

From:

To:

Date: 4/3/2022 11:19:30 PM

Subject:

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, циталопрям, есциталопрям, спіраміцин (внутрішньовенно), вінкамін (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики (детально в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
 - талапревір;
 - 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 іотропну 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 дезетиламіодарон 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 CYP3A4 (наприклад, грейпфрутового соку та деяких лікарських засобів).

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).

Лікарські засоби, що можуть спричинити пролонгацію інтервалу QT або підвищувати ризик розвитку поліморфної пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «niruet» («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 (CІЗЗС), 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.

Теларевір. 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 НVС (вірус гепатита С) (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 CYP3A4.

Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та може підвищувати концентрації субстратів CYP3A4 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 моніторувати 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 неминуха, 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 AV-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 плазмові 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 препарати, що метаболізуються CYP3A4:* такролімус (ризик нефротоксичності), сиролімус (підвищення токсичності сиролімусу), силденафіл (ризик посилення його побічних ефектів), триазолам, мідазолам (ризик розвитку психомоторних ефектів), дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин; необхідна корекція дози.

- *Лідокаїн.* 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 плазмові 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 АВ-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади лікування препаратом необхідно припинити. Розвиток АВ-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, левомепромазин, 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 отримувач/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.
- Нейтропенія, агранулоцитоз.

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 (синоатріальна 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 fT_4 , незначне зниження/норма рівня fT_3 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-тироксином, 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 анти tireoїдних 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), показане 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 розвинутися 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 ізолюваного головного болю вимагає обстеження для визначення його можливої причини;
- синдром паркінсонізму, паросмія.

Розлади психіки.

- Зниження лібідо.
- Стан сплутаності свідомості/марення, галюцинації.

Репродуктивна система.

- Епідидиміти, орхіти (причинно-наслідковий зв'язок з прийомом аміодарону на даний час чітко не встановлений), 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 ізолювано, 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; ексfolіативний 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.