

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АМІДАРОН
(AMIDARON)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний; натрію кроскармелоза; повідон; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХС01В D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протиаритмічні властивості.

Подовження III фази потенціалу дії кардіоміоцитів зумовлено головним чином зменшенням току іонів калію (клас III за класифікацією Воген-Вільямса).

Уповільнення серцевого ритму відбувається завдяки пригніченню автоматизму синусового вузла. Цей ефект не блокується атропіном.

Неконкурентна альфа- та бета-антиадренергічна дія.

Уповільнення синоатріального, передсердного та вузлового проведення імпульсу у міокарді, яке тим більше виражене, чим швидший ритм.

Відсутність змін з боку внутрішньошлуночкової провідності.

Збільшення рефрактерного періоду та зменшення збудливості міокарда на передсердному, вузловому та шлуночковому рівнях.

Уповільнення провідності та подовження рефрактерних періодів у додаткових атріовентрикулярних провідних шляхах.

Інші властивості.

Зменшення споживання кисню через помірне зменшення периферичного опору судин та зменшення частоти серцевих скорочень.

Збільшення коронарного кровотоку завдяки прямій дії на гладенькі м'язи судин міокарда; підтримання серцевого викиду на тлі зниженого артеріального тиску і периферичного опору судин, а також при відсутності негативних інотропних ефектів.

Фармакокінетика.

Аміодарон є сполукою, для якої властиві повільне транспортування та висока тканинна афінність.

Його біодоступність при пероральному застосуванні залежно від індивідуальних особливостей пацієнта може становити від 30 % до 80 % (у середньому – 50 %). Після однократного застосування дози лікарського засобу максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 3-7 годин.

Терапевтична активність проявляється у середньому протягом 1 тижня застосування лікарського засобу (від кількох днів до 2 тижнів).

Період напіввиведення аміодарону тривалий та характеризується значною міжіндивідуальною варіабельністю (від 20 до 100 днів). Протягом перших днів лікування лікарський засіб кумулюється у більшості тканин організму, особливо у жировій тканині. Елімінація розпочинається через кілька днів, і співвідношення надходження/виведення лікарського засобу досягає рівноваги протягом одного або кількох місяців, залежно від пацієнта.

Такі характеристики обґрунтовують використання навантажувальної дози для швидкого досягнення рівня захоплення лікарського засобу тканинами, необхідного для прояву його терапевтичної активності.

Відбувається вивільнення деякої кількості йоду, який виводиться із сечею у вигляді йодиду; при застосуванні аміодарону у добовій дозі 200 мг виведення йоду становить 6 мг/24 години. Решта сполуки і відповідно більша частина йоду екскретуються з калом після метаболізму в печінці.

Оскільки з сечею елімінується незначна кількість лікарського засобу, пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати звичайні дози.

Після відміни лікарського засобу його елімінація продовжується протягом кількох місяців. Слід зазначити, що залишкова активність лікарського засобу може виявлятися протягом періоду часу від 10 днів до 1 місяця.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя пацієнта: лікування необхідно розпочинати в умовах стаціонару при постійному контролі за станом пацієнта;
- симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у випадках, коли інші лікарські засоби неефективні 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 однієї із допоміжних речовин.

Комбінація з лікарськими засобами, здатними спричинити пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу *torsades de pointes*:

- протиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- протиаритмічні засоби ІІІ 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»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протиаритмічні лікарські засоби. Багато протиаритмічних лікарських засобів 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 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 лікарських засобів чи ні. Сприятливими факторами є гіпокаліємія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що уповільнюють серцевий ритм») або вроджене чи набуте подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть зумовлювати розвиток *torsades de pointes*, належать протиаритмічні лікарські засоби Іа і ІІІ класів та деякі нейролептики. Для еритроміцину, спіраміцину та вінкаміцину ця взаємодія реалізується лише при застосуванні лікарських форм, які вводяться в/в шляхом.

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

Проте метадон і деякі підгрупи лікарських засобів є винятком із цього правила, а саме:

- протипаразитарні лікарські засоби (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.

Лікарські засоби, що уповільнюють серцевий ритм. Багато лікарських засобів можуть зумовлювати брадикардію. Це, зокрема, стосується протиаритмічних лікарських засобів Іа класу, бета-блокаторів, деяких протиаритмічних лікарських засобів ІІІ класу, деяких блокаторів кальцієвих каналів, лікарських засобів наперстянки, пілокарпіну та антихолінестеразних лікарських засобів.

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

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.

Необхідні кількісне визначення сироваткових концентрацій циклоспорину, моніторування 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 безперервне моніторування 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 безперервне моніторування ЕКГ.

Протипаразитарні лікарські засоби, які можуть індукувати torsades de pointes (галофантрин, люмефантрин, пентамідин). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*. Якщо можливо, слід відмінити один з одночасно застосовуваних лікарських засобів. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо виконати попередню оцінку інтервалу QT та здійснити моніторування ЕКГ.

Нейролептики, які можуть індукувати torsades de pointes (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, 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.

Необхідний частіший контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Можливе коригування дози перорального антикоагулянту на тлі лікування аміодароном та протягом 8 діб після відміни лікарського засобу.

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

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*. Необхідні клінічне та регулярне ЕКГ моніторування.

Дабігатран. Збільшення плазматичних концентрацій дабігатрану з підвищенням ризику геморагічних явищ. Необхідні клінічне моніторування та коригування дози дабігатрану у разі необхідності, але не вище 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. Імовірно, що при одночасному застосуванні з субстратами Р-глікопротеїну буде збільшуватися їх концентрація у крові.

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

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

Необхідні ЕКГ та клінічне моніторування, 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. Необхідні ЕКГ та клінічне моніторування.

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

Необхідні ЕКГ та клінічне моніторування на тлі одночасного застосування цих лікарських засобів.

Верапаміл для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. Необхідні ЕКГ та клінічне моніторування.

Есмолол. Порушення скоротливості, автоматизму та провідності (пригнічення компенсаторних симпатичних механізмів). Необхідні ЕКГ та клінічне моніторування.

Лікарські засоби, що знижують вміст калію: діуретики, що знижують вміст калію (ізолювано або у комбінації), стимулюючі проносні, амфотерицин В (при в/в введенні), глюкокортикоїди (при системному застосуванні), тетракозактид. Необхідно запобігати виникненню гіпокалемії (та проводити корекцію гіпокалемії); 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 лікарських засобів магнію). Збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes* (гіпокаліємія є сприятливим фактором). Необхідно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та здійснювати моніторування ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне моніторування.

Лідокаїн. Ризик збільшення плазмових концентрацій лідокаїну, з можливими неврологічними та кардіальними побічними ефектами, у зв'язку з пригніченням аміодароном метаболізму лікарського засобу у печінці. Необхідні клінічне та ЕКГ моніторування, 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. Необхідні клінічне моніторування та, за потреби, моніторування ЕКГ.

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

Симвастатин. Збільшення ризику виникнення побічних ефектів (дозозалежне), 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. Необхідні кількісне визначення концентрацій такролімусу у крові, моніторування функції нирок та коригування дози такролімусу на тлі одночасного застосування аміодарону та при його відміні.

Лікарські засоби, що уповільнюють серцевий ритм. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*. Необхідні клінічне та ЕКГ моніторування.

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

Лікарські засоби, які метаболізуються цитохромом P4503A4. Одночасне застосування таких лікарських засобів з аміодароном, інгібітором CYP3A4, може призводити до підвищення їх плазмових рівнів, а також до підвищення їхньої токсичності.

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

- *Фентаніл*: комбінація з аміодароном може підсилювати фармакологічну дію фентанілу та збільшувати ризик його токсичності.
- *Статини*: при одночасному застосуванні аміодарону та статинів, які метаболізуються за допомогою СYP3A4, таких як симвастатин, аторвастатин та ловастатин, підвищується ризик виникнення м'язової токсичності. При одночасному застосуванні з аміодароном рекомендується використовувати статини, які не метаболізуються за допомогою СYP3A4.
- Інші лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою СYP3A4: лідокаїн, такролімус, силденафіл, мідазолам, тріазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин.

Субстрати СYP2C9. Аміодарон збільшує концентрації речовин, які є субстратами СYP2C9, таких як варфарин або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P4502C9.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

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

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

Особливості застосування.

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

У пацієнтів літнього віку на тлі застосування лікарського засобу може посилюватися сповільнення частоти серцевих скорочень.

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

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

Повідомлялося про випадки, іноді летальні, появи нової аритмії або погіршення 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 спричинити 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 зумовлювати порушення функцій щитовидної залози, особливо у пацієнтів із дисфункцією щитовидної залози в анамнезі. Кількісне визначення вмісту ТТГ рекомендоване для всіх пацієнтів перед початком застосування лікарського засобу, потім регулярно під час лікування та протягом кількох місяців після відміни лікарського засобу, а також у випадку клінічної підозри на дисфункцію щитовидної залози.

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 лікарського засобу, наприклад, розвитку інтерстиційної пневмопатії, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта. Необхідно переглянути доцільність застосування аміодарону, оскільки інтерстиційний пневмоніт, як правило, є оборотним за умов ранньої відміни аміодарону.

Порушення з боку печінки. Регулярне моніторування функцій печінки рекомендоване на початку застосування лікарського засобу, далі – періодично протягом лікування аміодароном. Необхідно зменшити дозу аміодарону або відмінити цей лікарський засіб, якщо рівні трансаміназ зростають більш ніж у 3 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. Амідарон може зумовлювати сенсорну, моторну або змішану периферичну нейропатію і міопатію (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку органів зору. При виникненні нечіткості зору або зниження гостроти зору необхідно негайно виконати повне офтальмологічне обстеження, у тому числі фундоскопію. Розвиток нейропатії або невриту зорового нерва, зумовлених амідароном, вимагає відміни лікарського засобу, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоті.

Порушення, пов'язані із взаємодіями з іншими лікарськими засобами. Комбінації з такими лікарськими засобами як:

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

слід розглядати лише для профілактики небезпечних для життя шлуночкових аритмій.

Не рекомендується одночасне застосування амідарону з такими лікарськими засобами: бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, які знижують частоту серцевих скорочень (верапаміл, ділтіазем), проносні засоби, які можуть спричинити гіпокаліємію.

Застосування амідарону не рекомендоване у комбінації із циклоспорином, ділтіаземом (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 лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення, пов'язані із допоміжними речовинами. Даний 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 лікарського засобу.

Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування амідарону.

Небажані ефекти, зазначені нижче, найчастіше пов'язані із надмірним вживанням лікарського засобу; їх можна уникнути або мінімізувати за допомогою ретельного дотримання мінімальної підтримуючої дози.

Пацієнтів слід попередити про необхідність уникати перебування на сонці під час лікування лікарським засобом, а також про необхідність користування сонцезахисними засобами.

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

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

Анестезія. Перед операцією слід попередити анестезіолога про те, що пацієнт застосовує амідарон.

Тривале застосування амідарону 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 амідарон у ранньому післяопераційному періоді, спостерігалось кілька випадків гострого респіраторного дистрес-синдрому. У зв'язку з цим рекомендовано здійснювати ретельний нагляд за такими пацієнтами під час штучної вентиляції легень.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Годування груддю. Амідарон проникає у грудне молоко у значних кількостях, тому застосування лікарського засобу у період годування груддю протипоказане.

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

Дані щодо впливу лікарського засобу на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги, відсутні. Однак слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза лікарського засобу – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування можна використовувати більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

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

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону дітям не оцінювалися, тому застосування лікарського засобу цієї категорії пацієнтів не рекомендується.

Передозування.

Інформація щодо передозування аміодарону обмежена.

Симптоми. Наявні дані про кілька випадків виникнення синусової брадикардії, шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*, та ураження печінки.

Лікування. Симптоматичне. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього лікарського засобу, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо серцевої функції, протягом досить тривалого періоду часу. Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

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 – це складні ліпідні відкладення, вони завжди є повністю оборотними після відміни лікарського засобу.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: фотосенсибілізація. Рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування лікарським засобом. Пігментації шкіри синюшного або синюшно-сірого кольору, які виникають на тлі тривалого застосування високих добових доз лікарського засобу та повільно зникають після відміни лікарського засобу (протягом 10-24 місяців).

Еритема на тлі променевої терапії; шкірні висипання, зазвичай неспецифічні; ексфоліативний дерматит (хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища із застосуванням лікарського засобу на даний час чітко не встановлений); алопеція; кропив'янка.

З боку ендокринної системи: деяка «невідповідність» рівня тиреоїдних гормонів (збільшення рівня Т4 при нормальному або дещо зниженому рівні Т3), у разі відсутності клінічних ознак дисфункції щитовидної залози, не потребує припинення лікування.

Гіпотиреоз зумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівнів ТТГ підтверджує цей діагноз. Еутиреоз зазвичай досягається протягом 1-3 місяців після припинення застосування лікарського засобу. Відміна лікарського засобу не обов'язкова: у випадку, коли застосування аміодарону має обґрунтовані показання, лікування цим лікарським засобом може продовжуватися у комбнації з 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 негайно розпочати належну терапію.

У випадку, коли причиною проблеми є тиреотоксикоз (як безпосередньо, так і через його вплив на уразливу рівновагу міокарда), варіабельність ефективності синтетичних анти tireoїдних лікарських засобів зумовлює необхідність рекомендувати застосування високих доз кортикостероїдів (1 мг/кг) протягом достатньо тривалого періоду часу (3 місяців). Повідомлялося про випадки гіпертиреозу впродовж кількох місяців після відміни аміодарону.

Дуже рідкісні випадки СНСАГ (синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону), особливо якщо лікарський засіб застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які можуть індукувати гіпонатріємію.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння: 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, у разі необхідності, відміни лікарського засобу, 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; покращення рентгенологічної картини та легеневої функції відбувається повільніше (протягом кількох місяців).

Відомо про кілька випадків розвитку плевриту, зазвичай асоційованого з інтерстиціальною 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 (можливо, через взаємодію з високими дозами кисню).

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

З боку 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 лікарського засобу. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення застосування лікарського засобу.

Мозочкова атаксія; доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія; головний біль. При виникненні поодиноких випадків головної болі необхідно виконати обстеження для визначення їхньої можливої причини.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: є дані про випадки ураження печінки (ці випадки діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові); зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози лікарського засобу або навіть спонтанно; гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ в крові та/або з жовтяницею, включаючи печінкову недостатність, іноді летальне, яке вимагає відміни лікарського засобу; 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 від норми), показано регулярне моніторування функції печінки.

У випадку підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після застосування лікарського засобу протягом більше 6 місяців, існує імовірність розвитку хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні зміни зазвичай зникають після відміни лікарського засобу. Зарєстровано декілька випадків необоротних наслідків.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія (зазвичай помірна та дозозалежна); порушення провідності міокарда (синоатріальна блокада, AV-блокада різного ступеня); виражена брадикардія та, у виняткових випадках, відмова синусового вузла (на тлі дисфункції синусового вузла, у пацієнтів літнього віку); виникнення або погіршення існуючої аритмії, яка іноді супроводжується зупинкою серця; пароксизмальна шлуночкова тахікардія *torsades de pointes*; васкуліт.

З боку шлунково-кишкового тракту: невеликі розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування лікарським засобом та зникають після зменшення його дози.

З боку молочних залоз та репродуктивної системи: епідидиміт (причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища із застосуванням даного лікарського засобу на даний час чітко не встановлений); імпотенція.

З боку крові та лімфатичної системи: гемолітична та апластична анемії, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: можливі випадки ангіоневротичного набряку.

Дослідження: рідкісні випадки гіпонатріємії (можуть свідчити про розвиток СНСАГ); ураження нирок з помірним підвищенням рівнів креатиніну.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київський вітамінний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

**ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства**

**АМИДАРОН
(AMIDARON)**

Состав:

действующее вещество: 1 таблетка содержит амиодарона гидрохлорида 200 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; крахмал кукурузный; натрия кроскармеллоза; повидон; магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтическая группа. Антиаритмические препараты III класса.

Код АТХC01B D01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Противоаритмические свойства.

Удлинение III фазы потенциала действия кардиомиоцитов обусловлено главным образом уменьшением тока ионов калия (класс III по классификации Воген-Вильямса).

Замедление сердечного ритма происходит благодаря угнетению автоматизма синусового узла. Этот эффект не блокируется атропином.

Неконкурентное альфа- и бета-антиадренергическое действие.

Замедление синоатриального, предсердного и узлового проведения импульса в миокарде, которое тем более выражено, чем быстрее ритм.

Отсутствие изменений со стороны внутрижелудочковой проводимости.

Увеличение рефрактерного периода и уменьшение возбудимости миокарда на предсердном, узловом и желудочковом уровнях.

Замедление проводимости и удлинение рефрактерных периодов в дополнительных атриовентрикулярных проводящих путях.

Другие свойства.

Уменьшение потребления кислорода из-за умеренного уменьшения периферического сопротивления сосудов и уменьшения частоты сердечных сокращений.

Увеличение коронарного кровотока благодаря прямому действию на гладкие мышцы сосудов миокарда; поддержание сердечного выброса на фоне сниженного артериального давления и периферического сопротивления сосудов, а также при отсутствии отрицательных инотропных эффектов.

Фармакокинетика.

Амиодарон является соединением, для которого свойственны медленное транспортирование и высокая тканевая афинность.

Его биодоступность при пероральном применении в зависимости от индивидуальных особенностей пациента может составлять от 30 % до 80 % (в среднем – 50 %). После однократного применения дозы лекарственного средства максимальные концентрации в плазме крови достигаются в течение 3-7 часов. Терапевтическая активность проявляется в среднем в течение 1 недели применения лекарственного средства (от нескольких дней до 2 недель).

Период полувыведения амиодарона длительный и характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью (от 20 до 100 дней). В течение первых дней лечения лекарственное средство кумулируется в большинстве тканей организма, особенно в жировой ткани. Элиминация начинается через несколько дней, и соотношение поступления/выведения лекарственного средства достигает равновесия в течение одного или нескольких месяцев, в зависимости от пациента.

Такие характеристики обосновывают использование нагрузочной дозы для быстрого достижения уровня захвата лекарственного средства тканями, необходимого для проявления его терапевтической активности.

Происходит высвобождение некоторого количества йода, который выводится с мочой в виде йодида; при применении амиодарона в суточной дозе 200 мг выведение йода составляет 6 мг/24 часа. Остаток соединения и соответственно большая часть йода экскретируются с калом после метаболизма в печени. Поскольку с мочой элиминируется незначительное количество лекарственного средства, пациентам с почечной недостаточностью можно применять обычные дозы.

После отмены лекарственного средства его элиминация продолжается в течение нескольких месяцев. Следует отметить, что остаточная активность лекарственного средства может проявляться в течение периода времени от 10 дней до 1 месяца.

Клинические характеристики.

Показания.

Профилактика рецидивов:

- желудочковой тахикардии, которая представляет угрозу для жизни пациента: лечение необходимо начинать в условиях стационара при постоянном контроле за состоянием пациента;
- симптоматической желудочковой тахикардии (документально подтвержденной), которая приводит к нетрудоспособности;
- суправентрикулярной тахикардии (документально подтвержденной), требующей лечения, и в случаях, когда другие лекарственные средства неэффективны или противопоказаны;
- фибрилляции желудочков.

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

Ишемическая болезнь сердца и/или нарушение функции левого желудочка.

Противопоказания.

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

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

Нарушение атриовентрикулярной проводимости высокой степени при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора. Нарушение функции щитовидной железы.

Известная гиперчувствительность к йоду, амиодарону или к одному из вспомогательных веществ.

Комбинация с лекарственными средствами, способными вызвать пароксизмальную желудочковую тахикардию типа *torsades de pointes*:

- противоаритмические средства Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- противоаритмические средства III класса (соталол, дофетилид, ибутилид);
- другие лекарственные средства, такие как соединения мышьяка, бепридил, цизаприд, дифеманил, доласетрон (внутривенно), эритромицин (внутривенно), мизоластин, винкамин (внутривенно), моксифлоксацин, спирамицин (внутривенно), торемифен, некоторые нейролептики (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий*»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Противоаритмические лекарственные средства. Многие противоаритмические лекарственные средства угнетают сердечный автоматизм, проводимость и сократимость миокарда.

Одновременное применение антиаритмических средств, относящихся к различным классам, может обеспечить достижение благоприятного терапевтического эффекта, но чаще всего лечение такой комбинацией является очень деликатным процессом, который требует тщательного клинического и ЭКГ мониторинга. Одновременное применение противоаритмических средств, которые могут индуцировать возникновение *torsades de pointes* (таких как дизопирамид, хинидиновые соединения, соталол), противопоказано.

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

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

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

К лекарственным средствам, которые могут обуславливать развитие *torsades de pointes*, относятся антиаритмические лекарственные средства Ia и III классов и некоторые нейролептики. Для эритромицина, спирамицина и винкамина это взаимодействие реализуется только при применении лекарственных форм, которые вводятся в/в путем.

Одновременное применение двух лекарственных средств, каждое из которых является средством, способствующим возникновению *torsades de pointes*, как правило, противопоказано.

Однако метадон и некоторые подгруппы лекарственных средств являются исключением из этого правила, а именно:

- противопаразитарные лекарственные средства (галофантрин, люмефантрин, пентамидин) только не рекомендованы к применению в сочетании с другими средствами, способствующими возникновению *torsades de pointes*;
- нейролептики, которые могут индуцировать *torsades de pointes*, также не рекомендованы к применению в сочетании с другими средствами, способствующими возникновению *torsades de pointes*, но такая комбинация не противопоказана.

Лекарственные средства, замедляющие сердечный ритм. Многие лекарственные средства могут обуславливать брадикардию. Это, в частности, касается противоаритмических лекарственных средств Ia класса, бета-блокаторов, некоторых противоаритмических лекарственных средств III класса, некоторых блокаторов кальциевых каналов, лекарственных средств наперстянки, пилокарпина и антихолинэстеразных лекарственных средств.

Противопоказанные комбинации (см. раздел «*Противопоказания*»). Лекарственные средства, которые могут индуцировать возникновение *torsades de pointes* (за исключением противопаразитарных лекарственных средств, нейролептиков и метадона; см. подраздел «*Нерекондованные комбинации*»).

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

Нерекомендованные комбинации.

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

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

Фторхинолоны. В течение лечения амиодароном следует избегать применения фторхинолонов.

Дилтиазем для инъекций. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады.

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

Верапамил для инъекций. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады.

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

Противопаразитарные лекарственные средства, которые могут индуцировать torsades de pointes (галофантрин, люмефантрин, пентамидин). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*. Если возможно, следует отменить один из одновременно применяемых лекарственных средств. Если применения этой комбинации избежать нельзя, чрезвычайно важно выполнить предварительную оценку интервала QT и осуществить мониторирование ЭКГ.

Нейролептики, которые могут индуцировать torsades de pointes (амисульприд, хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульприд, сультоприд, тианприд, зуклопентиксол). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Мегадон. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Комбинации, которые требуют мер предосторожности при применении

Пероральные антикоагулянты. Усиление антикоагулянтного эффекта и увеличение риска кровотечения. Необходим более частый контроль международного нормализованного отношения (МНО). Возможна коррекция дозы перорального антикоагулянта на фоне лечения амиодароном и в течение 8 суток после отмены лекарственного средства.

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

Бета-блокаторы, применяемые по поводу сердечной недостаточности (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол). Нарушение автоматизма и проводимости миокарда с риском чрезмерного замедления сердечного ритма. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*. Необходимы клиническое и регулярное ЭКГ мониторирование.

Дабигатран. Увеличение плазменных концентраций дабигатрана с повышением риска геморрагических явлений. Необходимы клиническое мониторирование и коррекция дозы дабигатрана в случае необходимости, но не выше 150 мг/сутки.

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

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

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

При применении дигоксина наблюдается повышение уровней дигоксина в крови из-за уменьшения клиренса дигоксина.

Необходимы ЭКГ и клиническое мониторирование, количественное определение уровней дигоксина в крови и, при необходимости, коррекция дозы дигоксина.

Дилтиазем для перорального применения. Риск развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады, особенно у пациентов пожилого возраста. Необходимы ЭКГ и клиническое мониторирование.

Некоторые макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Необходимы ЭКГ и клиническое мониторирование на фоне одновременного применения этих лекарственных средств.

Верапамил для перорального применения. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады, особенно у пациентов пожилого возраста. Необходимы ЭКГ и клиническое мониторирование.

Эсмолол. Нарушение сократимости, автоматизма и проводимости (угнетение компенсаторных симпатических механизмов). Необходимы ЭКГ и клиническое мониторирование.

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

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

Орлистат. Риск уменьшения плазменных концентраций амиодарона и его активного метаболита. Необходимы клиническое мониторирование и, при необходимости, мониторирование ЭКГ.

Фенитоин (путем экстраполяции – также и фосфенитоин). Увеличение плазменных концентраций фенитоина с признаками передозировки, особенно неврологическими признаками (угнетение метаболизма фенитоина в печени). Необходимы клиническое мониторирование, количественное определение плазменных концентраций фенитоина, также возможна коррекция дозы.

Симвастатин. Увеличение риска возникновения побочных эффектов (дозозависимое), таких как рабдомиолиз (угнетение метаболизма симвастатина в печени). Учитывая этот тип взаимодействия, не следует превышать дозу симвастатина 20 мг в сутки или применять другой статин.

Такролимус. Увеличение концентраций такролимуса в крови из-за подавления его метаболизма амиодароном. Необходимы количественное определение концентраций такролимуса в крови, мониторирование функции почек и коррекция дозы такролимуса на фоне одновременного применения амиодарона и при его отмене.

Лекарственные средства, замедляющие сердечный ритм. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*. Необходимы клиническое и ЭКГ мониторирование.

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

Лекарственные средства, которые метаболизируются цитохромом P4503A4. Одновременное применение таких лекарственных средств с амиодароном, ингибитором CYP3A4, может приводить к повышению их плазменных уровней, а также к повышению их токсичности.

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

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

Комбинации, требующие особого внимания.

Пилюкарпин. Риск избыточного замедления сердечного ритма (аддитивные эффекты лекарственных средств, которые замедляют сердечный ритм).

Во время лечения амиодароном рекомендуется избегать применения ингибиторов СYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных средств).

Особенности применения.

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

У пациентов пожилого возраста на фоне применения лекарственного средства может усиливаться замедление частоты сердечных сокращений.

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

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

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

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

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

Амиодарон может обуславливать нарушение функций щитовидной железы, особенно у пациентов с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе. Количественное определение содержания ТТГ рекомендуется для всех пациентов до начала применения лекарственного средства, затем регулярно во время лечения и в течение нескольких месяцев после отмены лекарственного средства, а также в случае клинического подозрения на дисфункцию щитовидной железы.

Нарушения со стороны легких. Появление одышки или сухого кашля, как изолированных, так и ассоциированных с ухудшением общего состояния, должно рассматриваться как возможный признак легочной токсичности лекарственного средства, например, развития интерстициальной пневмопатии, и требует рентгенологического обследования пациента. Необходимо пересмотреть целесообразность применения амиодарона, поскольку интерстициальный пневмонит, как правило, является обратимым при условии ранней отмены амиодарона.

Нарушения со стороны печени. Регулярное мониторирование функций печени рекомендуется в начале применения лекарственного средства, далее – периодически в течение лечения амиодароном. Необходимо уменьшить дозу амиодарона или отменить это лекарственное средство, если уровни трансаминаз возрастают более чем в 3 раза по сравнению с показателями нормы. При применении амиодарона могут развиваться острые печеночные расстройства (включая тяжелую гепатоцеллюлярную недостаточность или печеночную недостаточность, иногда летальную) и хронические печеночные расстройства.

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

Нарушения со стороны органов зрения. При возникновении нечеткости зрения или снижения остроты зрения необходимо немедленно выполнить полное офтальмологическое обследование, в том числе фундоскопию. Развитие нейропатии или неврита зрительного нерва, обусловленных амиодароном, требует отмены лекарственного средства, так как продолжение лечения может привести к прогрессированию нарушений до слепоты.

Нарушения, связанные с взаимодействиями с другими лекарственными средствами. Комбинации с такими лекарственными средствами как:

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

следует рассматривать только для профилактики опасных для жизни желудочковых аритмий.

Не рекомендуется одновременное применение амиодарона с такими лекарственными средствами: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, которые снижают частоту сердечных сокращений (верапамил, дилтиазем), слабительные средства, которые могут вызвать гипокалиемию.

Применение амиодарона не рекомендуется в сочетании с циклоспорином, дилтиаземом (для инъекций) и верапамилом (для инъекций), некоторыми противопаразитарными средствами (галофантрин, люмефантрин и пентамидин), некоторыми нейролептиками (амисульприд, хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол) и метадоном (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий*»).

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

Электролитные нарушения, особенно гипокалиемия: важно учитывать ситуации, которые могут быть ассоциированы с гипокалиемией, которая может способствовать проявлению проаритмических эффектов лекарственного средства.

Гипокалиемию необходимо устранить до начала применения амиодарона.

Нежелательные эффекты, указанные ниже, чаще всего связаны с чрезмерным применением лекарственного средства; их можно избежать или минимизировать посредством тщательного соблюдения минимальной поддерживающей дозы.

Пациентов следует предупредить о необходимости избегать пребывания на солнце во время лечения лекарственным средством, а также о необходимости использования солнцезащитных средств.

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

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

Анестезия. Перед операцией следует предупредить анестезиолога о том, что пациент применяет амиодарон.

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

Применение в период беременности или кормления грудью.

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

Кормление грудью. Амиодарон проникает в грудное молоко в значительных количествах, поэтому применение лекарственного средства в период кормления грудью противопоказано.

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

Данные о влиянии лекарственного средства на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие повышенного внимания, отсутствуют. Однако следует учитывать возможность развития побочных реакций со стороны нервной системы и органов зрения.

Способ применения и дозы.

Начальное лечение. Обычная рекомендуемая доза лекарственного средства – по 200 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки в течение 8-10 дней. В некоторых случаях для начального лечения можно использовать более высокие дозы (4-5 таблеток в сутки), но всегда – в течение короткого периода времени и под электрокардиографическим контролем.

Поддерживающее лечение. Следует применять минимальную эффективную дозу. В зависимости от реакции пациента на применение лекарственного средства поддерживающая доза может составлять от ½ таблетки в сутки (1 таблетка каждые 2 дня) до 2 таблеток в сутки.

Дети. Безопасность и эффективность применения амиодарона детям не оценивались, поэтому применение лекарственного средства этой категории пациентов не рекомендуется.

Передозировка.

Информация о передозировке амиодарона ограничена.

Симптомы. Имеются данные о нескольких случаях возникновения синусовой брадикардии, желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*, и поражения печени.

Лечение. Симптоматическое. Учитывая фармакокинетический профиль этого лекарственного средства, рекомендуется мониторинг состояния пациента, особенно сердечной функции, в течение достаточно длительного периода времени. Амиодарон и его метаболиты не выводятся с помощью диализа.

Побочные реакции.

Со стороны органов зрения: микроотложения в роговице почти у всех взрослых, обычно в пределах участка под зрачком, которые не требуют отмены амиодарона. В исключительных случаях они ассоциированы с цветными гало в ослепляющем свете или с затуманиванием зрения. Микродепозиты в роговице – это сложные липидные отложения, они всегда являются полностью обратимыми после отмены лекарственного средства.

Нейропатия зрительного нерва (неврит зрительного нерва), которая может прогрессировать до полной слепоты, а также, по результатам осмотра глазного дна, с отеком соска зрительного нерва, что может прогрессировать до более или менее серьезного снижения остроты зрения. Причинно-следственная связь этого побочного явления с применением амиодарона на данное время не установлена. Однако в случае отсутствия других очевидных причин развития этого побочного явления рекомендуется отменить амиодарон.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: фотосенсибилизация. Рекомендуется избегать воздействия солнечного излучения (и ультрафиолетового излучения в целом) во время лечения лекарственным средством.

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

Эритема на фоне лучевой терапии; кожные высыпания, обычно неспецифические; эксфолиативный дерматит (хотя причинно-следственная связь этого побочного явления с применением лекарственного средства на данное время четко не установлена); алопеция; крапивница.

Со стороны эндокринной системы: некоторое «несоответствие» уровня тиреоидных гормонов (увеличение уровня Т4 при нормальном или несколько сниженном уровне Т3), при отсутствии клинических признаков дисфункции щитовидной железы, не требует прекращения лечения.

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

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

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

В случае, когда причиной проблем является тиреотоксикоз (как непосредственно, так и из-за его влияния на уязвимое равновесие миокарда), вариабельность эффективности синтетических анти тиреоидных лекарственных средств обуславливает необходимость рекомендовать применение высоких доз кортикостероидов (1 мг/кг) в течение достаточно длительного периода времени (3 месяцев). Сообщалось о случаях гипертиреоза на протяжении нескольких месяцев после отмены амиодарона.

Очень редкие случаи СНСАГ (синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона), особенно если лекарственное средство применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать гипонатриемию.

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

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

Известно о нескольких случаях развития плеврита, обычно ассоциированного с интерстициальной пневмопатией.

Бронхоспазм у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой. Острый респираторный дистресс-синдром, в отдельных случаях – с летальным исходом, иногда в раннем послеоперационном периоде после хирургического вмешательства (возможно, из-за взаимодействия с высокими дозами кислорода).

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

Со стороны нервной системы: тремор или другая экстрапирамидная симптоматика; нарушения сна, в том числе ночные кошмары; сенсорная, моторная или смешанная периферическая нейропатия; миопатия. Сенсорная, моторная или смешанная периферическая нейропатия и миопатия могут развиваться через несколько месяцев лечения, но иногда они возникают через несколько лет. Эти побочные явления, как правило, обратимы после отмены лекарственного средства. Однако выздоровление может быть неполным, очень медленным и наблюдаться лишь через несколько месяцев после прекращения применения лекарственного средства.

Мозжечковая атаксия; доброкачественная внутричерепная гипертензия; головная боль. При возникновении единичных случаев головной боли необходимо выполнить обследование для определения их возможной причины.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: есть данные о случаях поражения печени (эти случаи диагностировались по повышенным уровням трансаминаз в сыворотке крови); обычно умеренное и изолированное повышение уровней трансаминаз (в 1,5-3 раза выше нормы), которое исчезало после уменьшения дозы лекарственного средства или даже спонтанно; острое поражение печени с повышением уровня трансаминаз в крови и/или желтухой, включая печеночную недостаточность, иногда летальное, которое требует отмены лекарственного средства; хроническое поражение печени, требующее длительного лечения. Гистологические изменения соответствуют картине псевдоалкогольного гепатита или цирроза печени. Поскольку клинические и лабораторные признаки нечетко выражены (вариабельная гепатомегалия, повышение уровней трансаминаз в крови в 1,5-5 раз от нормы), показано регулярное мониторирование функции печени.

В случае повышения уровней трансаминаз в крови, даже умеренного, возникающего после применения лекарственного средства в течение более чем 6 месяцев, существует вероятность развития хронического поражения печени. Эти клинические и биологические изменения обычно исчезают после отмены лекарственного средства. Зарегистрированы несколько случаев необратимых последствий.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия (обычно умеренная и дозозависимая); нарушение проводимости миокарда (синоатриальная блокада, АВ-блокада различной степени); выраженная брадикардия и, в исключительных случаях, отказ синусового узла (на фоне дисфункции синусового узла, у пациентов пожилого возраста); возникновение или ухудшение существующей аритмии, которая иногда сопровождается остановкой сердца; пароксизмальная желудочковая тахикардия *torsades de pointes*; васкулит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: небольшие расстройства пищеварения (тошнота, рвота, диспепсия), которые обычно возникают в начале лечения лекарственным средством и исчезают после уменьшения его дозы.

Со стороны молочных желез и репродуктивной системы: эпидидимит (причинно-следственная связь этого побочного явления с применением данного лекарственного средства на данное время четко не установлена); импотенция.

Со стороны крови и лимфатической системы: гемолитическая и апластическая анемии, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: возможны случаи ангионевротического отека.

Исследования: редкие случаи гипонатриемии (могут свидетельствовать о развитии СНСАГ); поражение почек с умеренным повышением уровней креатинина.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

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

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевский витаминный завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.