

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Аміокордин®
(Amiokordin®)

Склад:

діюча речовина: аміодарону гідрохлорид;

1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки від білого до злегка кремового кольору, з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протиаритмічні властивості. Аміодарон подовжує фазу 3 потенціалу дії міокарда, головним чином внаслідок інгібування калієвих каналів (клас III за класифікацією Вогена Вільямса).

Уповільнює серцевий ритм завдяки пригніченню автоматизму синусового вузла. Цей ефект не блокується атропіном.

Чинить неконкурентну альфа- та бета-антиадренергічну дію.

Уповільнює синоатріальну, передсердну та вузлову провідність, найбільше при прискоренні серцевого ритму.

Не змінює внутрішньошлуночкову провідність.

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

Уповільнює провідність та подовжує рефрактерні періоди у додаткових атріовентрикулярних провідних шляхах.

Інші властивості. Аміодарон зменшує споживання кисню через помірне зменшення периферичного опору судин та зменшення частоти серцевих скорочень.

Збільшує коронарний кровотік завдяки прямій дії на гладкі м'язи судин міокарда та підтримує серцевий викид на тлі зниженого артеріального тиску і периферичного опору судин без негативних інотропних ефектів.

Був виконаний метааналіз даних 13 проспективних, рандомізованих, контрольованих досліджень, у яких взяли участь 6553 пацієнти, що недавно перенесли інфаркт міокарда (78 %) або хронічну серцеву недостатність (22 %).

Середня тривалість спостереження за пацієнтами була в діапазоні від 0,4 до 2,5 року. Середня добова підтримувальна доза препарату варіювала від 200 до 400 мг.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Метааналіз показав, що аміодарон статистично значущо знижує загальну кількість летальних випадків — на 13 % (95 % ДІ [довірчий інтервал]: 0,78–0,99; $p = 0,030$) та летальних випадків внаслідок порушень ритму — на 29 % (95 % ДІ: 0,59–0,85; $p = 0,0003$).

Проте ці підсумки слід інтерпретувати зважено у зв'язку з гетерогенністю різних досліджень (відмінності пов'язані головним чином із включеними у дослідження популяціями, тривалістю періоду спостереження за пацієнтами, використаною методологією та отриманими результатами досліджень).

Відсоток пацієнтів, яким було потрібно припинення прийому препарату, в групі аміодарону був вищий (41 %), ніж у групі плацебо (27 %).

У 7 % пацієнтів, які приймали аміодарон, розвинувся гіпотиреоз, порівняно з 1 % у групі плацебо. Гіпертиреоз був діагностований у 1,4 % пацієнтів групи прийому аміодарону порівняно з 0,5 % у групі плацебо.

Інтерстиційна пневмопатія розвинулася у 1,6 % пацієнтів групи прийому аміодарону порівняно з 0,5 % у групі плацебо.

Педіатрична популяція. Серед дітей не проводили жодних контрольованих клінічних досліджень. За даними наукових публікацій, безпеку застосування аміодарону досліджували в 1118 дітей з різними типами аритмій.

У рамках клінічних досліджень дітям застосовували такі дозування препарату:

- навантажувальна доза: 10–20 мг/кг/добу впродовж 7–10 днів (тобто 500 мг/м²/добу в перерахуванні на площу поверхні тіла);
- підтримувальна доза: застосовували мінімальну ефективну дозу — залежно від індивідуальної відповіді вона коливалася у межах від 5 до 10 мг/кг/добу (тобто 250 мг/м²/добу в перерахуванні на площу поверхні тіла).

Фармакокінетика.

Аміодарон — сполука, для якої властиві повільне транспортування та висока тканинна афінність. Його біодоступність при пероральному прийомі залежно від індивідуальних особливостей пацієнта може бути від 30 % до 80 % (у середньому — 50 %). Після одноразового прийому дози препарату максимальні концентрації в плазмі крові досягаються протягом 3–7 годин. Терапевтична активність проявляється в середньому протягом одного тижня прийому препарату (від кількох днів до двох тижнів).

Період напіввиведення аміодарону тривалий та характеризується значною міжсуб'єктною варіабельністю (від 20 до 100 днів). У перші дні лікування препарат кумулюється у більшості тканин організму, особливо у жировій тканині. Елімінація розпочинається через кілька днів, і співвідношення надходження/виведення препарату досягає рівноваги протягом одного або кількох місяців, залежно від пацієнта.

Такі характеристики обґрунтовують застосування навантажувальних доз для швидкого досягнення рівня захоплення препарату тканинами, потрібного для прояву його терапевтичної активності.

Частина йоду відділяється від сполуки та виводиться із сечею у вигляді йодиду; при застосуванні аміодарону в добовій дозі 200 мг виведення йоду становить 6 мг / 24 години. Решта сполуки і, відповідно, більша частина йоду екскретуються з калом після печінкового транспорту.

Оскільки із сечею елімінується незначна кількість препарату, пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати звичайні дози.

Після припинення застосування аміодарону його елімінація продовжується протягом кількох місяців. Залишкова активність препарату може виявлятися протягом періоду від 10 днів до 1 місяця.

Аміодарон головним чином метаболізується за участю цитохрому CYP3A4, а також за участю цитохрому CYP2C8. Аміодарон та його метаболіт, дезетиламідарон, в умовах *in vitro* є потенційними інгібіторами цитохромів CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 та CYP2C8. Аміодарон та дезетиламідарон можуть також інгібувати функцію транспортних білків, таких як Р-глікопротеїн та органічний катіонний транспортер 2-го типу (OCT2). Результати одного дослідження свідчать про збільшення концентрації креатиніну на 1,1 % (субстрат OCT2).

Дані досліджень *in vivo* свідчать про взаємодію між аміодароном і субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та Р-глікопротеїну.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Педіатрична популяція. Серед дітей не проводили жодних контрольованих клінічних досліджень. Наявні обмежені дані не свідчать про відмінність у фармакокінетичних параметрах між дорослими і дітьми.

Доклінічні дані з безпеки.

Результати 2-річного дослідження канцерогенності у тварин показали, що аміодарон призводить до збільшення кількості фолікулярних пухлин щитовидної залози (аденом і/або карцином) у особин обох статей при клінічно значущих експозиціях.

Оскільки результати дослідження мутагенності були негативними, розвиток цього типу пухлин пояснюється швидше епігенетичним, а не генотоксичним механізмом.

Результати досліджень на тваринах не свідчать про розвиток карцином, проте відзначали дозозалежну фолікулярну гіперплазію щитовидної залози. Такі ефекти на щитоподібну залозу в тварин, можливо, були зумовлені впливом аміодарону на синтез і/або вивільнення тиреоїдних гормонів. Ці дані не мають великої значущості для застосування препарату людям.

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 втрати працездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
- фібриляції шлуночків.

Лікування суправентрикулярної тахікардії:

- уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Протипоказання.

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

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

Порушення антріовентрикулярної провідності високого ступеня у разі відсутності ендокардіального кардіостимулятора.

Гіпертиреоз через можливе загострення при прийомі аміодарону.

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

Вагітність.

Період годування груддю.

Комбінація із препаратами, здатними спричинити пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролентиків та метадону):

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антиаритмічні препарати.

Багато антиаритмічних препаратів скоротливість міокарда.

пригнічують серцевий автоматизм, провідність та
Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

автоматизм, провідність та



Одночасне застосування антиаритмічних засобів, які належать до різних класів, може бути корисним, але найчастіше лікування такою комбінацією потребує ретельного клінічного та ЕКГ моніторингу. Одночасне застосування антиаритмічних засобів, які можуть індукувати виникнення «*torsades de pointes*» (таких як аміодарон, дизопірамід, хінідинові сполуки, соталол та інші), протипоказане.

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

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

Лікарські засоби, що можуть індукувати розвиток «*torsades de pointes*».

Ця серйозна аритмія може бути індукована деякими лікарськими засобами, незалежно від того, чи належать вони до антиаритмічних препаратів, чи ні. Додатковими факторами ризику є гіпокаліємія (див. підрозділ «Препарати, що знижують вміст калію» нижче), брадикардія (див. підрозділ «Препарати, що уповільнюють серцевий ритм» нижче) або вроджене чи набуте попередньо існуюче подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть обумовлювати розвиток «*torsades de pointes*», належать, зокрема, антиаритмічні препарати Ia і III класів та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкаміну така взаємодія виникає тільки при застосуванні лікарських форм для внутрішньовенного введення.

Одночасне застосування двох лікарських засобів, кожен з яких сприяє виникненню «*torsades de pointes*», зазвичай протипоказане.

Проте метадон, протипаразитарні препарати (галофантрин, ломефантрин, пентамідин) та нейролептики, застосування яких вважається конче потрібним, не протипоказані, але не рекомендуються до застосування одночасно з іншими засобами, що сприяють виникненню «*torsades de pointes*».

Препарати, що уповільнюють серцевий ритм.

Багато лікарських засобів можуть обумовлювати брадикардію, зокрема: антиаритмічні препарати Ia класу, бета-блокатори, деякі антиаритмічні препарати III класу, деякі блокатори кальцієвих каналів, препарати наперстянки, пілокарпін та антихолінергічні препарати.

Ефекти аміодарону на інші лікарські засоби.

Аміодарон та його метаболіт, дезетиламідарон, інгібують CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та P-глікопротеїн і можуть збільшувати експозицію їхніх субстратів. Враховуючи довгу тривалість ефекту аміодарону, такі взаємодії можуть спостерігатись впродовж кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

Ефекти інших лікарських засобів на аміодарон.

Інгібітори CYP3A4 та CYP2C8 можуть пригнічувати метаболізм аміодарону і, таким чином, збільшувати його експозицію.

Інгібітори CYP3A4 (наприклад, грейпфрутовий сік та деякі лікарські засоби), як правило, не слід застосовувати під час лікування аміодароном.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).

Лікарські засоби, які можуть індукувати виникнення «*torsades de pointes*» (за винятком протипаразитарних препаратів, нейролептиків та метадону; див. підрозділ «Не рекомендовані комбінації» нижче):

- антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби III класу (дофетилід, ібутилід, соталол);
- інші лікарські засоби, такі як: сполуки миш'яку, бенпридид, цизаприд, циталопрям, есциталопрям, дифеманіл, доласетрон внутрішньовенний (в/в), домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен.

У разі одночасного застосування вищевказаних препаратів з аміодароном збільшується ризик розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*».

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Теларпревір. Розлади автоматизму та провідності кардіоміоцитів із ризиком виникнення надмірної брадикардії.

Кобіцистат. Є ризик збільшення частоти побічних ефектів аміодарону внаслідок зниження метаболізму.

Не рекомендовані комбінації (див. розділ «Особливості застосування»).

Софосбувір. Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, які містять софосбувір, може спричинити тяжку симптоматичну брадикардію. Призначати, лише якщо немає альтернативних методів лікування. В такому разі рекомендований ретельний моніторинг (див. розділ «Особливості застосування»).

Субстрати СYP3A4. Аміодарон є інгібітором СYP3A4 та підвищує концентрації субстратів СYP3A4 в плазмі крові, що потенційно збільшує токсичність цих субстратів.

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

Під час лікування аміодароном потрібно проводити визначення концентрацій циклоспорину в крові, моніторингування ниркової функції та коригування дози циклоспорину.

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

Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, слід здійснювати ретельний клінічний нагляд та ЕКГ-моніторингування.

Фінголімод. Потенціювання ефектів брадикардії, можливо з летальним наслідком. Особливо це стосується бета-блокаторів, які інгібують механізми адренергічної компенсації. Після застосування першої дози препарату потрібен клінічний нагляд та ЕКГ-моніторинг впродовж 24 годин.

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

Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо здійснювати ретельний клінічний нагляд та ЕКГ-моніторингування.

Противіпаритарні препарати, які можуть індукувати «torsades de pointes» (галофантрин, люмефантрин, пентамідин). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes». Бажано припинити застосування одного з препаратів. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо попередньо оцінити інтервал QT та здійснювати ЕКГ-моніторингування.

Нейролептики, які можуть індукувати «torsades de pointes» (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, 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».

Фторхінолони, за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину (протипоказані комбінації). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes».

Стимулювальні проносні засоби. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії «torsades de pointes» (при цьому провокаційним фактором виступає гіпокаліємія). Перед застосуванням препарату потрібно провести корекцію будь-якої гіпокаліємії та здійснювати ЕКГ-моніторинг та клінічний нагляд разом із контролем рівнів електролітів.

Фідаксоміцин. Підвищення концентрацій фідаксоміцину в плазмі крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

Субстрати Р-глікопротеїну. Аміодарон є інгібітором Р-глікопротеїну. Очікується, що у разі одночасного застосування із субстратами Р-глікопротеїну буде збільшуватися їх концентрація у крові.

Препарати наперстянки. Пригнічення автоматизму (надмірна брадикардія) та порушення атріовентрикулярної провідності.

При застосуванні дигоксину спостерігається збільшення рівня дигоксину в крові через зменшення кліренсу дигоксину, що потребує моніторингування показників ЕКГ та клінічного стану. Може бути потрібно моніторувати рівень дигоксину в крові та коригувати дозу дигоксину.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Дабігатран. Збільшення плазмових концентрацій дабігатрану з підвищенням ризику геморагічних явищ. Якщо дабігатран застосовують після проведення хірургічного втручання, слід проводити клінічне моніторування та у разі потреби коригувати дозу дабігатрану, але не перевищувати 150 мг/добу.

Оскільки аміодарон має тривалий період напіввиведення, то взаємодії можуть спостерігатися впродовж декількох місяців після припинення лікування аміодароном.

Субстрати CYP2C9. Аміодарон збільшує плазмові концентрації речовин, які є субстратами CYP2C9, таких як антагоністи вітаміну К або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P450 2C9.

Антагоністи вітаміну К. Посилення ефектів антагоністів вітаміну К та підвищення ризику кровотечі. Потрібен більш ретельний моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Дозу антагоніста вітаміну К слід коригувати під час лікування аміодароном та впродовж 8 днів після завершення лікування.

Фенітоїн (може стосуватися також і фосфенітоїну). Збільшення плазмових концентрацій фенітоїну з ознаками передозування, особливо неврологічними ознаками (пригнічення метаболізму фенітоїну в печінці). Слід проводити клінічний моніторинг, моніторування концентрацій фенітоїну в плазмі крові та, якщо потрібно, коригувати дозу фенітоїну.

Субстрати CYP2D6: флекаїнід. Аміодарон підвищує плазмові концентрації флекаїніду шляхом інгібування цитохрому CYP2D6. Тому слід коригувати дозу флекаїніду.

Субстрати CYP3A4: аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрацію в плазмі субстратів цього цитохрому, як результат — підвищується токсична дія цих субстратів.

Статини (симвастатин, аторвастатин, ловастатин). При одночасному застосуванні аміодарону і статинів, які метаболізуються за допомогою CYP3A4, таких як симвастатин, аторвастатин та ловастатин, підвищується ризик виникнення м'язової токсичності (наприклад, рабдоміоліз). З аміодароном рекомендовано застосовувати статини, які не метаболізуються за допомогою CYP3A4.

Інші лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP3A4 (лідокан, сиролімус, такролімус, силденафіл, мідазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин, триазолам). Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації цих молекул в плазмі крові, що потенційно підвищує їхню токсичність.

Лідокан. Ризик збільшення плазмових концентрацій лідокаїну, що може призвести до неврологічних та кардіальних побічних ефектів внаслідок пригнічення аміодароном печінкового метаболізму. Слід проводити клінічне та ЕКГ-моніторування, а також, якщо потрібно, визначення плазмових концентрацій лідокаїну. У разі необхідності — коригувати дозу лідокаїну на тлі лікування аміодароном та після його припинення.

Такролімус. Збільшення концентрацій такролімусу в крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Слід проводити моніторування концентрацій такролімусу у крові, функції нирок та коригування дози такролімусу при одночасному його застосуванні з аміодароном і після відміни останнього.

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

Бета-блокатори, які застосовуються з приводу серцевої недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небіволол). Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірної брадикардії. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes». Рекомендоване клінічне та ЕКГ-моніторування.

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

Дилтіазем для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії або атріовентрикулярної блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes». Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування на тлі одночасного застосування цих препаратів з аміодароном.

Препарати, що знижують рівень калію: діуретики, що знижують рівень калію (окремо або у комбінації), стимулювальні проносні, амфотерицин В (при в/в введенні), глюкокортикоїди (при системному застосуванні), тетракозактид.

Збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes» (гіпокаліємія є додатковим фактором ризику). Потрібно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та здійснювати моніторування показників ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне моніторування.

Препарати, що уповільнюють серцевий ритм. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes». Рекомендовано клінічне та ЕКГ-моніторування.

Орлістат. Ризик зменшення плазмових концентрацій аміодарону та його активного метаболіту. Рекомендовано клінічне моніторування та, у разі потреби, ЕКГ-моніторування.

Тамсулозин. Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці. Слід проводити клінічний моніторинг і, якщо потрібно, коригувати дозу тамсулозину під час лікування інгібітором ферменту та після припинення його застосування.

Вориконазол. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії «torsades de pointes», оскільки може знижуватися метаболізм аміодарону. Слід здійснювати клінічний нагляд та ЕКГ-моніторинг і, якщо потрібно, коригувати дозу аміодарону.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

Пілокарпін. Ризик розвитку надмірної брадикардії (адитивні ефекти препаратів, які уповільнюють серцевий ритм).

Особливості застосування.

Ефекти з боку серця. До початку застосування лікарського засобу потрібно зробити ЕКГ.

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

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

Виникнення на тлі лікування атріовентрикулярної (АВ) блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади вимагає припинення застосування аміодарону. У разі розвитку АВ-блокади I ступеня потрібне посилення нагляду за пацієнтом.

Повідомлялося про випадки появи нової аритмії або погіршення вже наявної аритмії, яку лікують (див. розділ «Побічні реакції»).

Такий проаритмогенний ефект частіше виникає, якщо є фактори, що сприяють подовженню інтервалу QT, зокрема застосування певних комбінацій лікарських засобів та гіпокаліємія (див. розділи «Побічні реакції» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ризик появи індукованої прийомом лікарських засобів тахікардії «torsades de pointes» при застосуванні аміодарону вважається нижчим порівняно з іншими антиаритмічними препаратами у пацієнтів з однаковим ступенем подовження інтервалу QT.

Порушення з боку щитовидної залози. Цей лікарський засіб містить йод, у зв'язку з чим впливає на деякі показники функції щитовидної залози (поглинання радіоактивного йоду, рівні білково-зв'язаного йоду). Але показники функції щитовидної залози Т3, Т4, високочутливий аналіз на тиреотропний гормон (ТТГ) залишаються інтерпретованими.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Порушення з боку легень. Поява задишки або непродуктивного кашлю, зокрема разом із погіршенням загального стану, може бути ознакою легеневої токсичності препарату, наприклад інтерстиціального пневмоніту, і вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку печінки. Регулярний контроль функції печінки рекомендований на початку прийому аміодарону, далі — періодично протягом лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Порушення з боку органів зору. У разі виникнення нечіткості зору або зниження гостроти зору слід негайно зробити повне офтальмологічне обстеження, зокрема офтальмоскопію. Розвиток нейропатії або неврити зорового нерва, обумовлених застосуванням аміодарону, вимагає припинення лікування, оскільки такі порушення можуть прогресувати до сліпоти (див. розділ «Побічні реакції»).

Тяжкі шкірні реакції. Можуть виникати небезпечні для життя або навіть летальні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса — Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. У разі появи ознак або симптомів, що вказують на ці стани (наприклад, прогресуючий висип на шкірі з утворенням пухирів або ураженнями слизової оболонки), слід негайно припинити лікування аміодароном.

Тяжка брадикардія та порушення серцевої провідності. Спостерігалися випадки виникнення тяжкої, потенційно небезпечної для життя брадикардії та порушень провідності у пацієнтів, які приймали аміодарон у комбінації з софосбувіром та іншими противірусними препаратами прямої дії (ПППД) для лікування гепатиту С, такими як даклатасвір, симепревір або ледипасвір.

Брадикардія зазвичай виникала протягом періоду від декількох годин до декількох днів, проте були випадки появи симптомів через довший час, здебільшого протягом 2 тижнів після початку противірусного лікування гепатиту С.

Пацієнти, які отримують лікування препаратами, що містять софосбувір, повинні приймати аміодарон лише у разі непереносності або протипоказання до застосування інших антиаритмічних засобів.

Якщо одночасне застосування аміодарону з цими лікарськими засобами конче потрібне, рекомендується кардіомоніторинг в умовах стаціонару протягом перших 48 годин одночасного застосування цих медичних препаратів, після чого слід здійснювати моніторинг амбулаторно або пацієнту самостійно проводити моніторинг частоти серцевих скорочень щодня протягом щонайменше перших 2 тижнів лікування.

З огляду на тривалий час напіввиведення аміодарону кардіомоніторинг, описаний вище, також потрібно проводити пацієнтам, які припинили приймати аміодарон протягом останніх декількох місяців і мають розпочати лікування софосбувіром, окремо або в комбінації з іншими противірусними препаратами прямої дії (ПППД).

Усіх пацієнтів, які приймають або нещодавно приймали аміодарон у комбінації з лікарськими засобами, що містять софосбувір, треба попередити про симптоми брадикардії та порушень серцевої провідності і рекомендувати їм у разі виникнення таких симптомів негайно звернутися за медичною допомогою.

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

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

слід розглядати лише для профілактики небезпечних для життя шлуночкових аритмій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Не рекомендується одночасне застосування аміодарону з такими лікарськими засобами: циклоспорин, дилтіазем (для ін'єкцій) або верапаміл (для ін'єкцій), деякі протипаразитарні засоби (галофантрин, люмефантрин та пентамідин), деякі нейролептики (амісульприд, хлорпромазин, піамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол), фторхінолони (за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину), стимулювальні проносні засоби, метадон або фінголімод (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення, пов'язані з допоміжними речовинами. Цей лікарський засіб містить лактозу, тому не рекомендований до застосування пацієнтам із непереносністю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози і галактози (рідкісні спадкові захворювання).

Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія: важливо враховувати будь-яку ситуацію, коли у пацієнта виникає ризик гіпокаліємії, оскільки гіпокаліємія може провокувати проаритмогенні ефекти. Гіпокаліємію потрібно усунути до початку застосування аміодарону.

Небажані ефекти, зазначені нижче, найчастіше пов'язані з надмірним прийомом лікарського засобу; їх можна уникнути або мінімізувати, якщо точно дотримуватися мінімальної підтримувальної дози.

Під час лікування препаратом пацієнтам рекомендовано уникати сонячного опромінення або вживати відповідних захисних заходів.

Безпека та ефективність аміодарону для дітей не оцінювалися у контрольованих клінічних дослідженнях.

Через можливе підвищення порога дефібриляції та/або порога стимуляції у пацієнтів з імплантованими серцевими дефібриляторами або кардіостимуляторами потрібно перевіряти цей поріг до застосування аміодарону та кілька разів після початку його застосування, а також кожного разу при коригуванні дози препарату.

Анестезія. Анестезіолога слід попередити перед операцією про те, що пацієнт приймає аміодарон. Потенційні гемодинамічні порушення, пов'язані із загальною або місцевою анестезією, можуть посилювати побічні ефекти хронічного лікування аміодароном. Ці ефекти включають брадикардію, артеріальну гіпотензію, зменшення серцевого викиду та порушення серцевої провідності.

Крім того, у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, які отримували аміодарон, спостерігалися деякі випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому. У зв'язку з цим рекомендовано здійснювати ретельний нагляд за такими пацієнтами під час штучної вентиляції легень (див. розділ «Побічні реакції»).

Трансплантація. У ретроспективних дослідженнях застосування аміодарону перед виконанням трансплантації серця було асоційоване з підвищенням ризику первинної дисфункції трансплантата (ПДТ).

ПДТ є небезпечним для життя ускладненням після трансплантації серця, яке проявляється у перші 24 години після трансплантації дисфункцією лівого шлуночка, правого шлуночка або обох шлуночків, для якої не може бути визначена ніяка вторинна причина (див. розділ «Особливості застосування»). Тяжка ПДТ може бути необоротною.

Слід розглянути можливість якомога більш раннього призначення альтернативного антиаритмічного препарату перед трансплантацією пацієнтам, які очікують отримання серцевого трансплантата.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У дослідженнях на тваринах не було виявлено жодних тератогенних ефектів аміодарону, тому не очікується ефектів мальформації у людей. На сьогодні речовини, які спричиняють виникнення вад розвитку у людей, виявилися тератогенними у тварин під час належним чином контрольованих досліджень у двох видів.

Відповідних клінічних даних недостатньо для оцінки можливих тератогенних або фетотоксичних ефектів аміодарону при його введенні у лікувальних дозах у період 1 триместру вагітності.

Оскільки щитовидна залоза плода починає зв'язувати йод з 14 тижня, не очікується ніякого впливу на ембріональну щитовидну залозу, якщо препарат застосовувався до цього часу.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Надмірна кількість йоду, що надходить до організму при застосуванні цього лікарського засобу пізніше цього періоду, може призвести до виникнення гіпотиреозу у плода або навіть до розвитку клінічної картини гіпотиреозу плода (розвиток зоба).

Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, препарат протипоказаний з II триместру вагітності.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Слід врахувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату — по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8–10 днів. У деяких випадках пацієнту можуть бути потрібні більш високі дози (4–5 таблеток на добу), але завжди протягом короткого періоду та з електрокардіографічним контролем.

Підтримувальне лікування. Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу, яка буде індивідуальною для кожного пацієнта, і може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону для дітей не встановлені, тому застосування лікарського засобу дітям не рекомендується. Наявні на цей час дані наведені в розділі «Фармакологічні властивості».

Передозування.

Інформація щодо передозування аміодарону обмежена. Повідомляли про кілька випадків виникнення синусової брадикардії, шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*», та ураження печінки. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього препарату, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо серцевої функції, протягом досить тривалого періоду часу.

Лікування має бути симптоматичним. Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

Побічні ефекти класифіковані за системами органів та частотою виникнення: дуже часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); рідко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); дуже рідко ($< 0,01\%$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Розлади з боку органів зору.

Дуже часто. Мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею — не вимагають відміни аміодарону. У виняткових випадках асоційовані з кольоровими гало в сліпучому світлі або із затуманенням зору.

Мікродепозити у рогівці — це складні ліпідні відкладення, які повністю зникають після припинення прийому препарату.

Дуже рідко. Нейропатія зорового нерва (неврит зорового нерва), з нечіткістю та погіршенням зору, а також, за результатами огляду очного дна, з набряком соска зорового нерва, що може прогресувати до більш або менш важкого зниження гостроти зору. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом аміодарону на сьогоднішній день не встановлений. Проте у разі відсутності інших очевидних причин розвитку цього побічного явища рекомендовано припинити застосування аміодарону.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



Часто. Синюшна або синюшно-сіра пігментація шкіри, що виникає на тлі тривалого прийому високих добових доз препарату та повільно зникає після припинення лікування (протягом 10–24 місяців).

Дуже рідко. Еритема на тлі променевої терапії. Шкірні висипи, зазвичай неспецифічні. Ексфолювативний дерматит, хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом препарату на сьогоднішній день чітко не встановлений. Алопеція.

Частота невідома: Екзема. Тяжкі, іноді смертельні, шкірні реакції, зокрема токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла) та синдром Стівенса — Джонсона. Бульозний дерматит. Синдром DRESS (медикаментозна реакція з еозинофілією та системною симптоматикою).

Розлади з боку ендокринної системи.

Побічні ефекти з боку щитовидної залози.

Дуже часто. Відхилення вмісту гормонів щитовидної залози у крові (збільшений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3): не вимагають припинення застосування препарату, за винятком випадків, коли присутні клінічні ознаки дисфункції щитовидної залози, що не пов'язані з прийомом препарату.

Часто. Гіпотиреоз обумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносність холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівнів ТТГ підтверджує цей діагноз. Після припинення лікування препаратом нормальна функція щитовидної залози поступово відновлюється впродовж періоду від 1 до 3 місяців. Припинення лікування не обов'язкове: коли застосування аміодарону конче потрібне, лікування можна продовжувати у комбінації із замісною гормональною терапією гормонами щитовидної залози із застосуванням левотироксину. Дози L-тироксину можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ.

Гіпертиреоз встановити важче: симптоматика менш виражена (незначне зменшення маси тіла, що не має причини, недостатня ефективність антиангінальних та/або антиаритмічних лікарських засобів); у пацієнтів літнього віку спостерігаються психічні симптоми, навіть тиреотоксикоз.

Значне зниження рівнів високочутливого ТТГ підтверджує цей діагноз. У такому разі потрібно обов'язково припинити застосування аміодарону, чого, як правило, достатньо для настання клінічної нормалізації протягом 3–4 тижнів. Оскільки серйозні випадки цього побічного явища можуть бути летальними, слід невідкладно розпочати належну терапію.

Якщо причиною проблем є тиреотоксикоз (як безпосередньо, так і через його вплив на уразливу рівновагу міокарда), варіабельність ефективності синтетичних антигипертиреїдних препаратів обумовлює потребу прийому високих доз кортикостероїдів (1 мг/кг) протягом достатньо тривалого періоду (3 місяців). Повідомлялося про випадки гіпертиреозу тривалістю до кількох місяців після припинення застосування аміодарону.

Інші ендокринні розлади.

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

Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.

Часто. Повідомлялося про випадки дифузного інтерстиціального або альвеолярного пневмоніту та облітерувального бронхіоліту з пневмонією склеротичного типу, інколи з летальним наслідком. Поява задишки при фізичному навантаженні або сухого кашлю, зокрема разом із погіршенням загального стану (підвищена втомлюваність, зниження маси тіла та невелике підвищення температури тіла), вимагає рентгенологічного обстеження і, якщо потрібно, припинення застосування препарату, оскільки ці захворювання легень можуть призводити до легеневого фіброзу.

Раннє припинення застосування аміодарону, із призначенням терапії кортикостероїдами або без такого, сприяє поступовому зникненню симптоматики. Клінічні ознаки зазвичай зникають протягом 3–4 тижнів; покращання рентгенологічної картини та легеневої функції відбувається повільніше (протягом кількох місяців).

Зафіксовано кілька випадків розвитку плевриту, зазвичай асоційованого з інтерстиційною пневмопатією.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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

Частота невідома. Повідомлялося про випадки легеневої кровотечі, які інколи можуть проявлятися кровохарканням. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані з пневмопатією, спричиненою аміодароном.

Розлади з боку нервової системи.

Часто. Тремор або інша екстрапірамідна симптоматика. Порушення сну, зокрема нічні жахи. Периферична сенсорно-моторна або змішана периферична нейропатія.

Нечасто. Міопатія. Периферична сенсорна, моторна або змішана нейропатія та міопатія можуть розвинутиися через кілька місяців лікування, але іноді вони виникають через кілька років. Ці побічні явища, як правило, оборотні після припинення лікування. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення прийому препарату.

Дуже рідко. Мозочкова атаксія. Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль. У разі виникнення ізольованого головного болю потрібно провести обстеження, щоб визначити його можливу причину.

Частота невідома. Синдром паркінсонізму, паросмія.

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Повідомлялося про випадки ураження печінки; ці ураження діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові. Спостерігалися такі побічні явища:

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

Часто. Гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ у сироватці без підкреслення крові та/або з жовтяницею (зокрема печінкова недостатність), іноді летальне, яке вимагає припинення застосування препарату.

Дуже рідко. Хронічне ураження печінки, яке вимагає тривалого лікування. Гістологічні зміни відповідають картині псевдоалкогольного гепатиту або цирозу печінки. Оскільки клінічні та лабораторні ознаки нечітко виражені (варіабельна гепатомегалія, рівні трансаміназ у крові у 1,5–5 разів більше від норми), показане моніторування функції печінки. У разі підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після прийому препарату протягом більш ніж 6 місяців, слід запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні зміни зазвичай зникають після припинення застосування препарату. Зафіксовано кілька оборотних випадків таких змін.

Розлади з боку серця.

Часто. Брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна.

Нечасто. Порушення провідності міокарда (синаотріальна блокада, АВ-блокада різного ступеня).

Дуже рідко. Виражена брадикардія та, у виняткових випадках, відмова синусового вузла (на тлі дисфункції синусового вузла, у пацієнтів літнього віку). Виникнення або погіршення існуючої аритмії, що іноді супроводжується зупинкою серця.

Частота невідома. Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «torsade de pointes».

Розлади з боку травного тракту.

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

Частота невідома. Панкреатит / гострий панкреатит, сухість у роті, запори.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Дуже рідко. Епідидиміт — причинно-наслідковий зв'язок з прийомом цього лікарського засобу на сьогодні чітко не встановлений.

Частота невідома. Зниження лібідо.

Розлади з боку судин.

Дуже рідко. Васкуліт.

Результати досліджень.

Рідко. Рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток СНСАГ.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Дуже рідко. Ураження нирок з підвищенням рівня креатиніну в сироватці.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко. Тромбоцитопенія.

Частота невідома. Нейтропенія, агранулоцитоз.

Розлади з боку імунної системи.

Частота невідома. Зафіксовано випадки ангіоневротичного набряку та/або кропив'янки.

Загальні розлади.

Частота невідома. Зафіксовано випадки гранульоми, головним чином гранульоми кісткового мозку.

Порушення з боку обміну речовин і харчування.

Частота невідома. Зниження апетиту.

Порушення психіки.

Часто. Зниження лібідо.

Частота невідома. Сплутаність свідомості, марення, галюцинації.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини:

Частота невідома. Червоний вовчак.

Травми, отруєння та ускладнення процедур.

Частота невідома. Первинна дисфункція трансплантата після трансплантації серця, потенційно летальна (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду. 07.05.2024

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Текст узгоджено
04.04.2024