

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

АМІОДАРОН

(AMIODARONE)

Склад:

діюча речовина: 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.

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Аміодарон.

Код АТС C01B D01.

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.

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

Комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу *torsade de pointes*:

- протиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- протиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід);
- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), еритроміцин (внутрішньовенно), мізоластин, вінкамін (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 використовуються більш високі дози (4 таблетки 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 ½таблетки на добу (1 таблетка кожні два дні) до 2 таблеток на добу.

Побічні реакції.

З боку органів зору.

Мікрівідкладення 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 на сьогоднішній день 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 в 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 висипи, зазвичай неспецифічні. Екзfolіативний 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.

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 тиреотропного гормону (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, як правило, достатньо для настання клінічної нормалізації протягом 3-4 тижнів. Оскільки серйозні випадки цього побічного явища можуть бути летальними, необхідно невідкладно розпочати належну терапію.

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

Повідомлялося про випадки гіпертиреозу впродовж кількох місяців після відміни аміодарону.

Дуже рідкісні випадки СНСАГ (синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону), 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 інтерстиційною пневмопатією.

Бронхоспазм у пацієнтів з гострою дихальною недостатністю, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою. Гострий респіраторний дистрес-синдром, в окремих випадках – з 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 кошмари. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія.

Міопатія. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія та міопатія можуть розвинутиися через кілька місяців лікування, але іноді вони виникають через кілька років. Ці побічні явища, як правило, 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. Повідомлялося 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 в крові та/або з 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 більш норми), показано регулярний моніторинг функції печінки. У випадку підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після прийому препарату протягом більш 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 (синаотріальна блокада, *N*-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 *orsade de pointes*.

З боку травного тракту.

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

Вплив на репродуктивну систему та молочні залози.

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

З боку судинної системи.

Васкуліт.

Результати досліджень.

Рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток СНСАГ.

Ураження нирок з помірним підвищенням рівнів креатиніну.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Гемолітична та апластична анемії, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку.

Передозування.

Інформація щодо передозування аміодарону обмежена. Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення синусової брадикардії, шлуночкової аритмії, зокрема шлуночкової тахікардії *torsades de pointes*, і ураження печінки. Лікування має 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Годування груддю. Аміодарон проникає у грудне молоко у значних кількостях, тому годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Діти.

Препарат не застосовують дітям.

Особливості застосування.

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 індуковані кордароном 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 лікарськими засобами та інші види взаємодій») або у разі наявності порушень електролітної рівноваги. Незважаючи на те, що аміодарон може викликати подовження інтервалу QT, його здатність провокувати пароксизмальну шлуночкову тахікардію *torsades de pointes* є слабкою. 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 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 з погіршенням загального стану, має 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 інтерстиційний пневмоніт, як правило, є оборотним за умов ранньої відміни аміодарону.

Порушення з боку печінки. Регулярний моніторинг функції печінки рекомендовано 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 як у три рази порівняно з показниками норми. При застосуванні аміодарону можуть розвиватися гострі печінкові розлади (включно з тяжкою гепатоцелюлярною недостатністю або печінковою недостатністю, іноді летальною) та хронічні печінкові розлади.

Нервово-м'язові 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 неврити зорового нерва, обумовлених аміодароном, вимагає відміни препарату, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоты (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення, пов'язані із взаємодіями 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

мають 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 рекомендоване 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) та метадоном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення, пов'язані із 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 із надмірним вживанням лікарського засобу, їх можна уникнути або мінімізувати точним дотриманням 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 порогу 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 з 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, спостерігалось кілька випадків гострого респіраторного дистрес-синдрому. У зв'язку з цим рекомендовано здійснювати пильний нагляд за такими пацієнтами під час штучної вентиляції легень (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Будь-яких даних щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами немає. Однак при розвитку таких побічних явищ, як розлад функції зору або порушення з боку центральної нервової системи, рекомендовано утриматися від таких видів діяльності.

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* (таких як 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 мають 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 подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть обумовлювати розвиток *torsades de pointes*, зокрема, належать протиаритмічні препарати Ia і III класів та деякі нейролептики. Для 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) лише не рекомендовані до застосування разом із 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, зокрема, стосується протиаритмічних препаратів Ia класу, бета-блокаторів, деяких протиаритмічних препаратів III класу, деяких блокаторів кальцієвих каналів, препаратів наперстянки, пілокарпіну та антихолінергічних препаратів.

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

- протиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- протиаритмічні засоби III класу (дофетилід, ібутилід, соталол);
- інші лікарські засоби, такі як: сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), еритроміцин (внутрішньовенно), мізоластин, вінкаміцин (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен.

Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.

Нерекомендовані комбінації.

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

Кількісне визначення сироваткових концентрацій циклоспорину, моніторинг ниркової функції та коригування дози циклоспорину на тлі лікування аміодароном.

Фторхінолони. Упродовж лікування аміодароном потрібно уникати застосування фторхінолонів.

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.

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, 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*.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

Пероральні антикоагулянти. Посилення антикоагулянтного ефекту та збільшення ризику кровотечі.

Частіший контроль міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС). 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 з приводу серцевої недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небіволол). Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірного

сповільнення серцевого ритму. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*. Клінічний та регулярний ЕКГ-моніторинг.

Дабігатран. Збільшення плазматичних концентрацій дабігатрану з підвищенням ризику геморагічних явищ.

Клінічний моніторинг та коригування дози дабігатрану у разі 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 з 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 рівнів 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 (ізолювано 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.

Симвастатин. Збільшення ризику виникнення побічних ефектів (концентрацієзалежне), таких як рабдоміоліз (пригнічення метаболізму симвастатину у печінці). Враховуючи цей тип взаємодії, не слід перевищувати дозу симвастатину 20 мг на добу або застосовувати інший статин.

Такролімус. Збільшення концентрацій такролімусу у крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Кількісне визначення концентрацій 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. Амідарон 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 амідароном, інгібітором CYP3A4, це може призводити до підвищення їх плазмових рівнів та може призводити до підвищення їхньої токсичності.

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

□ Фентаніл: комбінація з амідароном може підсилювати фармакологічну дію фентанілу та збільшувати ризик його токсичності.

□ Статини: при одночасному застосуванні амідарону та статинів, які метаболізуються за допомогою CYP3A4, таких як симвастатин, аторвастатин та ловастатин, підвищується ризик виникнення м'язової токсичності. При одночасному застосуванні з амідароном 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. Амідарон збільшує концентрації речовин, які є субстратами CYP2C9, таких як варфарин або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P4502C9.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антиаритмічні властивості.

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

Сприяє брадикардичний ефект в результаті зниження автоматизму синусового вузла. Така дія не є антагоністичною щодо атропіну.

Має 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.

Було проведено мета-аналіз 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.

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

Однак до інтерпретації цих результатів слід підходити обережно, беручи до уваги неоднорідність досліджень, результати яких увійшли до мета-аналізу (неоднорідність переважно стосується відібраної популяції хворих, тривалості спостереження, методики проведення та оцінки результатів досліджень). Відсоток хворих, які припинили лікування, був значно вищим у групі, що отримувала аміодарон (41 %), ніж у групі, що отримувала плацебо (27 %).

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

Інтерстиціальна пневмопатія спостерігалася в 1,6 % пацієнтів, які приймали аміодарон, і у 0,5 % пацієнтів у групі, що приймала 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 1 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 порушенням функції нирок.

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

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°C.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Лекхім-Харків».

Місцезнаходження. Україна, 61115, м. Харків, вул. 17-го Партз'їзду, 36.