдаются психические симптомы, даже тиреотоксикоз.

Значительное снижение уровней высокочувствительного ТТГ подтверждает этот диагноз. В таком случае необходимо обязательно отменить амиодарон, чего обычно достаточно для наступления клинической нормализации в течение 3-4 недель. Поскольку серьезные случаи этого побочного явления могут быть летальными, необходимо немедленно начать надлежащую терапию.

В случае, когда причиной проблем является тиреотоксикоз (как непосредственно, так и через его влияние на уязвимое равновесие миокарда), вариабельность эффективности синтетических антитиреоидных препаратов обуславливает необходимость рекомендовать прием высоких доз кортикостероидов (1 мг/кг) в течение достаточно длительного времени (3 месяца).

Сообщали о случаях гипертиреоза в течение нескольких месяцев после отмены амиодарона. Очень редкие случаи синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ), особенно если препарат применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать гипонатриемию. Также см. «Результаты исследований».

Со стороны дыхательной системы.

Наблюдались случаи возникновения диффузной интерстициальной или альвеолярной пневмопатии и облитерирующего бронхиолита с пневмонией, иногда с летальным исходом. Появление одышки при физической нагрузке или сухого кашля, как изолированных, так и ассоциированных с ухудшением общего состояния здоровья (повышенная утомляемость, снижение массы тела и небольшое повышение температуры тела), требует рентгенологического обследования и, при необходимости, отмены препарата, поскольку эти заболевания легких могут приводить к легочному фиброзу.

Ранняя отмена амиодарона, вместе с назначением терапии кортикостероидами или без нее, приводит к постепенному исчезновению симптоматики. Клинические признаки обычно исчезают в течение 3-4 недель; улучшение рентгенологической картины и легочной функции происходит медленнее (в течение нескольких месяцев).

Сообщали о нескольких случаях развития плеврита, обычно ассоциируемого с интерстициальной пневмопатией.

Бронхоспазм у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой. Острый респираторный дистресс-синдром, в отдельных случаях – с летальным исходом, иногда в раннем послеоперационном периоде после хирургического вмешательства (подозревалось возможное взаимодействие с высокими дозами кислорода) (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщалось о случаях легочного кровотечения, которые в некоторых случаях могут проявляться кровохарканьем. Эти легочные побочные эффекты часто ассоциированы с пневмопатией, индуцированной амиодароном.

Со стороны центральной нервной системы.

Тремор или другая экстрапирамидная симптоматика. Нарушения сна, в том числе ночные кошмары. Сенсорная, моторная или смешанная периферическая нейропатия.

Миопатия. Сенсорная, моторная или смешанная периферическая нейропатия и миопатия могут развиться через несколько месяцев лечения, но иногда – через несколько лет. Эти побочные явления, как правило, обратимы после отмены препарата. Однако выздоровление может быть неполным, очень медленным и наблюдаться лишь через несколько месяцев после прекращения приема препарата.

Мозжечковая атаксия. Доброкачественная внутричерепная гипертензия, головная боль. При возникновении единичных головных болей необходимо выполнить обследование для определения их возможной причины.

Со стороны гепатобилиарной системы.

Сообщалось о случаях поражения печени. Эти случаи диагностировались по повышенным уровням трансаминаз в сыворотке крови. Сообщали о следующих побочных явлениях.

Обычно умеренное и изолированное повышение уровня трансаминаз (в 1,5-3 раза выше нормы), которое исчезало после уменьшения дозы препарата или даже спонтанно.

Острое поражение печени с повышением уровня трансаминаз в крови и/или желтухой, включая печеночную недостаточность, иногда летальное, которое требует отмены препарата.

Хроническое поражение печени, которое требует длительного лечения. Гистологические изменения соответствуют картине псевдоалкогольного гепатита или цирроза печени. Поскольку клинические и лабораторные признаки не четко выражены (вариабельная гепатомегалия, повышение уровней трансаминаз в 1,5-5 раз выше нормы), показан регулярный мониторинг функции печени. В случае повышения уровня трансаминаз в крови, даже

умеренного, возникающего после приема препарата в течение более 6 месяцев, следует заподозрить развитие хронического поражения печени. Эти клинические и биологические изменения обычно исчезают после отмены препарата. Зарегистрированы несколько случаев необратимых последствий.

Кардиальные нарушения.

Брадикардия, обычно умеренная и дозозависимая.

Нарушения проводимости миокарда (синоатриальная блокада, AV-блокада разной степени).

Выраженная брадикардия и, в исключительных случаях, отказ синусового узла, о которых сообщалось в нескольких случаях (на фоне дисфункции синусового узла, у пациентов пожилого возраста). Возникновение или усиление существующей аритмии, которая иногда сопровождается остановкой сердца.

Пароксизмальная желудочковая тахикардия torsade de pointes.

Со стороны пищеварительного тракта.

Незначительные расстройства пищеварения (тошнота, рвота, дисгевзия), которые обычно возникают в начале лечения препаратом и исчезают после уменьшения его дозы. Панкреатит, острый панкреатит.

Влияние на репродуктивную систему и молочные железы.

Эпидидимит. Причинно-наследственная связь этого побочного явления с приемом этого лекарственного средства на сегодняшний день четко не установлена. Импотенция.

Со стороны сосудистой системы.

Васкулит.

Результаты исследований.

Редкие случаи гипонатриемии могут свидетельствовать о развитии СНСАГ.

Поражение почек с умеренным повышением уровня креатинина.

Со стороны системы крови и лимфатической системы.

Гемолитическая и апластическая анемия, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы.

Сообщалось о случаях ангионевротического отека и/или крапивницы.

Общие расстройства. Зафиксировано случаи гранулемы, главным образом гранулемы костного мозга.

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.
Частное акционерное общество «Лекхим-Харьков».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 61115, Харьковская обл., город Харьков, улица Северина Потоцкого, дом 36.