

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

АРИТМІЛ (ARYTMIL)

Склад:

діюча речовина: аміодарону гідрохлорид;

1 таблетка містить 200 мг аміодарону гідрохлориду (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 3 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 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 I 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), еритроміцин (внутрішньовенно), мізоластин, моксифлоксацин, спіраміцин

(внутрішньовенно), вінкамін (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики (детально в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У зв'язку з тривалим періодом напіввиведення аміодарону можливість взаємодіє не тільки при супутній терапії з іншими лікарськими засобами в процесі лікування, але і протягом кількох місяців після відміни аміодарону.

Аміодарон є інгібітором CYP3A, тому препарати або речовини, які є субстратами, інгібіторами, індукторами CYP3A, можуть мати взаємодії з аміодароном. Це особливо важливо для препаратів, застосування яких пов'язане з ризиком розвитку серйозних токсичних ефектів, таких як, наприклад, *інші антиаритмічні засоби*.

Найбільш значущими є взаємодії аміодарону з пероральними антикоагулянтами, дигоксином, фенітоїном, препаратами, які подовжують інтервал QT.

Антиаритмічні препарати.

Збільшується міокардіальна депресія при сумісному застосуванні кількох антиаритмічних препаратів.

Пероральні антикоагулянти.

Аміодарон підвищує плазмові концентрації пероральних антикоагулянтів (у т.ч. варфарину) за рахунок інгібування CYP2C9. Посилення ефекту пероральних антикоагулянтів з підвищенням ризику кровотечі диктує необхідність більш частого контролю рівня протромбіну в крові та корекції доз антикоагулянтів у період лікування аміодароном і ще протягом 8 днів після відміни препарату.

Фенітоїн (фосфенітоїн).

Можливе збільшення плазмового рівня фенітоїну (за рахунок інгібування CYP2C9) із розвитком симптомів передозування (зокрема, неврологічного характеру). Необхідний клінічний моніторинг і зниження дози фенітоїну при появі ознак передозування; при можливості – визначення рівня фенітоїну в плазмі крові.

Серцеві глікозиди (препарати наперстянки).

Можливі порушення автоматизму (виражена брадикардія) та атріовентрикулярної провідності (синергізм дії); можливе збільшення концентрації дигоксину в плазмі крові (через зниження його кліренсу) та підвищення ризику токсичності дигоксину.

Необхідний клінічний, електрокардіографічний та лабораторний контроль (при можливості визначення рівня дигоксину в плазмі крові) для раннього виявлення ознак глікозидної інтоксикації; може виникнути необхідність зниження дози дигоксину вдвічі.

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

Проте метадон і деякі протипаразитарні препарати (галофантрин, люмефантрин, пентамідин) є винятком із цього правила та лише не рекомендовані до застосування разом із іншими засобами, що сприяють виникненню шлуночкової тахікардії типу «torsade de pointes».

Комбінована терапія з наступними препаратами у зв'язку з пролонгацією інтервалу QT та підвищенням ризику розвитку поліморфної пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «niruem» («torsade de pointes») протипоказана

- Антиаритмічні препарати класу IA, наприклад, хінідин, гідрохінідин, прокаїнамід, дизопірамід;
- антиаритмічні препарати класу III, наприклад, дофетилід, ібутилід, соталол, бретилій;
- інші препарати, які не мають антиаритмічної активності, включаючи макролідні антибіотики (еритроміцин для внутрішньовенного введення, спіраміцин), ко-тримоксазол для парентерального введення, вінкамін (внутрішньовенно), цизаприд, бепридил, сполуки миш'яку, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно)
- деякі антипсихотичні засоби (хлорпромазин, ціамемазин, левопромазин, тіоридазин, трифлуоперазин, амисульприд, сульпірид, тіаприд, вераліприд, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сультоприд, тразодон, зуклопентиксол)
- препарати літію і трициклічні антидепресанти, наприклад, докsepін, мапротилін, амітриптилін;
- деякі антигістамінні препарати, наприклад, лоратадин, терфенадин, астемізол, мізоластин;
- протималярійні препарати, наприклад, хінін, мефлохін, хлорохін;
- моксифлоксацин, спарфлоксацин, тореміфен.

Фторхінолони

Повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT з/без розвитку «torsade de pointes» при прийомі аміодарону з фторхінолонами. Одночасного застосування аміодарону з фторхінолонами слід уникати (комбінація з моксифлоксацином, спарфлоксацином, протипоказана, див. вище). Якщо така комбінація неминуча, необхідний ретельний попередній контроль інтервалу QT і постійний ЕКГ-контроль.

Комбінована терапія з наступними препаратами не рекомендується

- Бета-адреноблокатори, крім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація потребує застережень при застосуванні), та деякі інгібітори кальцієвих каналів, що знижують ЧСС (дилтіазем, верапаміл): можливе потенціювання негативних хронотропних ефектів та уповільнення провідності з розвитком вираженої брадикардії, AV-блокади, збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо «torsade de pointes». Якщо така комбінація неминуча, необхідний ретельний попередній контроль інтервалу QT і постійний ЕКГ-контроль у процесі лікування;
- стимулюючі проносні, які можуть призвести до гіпокаліємії, збільшуючи тим самим ризик «torsade de pointes»; слід застосовувати інші види проносних;
- інгібітори ВІЛ-протеази: аміодарон метаболізується із ферментами цитохрому P450 CYP3A4 і CYP2C8, тому можливі взаємодії з інгібіторами цих ферментів, зокрема з інгібіторами CYP3A4, такими як інгібітори ВІЛ-протеази. Комбінація може призвести до гальмування метаболізму аміодарону, збільшення його концентрації та підвищення ризику серйозних побічних ефектів (наприклад, аритмії). Такої комбінації слід уникати. Якщо така комбінація необхідна, стан пацієнта слід ретельно контролювати;
- метадон: підвищений ризик шлуночкових аритмій, зокрема типу «torsade de pointes». Необхідний контроль ЕКГ та клінічний контроль.

Комбінована терапія з наступними препаратами потребує застережних заходів

- Інші лікарські засоби, які можуть спричинити гіпокаліємію тим самим підвищити ризик пароксизмальної тахікардії типу «torsade de pointes»:
 - діуретики, ізольовано або в комбінації;
 - системні глюкокортикоїди та мінералокортикоїди, тетракозактид;
 - амфотерицин В (внутрішньовенно).

Слід запобігати виникненню гіпокаліємії та за необхідністю коригувати її, контролювати рівень електролітів у крові, інтервал QT та появу хвиль U на ЕКГ. Припустимо збільшення інтервалу QT до 450 мс або не більше ніж на 25 % від початкової величини.

У випадку виникнення пароксизмальної тахікардії типу *torsade de pointes* не слід застосовувати антиаритмічні препарати, а слід проводити шлуночкову кардіостимуляцію, спрямовану на зниження частоти серцевих скорочень, можливе внутрішньовенне введення препаратів магнію.

□ *Загальна анестезія або високі дози кисневої терапії*

- Описані випадки тяжких ускладнень у пацієнтів при проведенні загальної анестезії: брадикардія, яка не коригується атропіном, артеріальна гіпотензія, порушення провідності, зниження серцевого викиду;

- рідкі випадки тяжких респіраторних ускладнень, іноді з летальним наслідком (гострий респіраторний дистрес-синдром дорослих), спостерігалися зазвичай у ранній післяопераційний період, можливо, через взаємодію з високою концентрацією кисню під час примусової вентиляції.

□ *Есмолол*

Можливе порушення автоматизму, провідності та скорочувальної властивості серця внаслідок пригнічення симпатичних компенсаторних механізмів. Необхідний клінічний та електрокардіографічний контроль стану пацієнта.

□ *Інші препарати, які спричиняють брадикардію*

Крім зазначених вище бета-блокаторів, крім соталолу (протипоказана комбінація), блокаторів кальцієвих каналів, серцевих глікозидів, аміодарон взаємодіє з клонідином, гуанфацином, інгібіторами холінергези (донепезил, галантамін, ривастигмін, такрин, амбемоній, піридостигмін, неостигмін), пілокарпіном з підвищенням ризику розвитку надмірної брадикардії (адитивні ефекти), шлуночкових порушень ритму, особливо пароксизмальної тахікардії типу *torsade de pointes*. Рекомендується клінічний та електрокардіографічний контроль стану пацієнта.

□ *Субстрати Р-глікопротеїну, в т.ч. дабігатран*: оскільки аміодарон є інгібітором Р-глікопротеїну, при одночасному застосуванні можливе збільшення концентрації субстратів Р-глікопротеїну в крові та ризику їх побічних реакцій. З підвищенням концентрації дабігатрану в плазмі крові зростає ризик кровотеч, тому необхідний клінічний моніторинг та коригування дози дабігатрану (не вище 150 мг/добу).

□ *Препарати, які метаболізуються системою цитохрому P450 3A4*

Можливе підвищення концентрації цих препаратів у плазмі крові через пригнічення їх метаболізму в печінці і, як наслідок, можливе посилення їх фармакодинамічних ефектів та/або токсичності, що може вимагати зниження їх доз:

- *циклоспорин*: можливе підвищення рівня циклоспорину в плазмі крові в 2 рази; необхідна корекція дози для підтримання терапевтичної концентрації препарату в плазмі крові;

- *фентаніл*: аміодарон може потенціювати ефекти фентанілу, збільшуючи тим самим ризик його токсичності;

- *теофілін*: підвищення концентрації теофіліну в крові з підвищенням ризику розвитку його побічних реакцій;

- *бупівакаїн, левобупівакаїн, прилокаїн, ропівакаїн, лідокаїн*. специфічні дослідження взаємодії місцевих анестетиків із антиаритмічними препаратами класу III (наприклад, аміодароном) не проводилися, але рекомендується дотримуватися обережності при такій комбінації – слід ретельно контролювати стан пацієнта, ЕКГ, оскільки підвищується ризик міокардіальної депресії;

- *макроліди (наприклад, кларитроміцин, азитроміцин, рокситроміцин)*: така комбінація повинна ґрунтуватися на ретельній оцінці потенційних ризиків та користі для кожного пацієнта через підвищений ризик розвитку шлуночкової аритмії, зокрема шлуночкової тахікардії типу «*torsade de pointes*»; необхідний контроль ЕКГ та клінічний моніторинг пацієнта протягом одночасного застосування цих препаратів;

- *орлістат*: можливе зниження рівня аміодарону та його активних метаболітів у плазмі крові. Необхідний клінічний контроль, контроль ЕКГ; може виникнути необхідність корекції дози аміодарону;

- *статиני, які метаболізуються за допомогою CYP3A4 (у т.ч. симвастатин, аторвастатин, ловастатин)*: дозозалежне підвищення ризику рабдоміолізу. У разі застосування симвастатину доза його не має перевищувати 20 мг на добу. Якщо при застосуванні препарату в такій дозі не вдається досягти терапевтичного ефекту, необхідно призначити інший статин, який не взаємодіє з аміодароном;

- *інші препарати, які метаболізуються CYP3A4*: такролімус (ризик нефротоксичності), силденафіл (ризик посилення його побічних ефектів), триазолам, мідазолам (ризик розвитку психомоторних ефектів), дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин; необхідна корекція дози.

- *Антагоністи H₂-гістамінових рецепторів (циметидин), азольні противіробкові препарати (кетоназол, ітраконазол), телітроміцин* інгібують СYP3A і можуть збільшувати рівні аміодарону в крові, підвищуючи ризик вентрикулярних аритмій.
- *Клопідогрель*: оскільки клопідогрель метаболізується СYP3A4 у печінці до своєї активної форми, супутнє застосування аміодарону може призвести до неефективності гальмування агрегації тромбоцитів.
- *Грейпфрутовий сік* інгібує цитохром P450 3A4, що може призвести до підвищення концентрації аміодарону в плазмі крові. Слід уникати його вживання під час лікування аміодароном.
- *Флекаїнід*: можливе збільшення рівня флекаїніду у плазмі крові внаслідок інгібіції аміодароном цитохрому СYP 2D6; необхідна корекція дози.
- *Взаємодія з іншими субстратами ізоферментів цитохрому P450*: у дослідженнях *in vitro* показано, що аміодарон також є інгібітором СYP 1A2, СYP 2C19 і СYP 2D6 через його основний метаболіт. Аміодарон може збільшувати концентрації в плазмі крові препаратів, метаболізм яких залежить від СYP 1A2, СYP 2C19 і СYP 2D6, наприклад, декстрометорфан, метопролол.

Особливості застосування.

Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазною недостатністю, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат через вміст в ньому лактози. Аміодарон може спричинити серйозні побічні реакції з боку органів зору, серця, легенів, печінки, щитовидної залози, шкіри, периферичної нервової системи. Оскільки виникнення цих реакцій може бути відстрочено в часі, стан пацієнтів при тривалому лікуванні слід ретельно контролювати. Враховуючи, що небажані прояви є дозозалежними, при підтримуючій терапії слід застосовувати мінімальні ефективні дози.

Серцеві ефекти та порушення електролітного балансу

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують серцеві глікозиди, через ризик розвитку тяжкої брадикардії, тяжких порушень провідності з можливим виникненням ідіовентрикулярного ритму, особливо при застосуванні високих доз. При виникненні таких станів лікування препаратом слід припинити, можливе застосування бета-адреноміметиків або глюкагону, за необхідності – кардіостимуляція. Враховуючи тривалий період напіввиведення аміодарону, при тяжкій брадикардії доцільно розглянути можливість підключення штучного водія ритму. Застосування таблетованої форми аміодарону не протипоказано при латентній чи маніфестуючій серцевій недостатності, проте слід проявляти обережність, оскільки існуюча серцева недостатність може посилитися. В таких випадках Аритміл слід застосовувати в комплексі з відповідними препаратами.

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 не є проявом токсичності препарату.

У пацієнтів літнього віку можливе значне зменшення частоти серцевих скорочень. Лікування препаратом необхідно припинити в разі виникнення AV-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади.

Аміодарон має низький проаритмічний ефект, який проявляється в основному при застосуванні з препаратами, що подовжують період реполяризації шлуночків або при порушеннях електролітного балансу (особливо при гіпокаліємії). Повідомлялося про випадки виникнення нової або загострення існуючої аритмії при лікуванні аміодароном, іноді з летальним наслідком; важливо брати до уваги ситуації, що можуть асоціюватися з гіпокаліємією. Незважаючи на те, що аміодарон може спричинити подовження інтервалу QT, його здатність провокувати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes» незначна.

Перед початком лікування кожному пацієнту необхідно провести ЕКГ, визначити рівень калію в плазмі крові. 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.

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 проводити регулярні тести для забезпечення належного функціонування пристрою після початку лікування препаратом або зміни дозування.

Ендокринні ефекти

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. Тому слід проводити ретельну клінічну і лабораторну оцінку функції щитовидної залози до початку лікування, під час лікування (кожні 6 місяців) та протягом кількох місяців після завершення лікування, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам з історією вузлових утворень, зоба або інших дисфункцій щитовидної залози.

При підозрі на дисфункцію щитовидної залози слід проводити вимір рівня ТТГ у сироватці крові.

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, однак інтерпретація результатів функціональних тестів щитовидної залози (рівень гормонів T_3 , fT_4 , ТТГ) залишається можливою. Аміодарон інгібує у периферичних тканинах перетворення тироксину (T_4) в трийодтиронін (T_3) і може призвести до ізольованих біохімічних змін (збільшення рівня fT_4 , незначне зниження/норма рівня fT_3 в сироватці крові) у клінічно еутиреоїдних пацієнтів. У таких випадках немає причин припиняти лікування аміодароном, якщо немає ніяких клінічних або подальших лабораторних (ТТГ) свідочств захворювання щитовидної залози.

Гіпотиреоз слід запідозрити при наявності наступних клінічних ознак: збільшення ваги, непереносимість холоду, зниження активності, надмірна брадикардія. Діагноз підтверджується збільшенням в сироватці крові рівня ТТГ, проведенням функціональної проби [тиреотропін-рилізінг гормоном]. Рівні T_3 і T_4 можуть бути низькими.

Еутиреоїдний стан, як правило, відновлюється через 1-3 місяці після припинення лікування аміодароном. У ситуаціях, що загрожують життю, при виникненні *гіпотиреозу* лікування аміодароном може бути продовжено у поєднанні з левотироксином, дози якого коригуються відповідно до рівнів гормонів щитовидної залози.

Гіпертиреоз може виникнути в ході лікування аміодароном або через кілька місяців після його припинення. Про появу клінічних ознак, таких як безпричинна втрата ваги, астенія, занепокоєння, збільшення частоти серцевих скорочень, розвиток аритмії, стенокардії, серцевої недостатності, слід негайно повідомити лікаря. Також можлива недостатня ефективність антиангінальних та/або антиаритмічних лікарських засобів у пацієнтів літнього віку – розвиток психічних симптомів, навіть тиреотоксикозу. Діагноз підтверджується значним зниженням рівня ТТГ, підвищенням T_3 в сироватці крові та зниженою продукцією ТТГ при проведенні функціональної проби з [тиреотропін-рилізінг гормоном]. Підвищення рівня зворотного T_3 в сироватці крові також можливе. У випадках підтвердженого *гіпертиреозу* терапію аміодароном слід обов'язково припинити. Клінічне одужання зазвичай відбувається протягом кількох місяців та передусім нормалізації показників функції щитовидної залози. Повідомлялось про випадки летального перебігу *гіпертиреозу*.

У випадках тяжкої тиреоїдної гіперактивності необхідно розглянути доцільність застосування антитиреоїдних препаратів (на початковому етапі можливі високі дози), при неефективності – у поєднанні з високими дозами кортикостероїдів (наприклад, 1 мг/кг преднізолону) протягом кількох тижнів.

Порушення з боку органів зору

У випадку погіршення чіткості зору або зниження гостроти зору слід негайно провести повне офтальмологічне обстеження, включаючи обстеження очного дна. Необхідно припинити прийом аміодарону у випадку появи нейропатії та/або неврити зорового нерва, спричинених аміодароном, оскільки існує ризик їх прогресування до повної сліпоти. В подальшому рекомендується щорічне офтальмологічне обстеження таких пацієнтів.

Гепатобіліарні ефекти

Прийом аміодарону може спричинити різні ефекти з боку печінки, включаючи цироз, гепатит, жовтяницю та печінкову недостатність, іноді з летальним наслідком (в основному при довгостроковій терапії, іноді на початку лікування, особливо після внутрішньовенного введення аміодарону). Тому до початку лікування, під час лікування Аритмілом рекомендується регулярно (кожні 6 місяців) перевіряти функцію печінки (активність трансаміназ) для раннього виявлення її ураження.

На початку лікування можливе ізольоване підвищення активності трансаміназ у сироватці крові, зазвичай помірне (в 1,5-3 рази вище норми). Нормалізація цих показників відбувається при зниженні дози або навіть спонтанно.

Можливі випадки гострих ушкоджень печінки з підвищенням рівня сироваткових трансаміназ та/або жовтяницею; в таких випадках лікування слід припинити.

Повідомлялося про випадки хронічного ураження печінки при тривалому лікуванні аміодароном. При лікуванні аміодароном понад 6 місяців при зміні лабораторних показників, що можуть бути помірними (підвищення у 1,5-5 разів рівня сироваткових трансаміназ), та/або появі клінічних ознак (можлива гепатомегалія) слід запідозрити можливість хронічного ураження печінки. Клінічні та лабораторні аномалії зазвичай регресують після відміни препарату, однак у поодиноких випадках повідомлялося про летальний наслідок. Гістологічні ознаки можуть відповідати псевдоалкогольному гепатиту або цирозу печінки.

Не бажано вживати алкоголь під час лікування Аритмілом, хоча повідомлень про потенціювання негативного впливу на печінку не було.

Порушення з боку нервової системи

Аміодарон при тривалому застосуванні може спричинити розвиток периферичної сенсомоторної нейропатії та/або міопатії, зазвичай зворотних після відміни препарату. Однак відновлення може бути неповним, дуже повільним і статися лише через кілька місяців після відміни препарату.

Легеневі ефекти

Виникнення задишки та/або непродуктивного кашлю має розглядатися як можлива ознака розвитку легеневої токсичності препарату (гіперчутливий пневмоніт, альвеолярний/інтерстиціальний пневмоніт або фіброз, плеврит, облітеруючий бронхіоліт із 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. Надходили повідомлення про летальні випадки проявів легеневої токсичності.

Легеневі порушення в основному зворотні при ранній відміні аміодарону як при застосуванні кортикостероїдів, так і без них. Клінічні симптоми зазвичай зникають протягом кількох тижнів із наступним більш повільним відновленням рентгенологічної картини і функції легень (протягом кількох місяців). Стан деяких пацієнтів може погіршуватися, незважаючи на відміну препарату.

В окремих випадках може спостерігатися плеврит, пов'язаний з інтерстиціальною пневмонією.

У пацієнтів з важкими респіраторними порушеннями, особливо з бронхіальною астмою, в окремих випадках може виникати бронхоспазм.

Анестезія

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

При лікуванні аміодароном повідомлялося про поодинокі випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому, іноді з летальним наслідком, зазвичай у період безпосередньо після хірургічної операції. Його розвиток може бути спричинений взаємодією з високими концентраціями кисню. Під час примусової вентиляції легень рекомендується ретельний нагляд за такими пацієнтами.

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

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 протягом кількох місяців після відміни препарату. У більшості випадків симптоми обмежуються поколюванням, печінням і еритемою відкритих ділянок шкіри, але можливі тяжкі фототоксичні реакції з утворенням пухирів.

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

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

Не рекомендується застосовувати аміодарон з бета-блокаторами, деякими блокаторами кальцієвих каналів, що знижують частоту серцевих скорочень (верапаміл, дилтіазем), проносними, які стимулюють моторику кишечника та можуть спричинити гіпокаліємію, фторхінолонами та інгібіторами ВІЛ-протеази.

Також при одночасному застосуванні аміодарону з флекаїнідом необхідно, з огляду на підвищення плазматичного рівня останнього, відповідно зменшувати дозу флекаїніду та ретельно моніторувати стан пацієнта.

Під час лікування аміодароном не рекомендується вживати грейпфрутовий сік (ризик підвищення концентрації аміодарону в крові).

Відміна препарату

Після припинення лікування терапевтична концентрація аміодарону може зберігатися в крові протягом кількох тижнів через тривалий період напіввиведення. Слід приймати до уваги, що після подальшого зниження рівня аміодарону у крові аритмії можуть повторюватися. Стан пацієнтів слід регулярно контролювати і після припинення лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки аміодарон діє на щитовидну залозу плода, застосування препарату в період вагітності протипоказане, за винятком випадків, коли користь від його призначення переважає ризики, пов'язані з ним.

Якщо, з огляду на тривалий період напіввиведення аміодарону, приймається рішення про відміну препарату до запланованого зачаття, слід зважити співвідношення реального ризику повторення загрозливих для життя аритмій та можливих ризиків для плода.

Аміодарон проникає в грудне молоко в значній кількості, тому годування груддю протягом лікування препаратом протипоказане.

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 можуть застосовуватися вищі дози (4-5 таблеток на добу), які приймають завжди протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюча доза.

Слід застосовувати мінімальні ефективні дози в залежності від реакції пацієнта на препарат. Після періоду насичення дозу можна зменшити до ½таблетки (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 передивлятися.

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 визначається лікарем 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.

Безпека та ефективність аміодарону для дітей наданий час не оцінювалися, тому застосування його дітям не рекомендується.

Передозування.

Описано кілька випадків синусової брадикардії, зупинки серця, нападів шлуночкової тахікардії, пароксизмальної тахікардії «torsade de pointes», судинної недостатності, ураження печінки.

Лікування: відміна препарату, симптоматична терапія. У випадку брадикардії можуть бути застосовані бета-адреноміметики, препарати атропіну або глюкагон, при необхідності – кардіостимуляція. У випадку пароксизмальної тахікардії «torsade de pointes» – внутрішньовенне введення солей магнію, кардіостимуляція, спрямована на зниження частоти серцевих скорочень.

Приймаючи до уваги фармакокінетичний профіль аміодарону, рекомендується контролювати стан пацієнта (особливо серцеву діяльність) протягом тривалого часу.

Аміодарон та його метаболіти не видаляються при діалізі.

Побічні реакції.

Кров та лімфатична система.

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

Серцево-судинна система.

- Брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна;

- розвиток або посилення аритмій (у т.ч. типу «torsade de pointes»), іноді з подальшою зупинкою серця, порушення провідності (синоатріальна блокада, AV-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»).

- Гіпотиреоїдизм, гіпертиреоїдизм, іноді з летальним наслідком;
- синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), особливо якщо препарат застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які 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;
- невропатія/неврит зорового нерва, що може призвести до сліпоти (див. розділ «Особливості застосування»).

Травний тракт.

- Гастроінтестинальні розлади (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають в період насичення препаратом та зникають при зменшенні дози.

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

- 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, іноді з летальним наслідком;
- хронічні захворювання печінки (псевдоалкогольні гепатити, цироз), іноді з летальним наслідком.

Імунна система.

- Ангіоневротичний набряк;
- реакції гіперчутливості до будь-якого компоненту препарату.

Нервова система.

- Екстрапірамідний тремор (поява якого може потребувати зменшення дози чи відміни препарату), кошмарні сновидіння, порушення сну;
- периферичні сенсомоторні нейропатії та/або міопатії, зазвичай зворотні після відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»);
- мозочкова атаксія (регресує після зменшення дози чи відміни препарату), доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина мозку), головний біль, вертиго.

Репродуктивна система.

- Епідидиміти, орхіти, імпотенція.

Сечовидільна система.

- Ураження нирок.

Дихальна система.

- Прояви токсичного впливу на легеневу тканину (гіперсенситивний пневмоніт, альвеолярний /інтерстиціальний пневмоніт або фіброз, плеврит, облітеруючий бронхіоліт з пневмонією), іноді з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам при появі диспное (може бути тяжким і не пояснюватися чинним серцевим статусом) або непродуктивного кашлю як ізольовано, так і з погіршенням загального стану (втома, 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;
- тяжкі респіраторні ускладнення (гострий респіраторний дистрес-синдром), можливо, при взаємодії з високим вмістом кисню, іноді з летальним наслідком;

□ бронхоспазм у пацієнтів із тяжкою дихальною недостатністю, передусім у пацієнтів з бронхіальною астмою. Повідомлялось про випадки легеневої кровотечі які у деяких випадках можуть маніфестувати кровохарканням. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані із пневмопатією, індукованою аміодароном.

Шкіра та підшкірна клітковина.

- Фотосенсибілізація (див. розділ «Особливості застосування»);
- сіривата або блакитнувата пігментація відкритих ділянок шкіри, особливо обличчя, у випадках тривалого лікування високими дозами препарату; після припинення лікування ця пігментація повільно зникає (протягом 10-24 місяців);
- еритема під час радіотерапії; висипання, зазвичай неспецифічні, ексфоліативний дерматит (причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом препарату на сьогоднішній день чітко не встановлений); алопеція, кропив'янка.

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 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

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