

ІНСТРУКЦІЯ**для медичного застосування лікарського засобу****АМІОДАРОН-ДАРНИЦЯ
AMIODARONE-DARNITSA****Склад:**

діюча речовина: amiodarone;

1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого зі злегка кремуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою та рискою.

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні лікарські засоби III класу.

Код АТХ C01B D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антиаритмічний засіб III класу. Проявляє антиаритмічну та антиангінальну дію.

Протиаритмічні властивості:

- подовження 3 фази потенціалу дії кардіоміоцитів зумовлене головним чином зменшенням току іонів калію (клас III за класифікацією Воген-Вільямса);
- сповільнення серцевого ритму завдяки пригніченню автоматизму синусового вузла. Цей ефект не блокується атропіном;
- неконкурентна α - та β -антиадренергічна дія;
- уповільнення синоатріального, передсердного та вузлового проведення імпульсу у міокарді, яке чим швидший ритм, тим більше виражене;
- 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 та підтримання серцевого викиду на тлі зниженого артеріального тиску і периферичного опору судин та при відсутності негативних інотропних ефектів.

Фармакокінетика.

Аміодарон є лікарським засобом із повільним виведенням та вираженою спорідненістю з тканинами.

Біодоступність після перорального застосування у різних пацієнтів коливається від 30 % до 80 % (середній показник 50 %). Після одноразового прийому максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3–7 годин. Терапевтична дія досягається у середньому протягом 1 тижня після початку прийому лікарського засобу (від кількох днів до двох тижнів).

Період напіввиведення аміодарону тривалий, має досить високий рівень між індивідуальною варіабельністю (від 20 до 100 днів). Упродовж перших днів лікування цей лікарський засіб накопичується у більшості тканин

організму, особливо у жировій тканині. Виведення розпочинається через кілька днів, а рівновага між надходженням та виведенням досягається упродовж кількох місяців з індивідуальними коливаннями.

Такі характеристики пояснюють необхідність застосування збільшеної дози з метою швидкого накопичення лікарського засобу у тканинах організму, що необхідно для досягнення терапевтичного ефекту.

Частина йоду вивільняється з лікарського засобу та виявляється у сечі у формі йодиду; 6 мг йоду за добу відповідає добовій дозі аміодарону 200 мг. Решта лікарського засобу, тобто більша частина йоду, виводиться з фекаліями після метаболізму у печінці.

Незначне виведення лікарського засобу із сечею дозволяє призначати його звичайні дози хворим із порушенням функції нирок.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика рецидиву:

- небезпечної для життя шлуночкової тахікардії: АМІОДАРОН-ДАРНИЦЯ призначати лише в умовах стаціонару під наглядом;
- документованої симптомної та інвалідизуючої шлуночкової тахікардії;
- документованої надшлуночкової тахікардії, якщо потреба у призначенні лікарського засобу визначена у пацієнтів із захворюванням, резистентним до іншого лікування, або з наявністю протипоказань до інших методів лікування фібриляції шлуночків.

Лікування надшлуночкової тахікардії: сповільнення або зменшення фібриляції передсердь або тріпотіння передсердь.

Аміодарон можна застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця та/або з лівошлуночковою дисфункцією серця (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Противопоказання.

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.

Дисфункція щитовидної залози (гіпертиреоз) – можливе загострення при прийомі аміодарону.

Гіперчутливість до йоду, аміодарону або до будь-якої із допоміжних речовин.

Вагітність.

Період годування груддю.

Комбінація з лікарськими засобами, які можуть індукувати виникнення піруетної шлуночкової тахікардії (*torsades de pointes*) (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону):

- протиаритмічні засоби Іа класу (*хінідин, гідрохінідин, дизопірамід*);
- протиаритмічні засоби ІІІ класу (*соталол, дофетилід, ібутилід*);
- інші лікарські засоби, такі як *сполуки арсену, 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»);
- теллапревір;
- кобіцистат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Противаритмічні 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 *аміодарон*, *дизопірамід*, *хінідінові сполуки*, *соталол*), протипоказане.

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

Одночасне застосування з лікарськими засобами, які мають негативну іотропну дію, сприяють сповільненню серцевого ритму та/або сповільнюють атріовентрикулярну провідність, є делікатним процесом, який 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 протиаритмічних лікарських засобів, чи ні. Додатковими факторами ризику є гіпокаліємія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що сповільнюють серцевий ритм») або вже наявне вроджене чи набуте подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть зумовлювати розвиток *torsades de pointes*, зокрема, належать протиаритмічні лікарські засоби Ia і III класів та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкаміцину ця взаємодія реалізується лише при використанні їхніх лікарських форм, які вводяться внутрішньовенним шляхом.

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

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

- протипаразитарні лікарські засоби (*галофантрин*, *люмефантрин*, *пентамідин*) також не рекомендовані до застосування

разом з 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 Ia класу, β -блокаторів, деяких протиаритмічних лікарських засобів III класу, деяких блокаторів кальцієвих каналів, лікарських засобів наперстянки, пілокарпіну та антихолінестеразних лікарських засобів.

Вплив інших лікарських засобів на аміодарон.

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

Ефекти аміодарону на інші лікарські засоби.

Аміодарон і/або його метаболіт дезетиламіодарон інгібують CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та P-глікопротеїн і можуть збільшувати експозицію їхніх субстратів. Оскільки ефект аміодарону тривалий, такі взаємодії можуть спостерігатись впродовж кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).

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

- протиаритмічні засоби Ia класу (*хінідин, гідрохінідин, дизопірамід*);
- протиаритмічні засоби III класу (*дофетилід, ібутилід, соталол*);
- інші лікарські засоби, такі як: *сполуки арсену, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон внутрішньовенно, домперидон, дронедарон, еритроміцин внутрішньовенно, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкаміцин внутрішньовенно, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин внутрішньовенно, тореміфен.*

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

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

Кобіцистат. Ризик збільшення частоти індукованих аміодароном побічних ефектів внаслідок зниження метаболізму.

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

Софосбувір. Тільки у пацієнтів, які отримують подвійну комбіновану терапію даклатасвіром/софосбувіром або ледипасвіром/софосбувіром, можлива брадикардія, у т. ч. симптомна або навіть летальна. Якщо застосування такої комбінації не можна уникнути, необхідний ретельний клінічний нагляд та моніторинг серцевої діяльності за допомогою ЕКГ, особливо впродовж перших кількох тижнів подвійної терапії.

Дилтіазем для ін'єкцій. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, слід здійснювати ретельний клінічний нагляд та моніторинг серцевої діяльності за допомогою ЕКГ.

Фінголімод. Потенціювання індукованих брадикардією ефектів, можливий летальний наслідок. Особливо це актуально для β -блокаторів, які інгібують механізми адренергічної компенсації. Після застосування першої дози лікарського засобу потрібен клінічний нагляд та моніторинг серцевої діяльності за допомогою ЕКГ впродовж 24 годин.

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

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

Верапаміл та 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.

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 1 або 2 лікарські засоби. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо

виконати попередню оцінку інтервалу QT та здійснення моніторингу ЕКГ.

Нейролептики, які можуть індукувати torsades de pointes (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол). 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*.

Стимульовальні проносні засоби. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії *torsades de pointes* (при цьому провокуючим фактором є гіпокаліємія). Перед застосуванням лікарського засобу потрібно провести корекцію гіпокаліємії, здійснювати моніторинг серцевої діяльності за допомогою ЕКГ та клінічний нагляд разом із контролем рівнів електролітів.

Фідаксоміцин. Підвищення концентрації фідаксоміцину в плазмі крові.

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

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

Субстрати Р-глікопротеїну. Амідарон є інгібітором Р-глікопротеїну. Очікується, що при одночасному застосуванні із субстратами Р-глікопротеїну буде збільшуватися їх концентрація у крові.

Пероральні антикоагулянти. Посилення антикоагулянтного ефекту та збільшення ризику геморагічних ускладнень.

Більш частий контроль міжнародного нормалізаційного співвідношення. Можливе коригування дози перорального антикоагулянту на тлі лікування амідароном та протягом 8 днів після відміни лікарського засобу.

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

β-блокатори, які застосовуються для лікування 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*. Клінічне та регулярне ЕКГ-моніторування.

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

Якщо дабігатран застосовують після проведення хірургічного втручання, потрібно проводити клінічне спостереження та коригування дози дабігатрану при необхідності, але не вище за 150 мг/добу.

Оскільки аміодарон має тривалий період напіввиведення, то виникнення взаємодій можливе впродовж кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

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

При застосуванні дигоксину спостерігається збільшення рівнів дигоксину в крові через зменшення кліренсу дигоксину, що потребує контролю серцевої діяльності за допомогою ЕКГ та клінічного спостереження, кількісного визначення рівнів дигоксину в крові та відповідного коригування дози дигоксину.

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

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

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

Лікарські засоби, що знижують вміст калію: діуретики, що знижують вміст калію (ізолювано або у комбінації), стимулюючі проносні, амфотерицин В (при внутрішньовенному введенні), глюкокортикоїди (при системному застосуванні), тетракозактид. 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 із пригніченням аміодароном метаболізму лікарського засобу в печінці. Клінічне та ЕКГ моніторування, а також, при необхідності, кількісне визначення плазмових концентрацій лідокаїну. При необхідності – коригування дози лідокаїну на тлі лікування аміодароном та після його відміни.

Орлістат. Ризик зменшення плазмових концентрацій аміодарону та його активного метаболіту. Клінічне моніторування та, при необхідності, моніторування ЕКГ.

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

Такролімус. Збільшення концентрацій такролімусу у крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Кількісне визначення концентрацій такролімусу в крові, моніторування функції нирок та коригування дози такролімусу на тлі одночасного застосування аміодарону та при його відміні.

Тамсулозин. Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці. Слід проводити клінічний моніторинг та у разі необхідності – корекцію дози тамсулозину під час лікування інгібітором ферменту та після припинення його застосування.

Вориконазол. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії *torsades de pointes*, оскільки можливе зниження метаболізму аміодарону. Потрібно здійснювати клінічний нагляд і моніторинг серцевої діяльності за допомогою ЕКГ, а у разі необхідності провести корекцію дози аміодарону.

Субстрати CYP2D6.

Флекаїнід. Аміодарон підвищує концентрації флекаїніду у плазмі крові внаслідок інгібування цитохрому CYP 2D6. Тому дозу флекаїніду необхідно коригувати.

Лікарські засоби, які метаболізуються цитохромом P450 3A4 (фентаніл, силденафіл, мідазолам, тріазолам, дигідроерготамін, ерготамін, статини, у т.ч. аторвастатин, ловастатин). Призначення їх з аміодароном, який є

інгібітором цього ферменту, підвищує концентрацію цих лікарських засобів у плазмі крові та як наслідок, можливе посилення їх токсичності.

Циклоспорин: комбінація з аміодароном може призводити до підвищення рівня циклоспорину в плазмі крові. Потрібно проводити корекцію дози.

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

Субстрати CYP3A4.

Аміодарон є інгібітором CYP3A4 і підвищує концентрацію в плазмі субстратів цього цитохрому, як результат – посилюється токсична дія вказаних субстратів.

Статини: при одночасному застосуванні аміодарону та статинів, які метаболізуються за допомогою CYP3A4, таких як симвастатин, аторвастатин та ловастатин, підвищується ризик виникнення м'язової токсичності (наприклад рабдоміолізу). При одночасному застосуванні з аміодароном рекомендується використовувати статини, які не метаболізуються за допомогою CYP3A4.

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

Інші лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою CYP3A4: лідокаїн, такролімус, силденафіл, мідазолам, триаололам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин.

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

Аміодарон є інгібітором CYP3A4 і підвищує концентрації цих молекул в плазмі крові, що призводить до підвищення їхньої токсичності.

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

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

Субстрати CYP2C9: аміодарон збільшує концентрації речовин, які є субстратами CYP2C9, таких як варфарин або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P4502C9.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

Пілокарпін: ризик надмірного сповільнення серцевого ритму (адитивні ефекти лікарських засобів, які сповільнюють серцевий ритм).

Особливості застосування.

Лікування аміодароном має проводити і контролювати тільки лікар, у якого є належні знання і досвід у лікуванні порушень серцевого ритму.

Частота та тяжкість небажаних ефектів залежать від дози, тому слід застосовувати мінімальну ефективну підтримуючу дозу.

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 прийому лікарського засобу може посилюватися сповільнення частоти серцевих скорочень. Слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку через ризик виникнення брадикардії. Аміодарон індукує зміни ЕКГ. Ці зміни включають подовження інтервалу QT внаслідок подовженої реполяризації, з можливою появою зубця U. Це є ознакою терапевтичної дії лікарського засобу, а не його токсичності.

Якщо спостерігається синоатрикулярна блокада або атріовентрикулярна блокада другого або третього ступеня, або біфасціальна блокада пучка Гіса, лікування треба припинити.

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

Повідомлялося про випадки появи аритмії або поширення вже наявної та лікованої аритмії (див. розділ «Побічні реакції»).

Ризик появи індукованої прийомом лікарських засобів тахікардії *torsades de pointes* при застосуванні аміодарону слабкий або навіть нижчий за такий при застосуванні більшості протиаритмічних засобів у пацієнтів з однаковим ступенем подовження інтервалу QT і зазвичай проявляється на тлі застосування деяких комбінацій лікарських засобів (див. розділ

«Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій») або при наявності порушень електролітної рівноваги (гіпокаліємія).

Порушення 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 проводитися.

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

Порушення з боку легень.

Поява задишки або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану, має розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності лікарського засобу, наприклад розвитку інтерстиційної пневмопатії, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку печінки.

Регулярне моніторування функції печінки рекомендоване на початку прийому лікарського засобу, далі періодично протягом лікування аміодароном (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно зменшити дозу аміодарону або відмінити цей лікарський засіб, якщо рівні трансаміназ зростають більш як у 3 рази порівняно з нормою цих показників.

При застосуванні аміодарону можуть розвиватися гострі печінкові розлади (включно з тяжкою гепатоцелюлярною недостатністю або печінковою недостатністю, іноді летальною) та хронічні печінкові розлади.

Нервово-м'язові порушення.

Аміодарон може зумовлювати сенсорну, моторну або змішану периферичну нейропатію і міопатію (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку органів зору.

При виникненні нечіткості зору або зниження гостроти зору необхідно негайно виконати повне офтальмологічне обстеження, у тому числі фундоскопію. Розвиток нейропатії або невриту зорового нерва,

зумовлених аміодароном, вимагає відміни лікарського засобу, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень аж до сліпоті (див. розділ «Побічні реакції»).

Тяжка брадикардія.

У пацієнтів, які приймали аміодарон у комбінації із софосбувіром, окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії для лікування гепатиту С, такими як даклатасвір, симепревір або ледипасвір, спостерігалось виникнення тяжкої, потенційно небезпечної для життя брадикардії та тяжких порушень серцевої провідності. У зв'язку з цим одночасне застосування цих лікарських засобів з аміодароном не рекомендується.

Якщо одночасного застосування цих лікарських засобів з аміодароном не можна уникнути, слід здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів на початку лікування софосбувіром (окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії). Пацієнти з високим ризиком виникнення брадіаритмії повинні знаходитись під відповідним наглядом впродовж щонайменше 48 годин після початку лікування софосбувіром.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону відповідний моніторинг потрібно також здійснювати у пацієнтів, які припинили приймати аміодарон у межах кількох місяців перед початком лікування софосбувіром, окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії.

Пацієнтів, які отримують такі лікарські засоби для лікування гепатиту С в комбінації з аміодароном, незалежно від прийому інших лікарських засобів, що знижують частоту серцевих скорочень, слід попередити про симптоми, які виникають при брадикардії та тяжких порушеннях серцевої провідності, та про те, що у разі їх появи необхідно звернутись за невідкладною медичною допомогою.

Порушення, пов'язані із взаємодіями з іншими лікарськими засобами.

Комбінації (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій») з такими лікарськими засобами, як β -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.

Застосування аміодарону не рекомендоване у комбінації з циклоспорином, дилтіаземом (для ін'єкцій) та верапамілом (для ін'єкцій), деякими протипаразитарними засобами (галофантрин, люмефантрин та пентамідин), деякими

нейролептиками (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол), фторхінолонами (за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину), стимулювальними проносними засобами, метадоном або фінголімодом (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія.

Гіпокаліємія може сприяти прояву проаритмічних ефектів лікарського засобу.

Не рекомендується застосування аміодарону з β-блокаторами, інгібіторами кальцієвих каналів, що знижують серцевий ритм (верапаміл, дилтіазем), стимулювальними проносними засобами, які можуть викликати гіпокаліємію.

Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування аміодарону. Необхідно проводити моніторинг рівня калію у сироватці крові.

Побічні ефекти, зазначені нижче, найчастіше пов'язані з надмірним прийомом лікарського засобу; їх можна уникнути або мінімізувати, застосовуючи мінімальну підтримувальну дозу.

Безпечність та ефективність аміодарону у дітей 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 аміодароном та кілька разів після початку його застосування, а також кожного разу при коригуванні дози лікарського засобу.

Вплив на шкіру і підшкірну клітковину.

Під час лікування аміодароном пацієнтам рекомендовано уникати ультрафіолетового опромінення.

Тяжкі бульозні реакції.

Аміодарон слід з обережністю призначати пацієнтам з високим ризиком виникнення серйозних шкірних реакцій, у тому числі синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу. Прийом аміодарону необхідно негайно припинити при першій появі шкірного висипу, пошкодження слизової оболонки або при будь-якому іншому прояві гіперчутливості.

Анестезія.

Анестезіолог має бути попереджений перед операцією про те, що пацієнт приймає аміодарон.

Довготривале лікування аміодароном може посилювати гемодинамічний ризик, асоційований із загальною та місцевою анестезією, що буде виражатися через побічні ефекти. До таких побічних ефектів належать, зокрема, брадикардія, артеріальна гіпотензія, зменшення серцевого викиду та порушення серцевої провідності. Крім того, у пацієнтів, які отримували аміодарон у ранньому післяопераційному періоді, спостерігалось кілька випадків гострого респіраторного дистрес-синдрому. У зв'язку з цим рекомендовано здійснювати за такими пацієнтами ретельний нагляд під час штучної вентиляції легень (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення, пов'язані із допоміжними речовинами.

Цей лікарський засіб містить лактозу. У зв'язку з цим його не слід застосовувати пацієнтам з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази саамів або синдромом мальабсорбції глюкози і галактози (рідкісні спадкові захворювання).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У тварин не було виявлено жодних тератогенних ефектів, тому не очікується ефектів мальформації у людей.

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

Оскільки щитовидна залоза плода починає зв'язувати йод з 14 тижня, не очікується ніякого впливу на щитовидну залозу ембріона, якщо лікарський засіб застосовувався до цього часу. Надмірна кількість йоду, що надходить до організму в період прийому лікарського засобу, може призвести до виникнення гіпотиреозу у плода. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей лікарський засіб протипоказаний до застосування під час вагітності.

Годування груддю. Аміодарон та його метаболіти разом з йодом екскретуються у грудне молоко у концентраціях вищих, ніж їхні концентрації у плазмі матері. Через ризик розвитку гіпотиреозу у новонародженого годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

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

У період лікування необхідно дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій через можливий розвиток побічних реакцій з боку органів зору або нервової системи.

Спосіб застосування та дози.

Призначати дорослим внутрішньо, під час або після їди, не розжовуючи, з невеликою кількістю рідини.

Початкове лікування.

Звичайний режим дозування лікарського засобу – 3 таблетки на добу протягом 8–10 днів.

У деяких випадках для початкового лікування застосовувати більш високі дози (4–5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та з моніторингом електрокардіограми.

Підтримуюче лікування.

Має бути визначена мінімальна ефективна доза, яка може бути різною залежно від пацієнта і варіювати від 0,5 таблетки на добу (1 таблетка на 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Діти.

Безпека та ефективність застосування аміодарону дітям на даний час не оцінювали, тому призначення цього лікарського засобу дітям не рекомендується.

Передозування.

Випадки передозування аміодароном недостатньо документовані. Повідомлялося про кілька випадків виникнення синусової брадикардії,

шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*, та ураження печінки. Лікування має бути симптоматичним. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього лікарського засобу, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо серцевої функції, протягом досить тривалого періоду часу. АМІОДАРОН-ДАРНИЦЯ та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

Побічні ефекти класифікувалися за системами органів та за частотою таким чином: дуже часто (> 10 %); часто (> 1 %, < 10 %); нечасто (> 0,1 %, < 1 %); рідко (> 0,01 %, < 0,1 %); дуже рідко (< 0,01 %).

З боку органів зору: дуже часто – мікродепозити 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 являють собою складні ліпідні відкладення та завжди є повністю зворотними після відміни лікарського засобу; дуже рідко – нейропатія зорового нерва (неврит зорового нерва) з нечіткістю зору та погіршенням зору, а також, за результатами огляду очного дна, з набряком соска зорового нерва, що може прогресувати більш меншого складнішого зниження гостроти зору. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом аміодарону на даний час не встановлений.

Проте у разі відсутності інших очевидних причин розвитку цього побічного явища рекомендовано відмінити аміодарон.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – повідомлялося про випадки інтерстиційного або дифузного альвеолярного захворювання легень та облітеруючого бронхіоліту з організуючою пневмонією (ОБОП), іноді летальні. Поява задишки при фізичному навантаженні або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану здоров'я (підвищена втомлюваність, зниження маси тіла та невелике підвищення температури тіла), потребує рентгенологічного обстеження та, при необхідності, відміни лікарського засобу, оскільки ці захворювання легень можуть призводити до легеневого фіброзу.

Рання відміна аміодарону, разом із призначенням терапії кортикостероїдами або без неї, призводить до поступового зникнення симптоматики. Клінічні ознаки зазвичай зникають протягом 3–4 тижнів; покращання рентгенологічної картини та легеневої функції відбувається повільніше (протягом кількох місяців).

Повідомлялося про кілька випадків розвитку плевриту, зазвичай асоційованого з інтерстиційною пневмопатією; дуже рідко – бронхоспазм, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою.

Гострий респіраторний дистрес-синдром, в окремих випадках – із летальним наслідком, іноді у ранньому післяопераційному періоді після хірургічного втручання (підозрювалася можлива взаємодія з високими дозами кисню) (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома (не може бути оцінена за доступними даними): повідомлялося про випадки легеневої кровотечі, які у деяких випадках можуть маніфестувати кровохарканням, дихальна недостатність. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані із пневмопатією, індукованою аміодароном.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – невеликі розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування лікарським засобом та зникають після зменшення його дози; частота невідома – панкреатит / гострий панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: випадки ураження печінки (ці випадки діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові); дуже часто – зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5–3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози лікарського засобу або спонтанно; часто – гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ в крові та/або з жовтяницею, іноді летальне, яке вимагає відміни лікарського засобу; дуже рідко – хронічне ураження печінки, цироз печінки, яке вимагає тривалого лікування, печінкова недостатність. Гістологічні зміни відповідають картині псевдоалкогольного гепатиту. Оскільки клінічні та лабораторні ознаки не чітко виражені (варіабельна гепатомегалія, підвищення рівнів трансаміназ в крові у 1,5–5 разів більше від норми), показане регулярне монітування функції печінки.

У випадку підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після прийому лікарського засобу протягом більше 6 місяців, необхідно запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні зміни зазвичай зникають після відміни лікарського засобу. Повідомлялося про кілька незворотних випадків таких змін.

З боку нервової системи: часто – тремор або інша екстрапірамідна симптоматика. Порушення сну, у тому числі нічні кошмари. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія; рідко – 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, зворотні після відміни лікарського засобу.

Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення прийому лікарського засобу; дуже рідко – мозочкова атаксія. Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль. При виникненні поодиноких головних болів необхідно виконати обстеження для визначення їхньої можливої причини.

З боку серцево-судинної системи: часто – брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна; нечасто – порушення провідності міокарда (синоатріальна блокада, АВ-блокада різного ступеня); дуже рідко – виражена брадикардія та, у виняткових випадках, відмова синусового вузла, про які повідомлялося у кількох випадках (на тлі дисфункції синусового вузла, у пацієнтів літнього віку), поява або погіршення проявів аритмії, що супроводжується нападами стенокардії. Пароксизмальна шлуночкова тахікардія *torsade de pointes*; Дуже рідко – васкуліт.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія. У пацієнтів, які приймали аміодарон, мали місце випадки розвитку гранульом кісткового мозку. Клінічне значення цього явища невідоме.

З боку імунної системи: частота невідома (не може бути оцінена за доступними даними) – випадки ангіоневротичного набряку, алергічні реакції, включаючи шкірні висипи.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – фотосенсибілізація. Рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування аміодароном; часто – пігментації шкіри синюшного або синюшно-сірого кольору, які виникають на тлі тривалого прийому високих добових доз лікарського засобу та повільно зникають після відміни лікарського засобу (протягом 10–24 місяців); дуже рідко – еритема на тлі променевої терапії. Шкірні висипи, зазвичай неспецифічні. Екسفоліативний дерматит, хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом лікарського засобу на даний час чітко не встановлений. Алопеція. Частота невідома – тяжкі, іноді смертельні, шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: дуже рідко – епідидиміт, імпотенція. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом цього лікарського засобу на даний час чітко не встановлений.

Лабораторні показники: рідко – рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ), особливо якщо АМІОДАРОН-ДАРНИЦЯ застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які можуть індукувати

гіпонатріємію; дуже рідко – ураження нирок з помірним підвищенням рівнів креатиніну.

З боку ендокринної системи: дуже часто – за винятком випадків, коли присутні клінічні ознаки дисфункції щитовидної залози, «не пов'язані з прийомом лікарського засобу» зміни з боку вмісту гормонів щитоподібної залози у крові (збільшений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3) не вимагають відміни лікарського засобу; часто – гіпотиреоїдизм зумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівнів ТТГ підтверджує цей діагноз. Еутиреоїдизм зазвичай досягається протягом 1–3 місяців після припинення прийому лікарського засобу. Відміна аміодарону не обов'язкова: у випадку, коли застосування аміодарону має обґрунтовані показання, лікування цим лікарським засобом може продовжуватися у комбінації з замісною гормональною терапією гормонами щитоподібної залози з використанням левотироксину. Дози левотироксину можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ. Гіпертиреоїдизм встановити важче: симптоматика менш виражена (невелике безпричинне зменшення маси тіла, недостатня ефективність антиангінальних та/або протиаритмічних лікарських засобів); у пацієнтів літнього віку спостерігаються психічні симптоми, навіть тиреотоксикоз.

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

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

Повідомлялося про випадки гіпертиреоїдизму протягом періоду тривалістю до кількох місяців після відміни аміодарону.

Інші ендокринні розлади.

Дуже рідкісні випадки СНСАГ (синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону), особливо якщо АМІОДАРОН-ДАРНИЦЯ застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які можуть індукувати гіпонатріємію (також див. підрозділ «Лабораторні показники»).

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 контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

по медицинскому применению лекарственного средства

АМИОДАРОН-ДАРНИЦА

AMIODARONE-DARNITSA

Состав:

действующее вещество: amiodarone;

1 таблетка содержит амиодарона гидрохлорида 200 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, крахмал картофельный, повидон, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого или белого со слегка кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Антиаритмические лекарственные средства III класса.

Код АТХ C01B D01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Антиаритмическое средство III класса. Оказывает антиаритмическое и антиангинальное действие.

Антиаритмические свойства:

- продление 3 фазы потенциала действия кардиомиоцитов обусловлено главным образом уменьшением тока ионов калия (класс III по классификации Воген-Вильямса);
- замедление сердечного ритма благодаря угнетению автоматизма синусового узла. Этот эффект не блокируется атропином;
- неконкурентное α - и β -антиадренергическое действие;
- замедление синоатриального, предсердного и узлового проведения импульса в миокарде, которое чем быстрее ритм, тем более выражено;
- 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 через умеренное уменьшение периферического сопротивления сосудов и уменьшение частоты сердечных сокращений;
- увеличение коронарного кровотока благодаря прямому действию на гладкие мышцы сосудов миокарда и поддержания сердечного выброса на фоне сниженного артериального давления и периферического сопротивления сосудов и при отсутствии негативных инотропных эффектов.

Фармакокинетика.

Амиодарон является лекарственным средством с медленным выведением и выраженным сродством с тканями.

Биодоступность после перорального приема у разных пациентов колеблется от 30 % до 80 % (средний показатель 50 %). После однократного приема максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–7 часов. Терапевтическое действие достигается в среднем в течение 1 недели после начала приема лекарственного средства (от нескольких дней до двух недель).

Период полувыведения амиодарона длительный, имеет достаточно высокий уровень между индивидуальной вариабельности (от 20 до 100 дней). В течение первых дней лечения это лекарственное средство

накапливается в большинстве тканей организма, особенно в жировой ткани. Выведение начинается через несколько дней, а равновесие между поступлением и выведением достигается в течение нескольких месяцев с индивидуальными колебаниями.

Такие характеристики объясняют необходимость применения повышенной дозы с целью быстрого накопления лекарственного средства в тканях организма, что необходимо для достижения терапевтического эффекта.

Часть йода высвобождается из лекарственного средства и обнаруживается в моче в форме йодида; 6 мг йода в сутки соответствует суточной дозе амиодарона 200 мг. Остатки лекарственного средства, то есть большая часть йода, выделяется с фекалиями после метаболизма в печени.

Незначительное выведение лекарственного средства с мочой позволяет назначать его обычные дозы больным с нарушением функции почек.

После отмены лечения выведение из организма продолжается в течение нескольких месяцев. Следует учитывать, что после отмены лекарственного средства его действие продолжается от 10 дней до 1 месяца.

Клинические характеристики.

Показания.

Профилактика рецидива:

- опасной для жизни желудочковой тахикардии: АМИОДАРОН-ДАРНИЦА назначать только в условиях стационара под наблюдением;
- документированной симптомной и инвалидизирующей желудочковой тахикардии;
- документированной наджелудочковой тахикардии, если потребность в назначении лекарственного средства определена у пациентов с заболеванием, резистентным к другому лечению, или с наличием противопоказаний к другим методам лечения фибрилляции желудочков.

Лечение наджелудочковой тахикардии: замедление или уменьшение фибрилляции предсердий или трепетание предсердий.

Амиодарон можно применять пациентам с ишемической болезнью сердца и/или левожелудочковой дисфункцией сердца (см. раздел «Фармакодинамика»).

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).

Нарушения атриовентрикулярной проводимости высокой степени при отсутствии эндокардиального кардиостимулятора.

Дисфункция щитовидной железы (гипертиреоз) – возможно обострение при приеме амиодарона.

Гиперчувствительность к йоду, амиодарону или к любому из вспомогательных веществ.

Беременность.

Период кормления грудью.

Комбинация с лекарственными средствами, которые могут индуцировать возникновение пируэтной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*) (за исключением противопаразитарных средств, нейролептиков и метадона):

- антиаритмические средства Ia класса (*хинидин, гидрохинидин, дизопирамид*);
- антиаритмические средства III класса (*соталол, дофетилид, ибутилид*);
- другие лекарственные средства, такие как *соединения арсена, бепридил, цизаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, доласетрон внутривенно, домперидон, дронедазон, эритромицин внутривенно, левофлоксацин, мехитазин, мизоластин, винкамин внутривенно, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин внутривенно, торемифен* (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- телпревир;
- кобицистат.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.Антиаритмические лекарственные средства.

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

Одновременное применение антиаритмических средств, принадлежащих к разным классам, может обеспечить достижение благоприятного терапевтического эффекта, но чаще всего лечение такой комбинацией является очень деликатным процессом, который требует тщательного клинического и ЭКГ-мониторирования.

Одновременное применение антиаритмических средств, которые могут индуцировать возникновение *torsades de pointes* (таких как *амиодарон*, *дизопирамид*, *хинидиновые соединения*, *соталол*), противопоказано.

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

Одновременное применение с лекарственными средствами, которые имеют отрицательное инотропное действие, способствуют замедлению сердечного ритма и/или замедляют атриовентрикулярную проводимость, является деликатным процессом, который требует тщательного клинического и ЭКГ-мониторирования.

Лекарственные средства, которые могут индуцировать развитие *torsades de pointes*.

Эта серьезная аритмия может быть индуцирована некоторыми лекарственными средствами, независимо от того, относятся они к противоаритмическим лекарственным средствам, или нет. Дополнительными факторами риска являются гипокалиемия (см. подраздел «Лекарственные средства, снижающие содержание калия»), брадикардия (см. подраздел «Лекарственные средства, замедляющие сердечный ритм») или уже имеющиеся врожденное либо приобретенное удлинение интервала QT.

К лекарственным средствам, которые могут обуславливать развитие *torsades de pointes*, в частности, принадлежат антиаритмические лекарственные средства Ia и III классов и некоторые нейролептики. Для доласетрона, эритромицина, спирамицина и винкамицина это взаимодействие реализуется только при использовании их лекарственных форм, которые вводятся внутривенным путем.

Одновременное использование двух лекарственных средств, каждое из которых является лекарственным средством, которое способствует возникновению *torsades de pointes*, обычно противопоказано.

Однако метадон и некоторые подгруппы лекарственных средств, является исключением из этого правила:

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

Лекарственные средства, замедляющие сердечный ритм.

Многие лекарственные средства могут обуславливать брадикардии. Это, в частности, касается противоаритмических лекарственных средств Ia класса, β -блокаторов, некоторых антиаритмических лекарственных средств III класса, некоторых блокаторов кальциевых каналов, лекарственных средств наперстянки, пилокарпина и антихолинэстеразных лекарственных средств.

Влияние других лекарственных средств на амиодарон.

Ингибиторы CYP3A4 и CYP2C8 потенциально могут подавлять метаболизм амиодарона и, таким образом, увеличивать его экспозицию.

Эффекты амиодарона на другие лекарственные средства.

Амиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон ингибируют CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-гликопротеин и могут увеличивать экспозицию их субстратов. Так как эффект амиодарона длительный, такие взаимодействия могут наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения лечения амиодароном.

Противопоказанные комбинации (см. раздел «Противопоказания»).

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

- антиаритмические средства Ia класса (*хинидин, гидрохинидин, дизопирамид*);

- антиаритмические средства III класса (*дофетилид, ибутилид, соталол*);
- другие лекарственные средства, такие как: *соединения арсена, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманил, доласетрон внутривенно, домперидон, дронедазон, эритромицин внутривенно, левофлоксацин, мехитазин, мизоластин, винкамицин внутривенно, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин внутривенно, торемифен.*

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

Телапревир. Расстройства автоматизма и проводимости кардиомиоцитов с риском возникновения чрезмерной брадикардии.

Кобицистат. Риск увеличения частоты индуцированных амиодароном побочных эффектов вследствие снижения метаболизма.

Не рекомендованные комбинации (см. раздел «Особенности применения»).

Софосбувир. Только у пациентов, получающих двойную комбинированную терапию даклатасвиром/софосбувиром или ледипасвиром/софосбувиром, возможна брадикардия, в т. ч. симптоматическая или даже летальная. Если применения такой комбинации нельзя избежать, необходимо тщательное клиническое наблюдение и мониторинг сердечной деятельности при помощи ЭКГ, особенно в течение первых нескольких недель двойной терапии.

Дилтиазем для инъекций. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады. Если применения этой комбинации избежать нельзя, следует осуществлять тщательное клиническое наблюдение и мониторинг сердечной деятельности при помощи ЭКГ.

Финголимод. Потенцирование индуцированных брадикардией эффектов, возможен летальный исход. Особенно это актуально для β -блокаторов, которые ингибируют механизмы адренергической компенсации. После применения первой дозы лекарственного средства нужно клиническое наблюдение и мониторинг сердечной деятельности при помощи ЭКГ в течение 24 часов.

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

Количественное определение сывороточных концентраций циклоспорина, мониторинг функции почек и коррекции дозы циклоспорина на фоне лечения амиодароном.

Верапамил и дилтиазем для инъекций. Риск развития брадикардии и атриовентрикулярной блокады.

Если применение этой комбинации нельзя избежать, очень важно осуществлять тщательный клинический контроль 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 1 или 2 лекарственных средства. Если применение этой комбинации нельзя избежать, очень важно выполнить предварительную оценку интервала QT и осуществление мониторирования ЭКГ.

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

Фторхинолоны, за исключением левофлоксацина и моксифлоксацина (противопоказанные комбинации). Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*.

Стимулирующие слабительные средства. Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии *torsades de pointes* (при этом провоцирующим фактором является гипокалиемия). Перед применением лекарственного средства следует провести коррекцию гипокалиемии, осуществлять мониторинг сердечной деятельности при помощи ЭКГ и клиническое наблюдение вместе с контролем уровней электролитов.

Фидаксимицин. Повышение концентрации фидаксомицина в плазме крови.

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

Комбинации, которые требуют предупредительных мер при применении.

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

Пероральные антикоагулянты. Усиление антикоагулянтного эффекта и повышение риска геморрагических осложнений.

Более частый контроль международного нормализованного отношения. Возможна корректировка дозы перорального антикоагулянта на фоне лечения амиодароном и в течение 8 суток после отмены лекарственного средства.

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

β-блокаторы, применяемые для лечения сердечной недостаточности (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол). Нарушения автоматизма и проводимости миокарда с риском чрезмерного замедления сердечного ритма.

Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*. Клиническое и регулярное ЭКГ-мониторирование.

Дабигатран. Увеличение плазменных концентраций дабигатрана с повышением риска геморрагических явлений.

Если дабигатран применяют после проведения хирургического вмешательства, нужно проводить клиническое наблюдение и коррекцию дозы дабигатрана при необходимости, но не выше 150 мг/сутки.

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

Препараты наперстянки. Подавление автоматизма (чрезмерное замедление сердечного ритма) и нарушение атриовентрикулярной проводимости.

При использовании дигоксина наблюдается увеличение уровня дигоксина в крови из-за уменьшения клиренса дигоксина, что требует контроля сердечной деятельности при помощи ЭКГ и клинического наблюдения, количественного определения уровня дигоксина в крови и соответствующей коррекции дозы дигоксина.

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

Некоторые макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин). Увеличение риска развития желудочковых аритмий,

особенно *torsades de pointes*. 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. ЭКГ и клиническое мониторирование.

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

Лекарственные средства, снижающие содержание калия: диуретики, которые снижают содержание калия (изолированно или в комбинации), стимулирующие слабительные, амфотерицин В (при внутривенном введении), глюкокортикоиды (при системном применении), тетракозактид. Увеличение риска желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes* (гипокалиемия является благоприятным 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. Клиническое и ЭКГ мониторирование, а также, при необходимости, количественное определение плазменных концентраций лидокаина. При необходимости – коррекция дозы лидокаина на фоне лечения амиодароном и после его отмены.

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

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

Такролимус. Увеличение концентраций такролимуса в крови из-за угнетения его метаболизма амиодароном. Количественное определение концентрации такролимуса в крови, мониторинг функции почек и коррекции дозы такролимуса на фоне одновременного применения амиодарона и при его отмене.

Тамсулозин. Риск усиления побочных эффектов, обусловленных тамсулозином, вследствие угнетения его метаболизма в печени. Следует

проводить клинический мониторинг и при необходимости – коррекцию дозы тамсулозина при лечении ингибитором фермента и после прекращения его применения.

Вориконазол. Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, особенно желудочковой тахикардии *torsades de pointes*, так как возможно снижение метаболизма амиодарона. Нужно проводить клиническое наблюдение и мониторинг сердечной деятельности при помощи ЭКГ, а при необходимости провести коррекцию дозы амиодарона.

Субстраты CYP2D6.

Флекаинид. Амиодарон повышает концентрацию флекаинида в плазме крови вследствие ингибирования цитохрома CYP 2D6. Поэтому дозу флекаинида необходимо корректировать.

Лекарственные средства, которые метаболизируются цитохромом P450 3A4 (фентанил, силденафил, мидазолам, триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, статины, в т.ч. аторвастатин, ловастатин). Назначение их с амиодароном, который является ингибитором этого фермента, повышает концентрацию этих лекарственных средств в плазме крови и как следствие, возможно усиление их токсичности.

Циклоспорин: комбинация с амиодароном может привести к повышению уровня циклоспорина в плазме крови. Необходимо проводить коррекцию дозы.

Фентанил: комбинация с амиодароном может усиливать фармакологическое действие фентанила и увеличивать риск его токсичности.

Субстраты CYP3A4.

Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и повышает концентрацию в плазме субстратов данного цитохрома, как результат – усиливается токсическое действие этих субстратов.

Статины: при одновременном использовании амиодарона и статинов, которые метаболизируются с помощью CYP3A4, таких как симвастатин, аторвастатин и ловастатин, повышается риск появления мышечной токсичности (например рабдомиолиза). При одновременном использовании с амиодароном рекомендуется использовать статины, которые не метаболизируются с помощью CYP3A4.

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

Другие лекарственные средства, которые метаболизируются с помощью CYP3A4: лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.

Антагонисты витамина К. Усиление эффектов антагонистов витамина К и повышение риска кровотечения. Нужен мониторинг международного нормализованного отношения (МНО). Дозу антагониста витамина К следует корректировать во время лечения амиодароном и в течение 8 дней после завершения лечения.

Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и повышает концентрации этих молекул в плазме крови, что приводит к повышению их токсичности.

Во время лечения амиодароном рекомендуется избегать использования ингибиторов CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных средств).

*Лекарственные средства, замедляющие сердечный ритм. Увеличение риска развития желудочковых аритмий, особенно *torsades de pointes*. Клиническое и ЭКГ мониторинг.*

Субстраты CYP2C9: амиодарон увеличивает концентрации веществ, которые являются субстратами CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин, за счет угнетения ферментов цитохрома P450C9.

Комбинации, которые требуют особого внимания.

Пилокарпин: риск избыточного замедление сердечного ритма (аддитивные эффекты лекарственных средств, замедляющие сердечный ритм).

Особенности применения.

Лечение амиодароном должен проводить и контролировать врач, у которого есть соответствующие знания и опыт в лечении нарушений сердечного ритма.

Частота и тяжесть нежелательных эффектов зависит от дозы, потому следует применять минимальную эффективную поддерживающую дозу.

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 приема лекарственного средства может усиливаться замедление частоты сердечных сокращений. Следует

с осторожностью использовать пациентам пожилого возраста из-за риска возникновения брадикардии. Амiodарон индуцирует изменения ЭКГ. Эти изменения включают удлинение интервала QT вследствие удлиненной реполяризации, с возможным появлением зубца U. Это является признаком терапевтического действия лекарственного средства, а не его токсичности.

Если наблюдается синоатрикулярная блокада или атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени, или бифасциальная блокада пучка Гиса, лечение нужно прекратить.

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 появления аритмии или усиление уже существующей и леченной аритмии (см. раздел «Побочные реакции»).

Риск появления индуцированной приемом лекарственных средств тахикардии *torsades de pointes* при применении амiodарона слабый или даже ниже такового при применении большинства антиаритмических средств у пациентов с одинаковой степенью удлинения интервала QT и обычно проявляется на фоне применения некоторых комбинаций лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») или при наличии нарушений электролитного равновесия (гипокалиемия).

Нарушения со стороны щитовидной железы.

Это лекарственное средство содержит йод, в связи с чем влияет 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 проводиться.

Амiodарон может обуславливать нарушение функции щитовидной железы, особенно у пациентов с дисфункцией щитовидной железы в анамнезе. Количественное определение содержания ТТГ рекомендуется у всех пациентов до начала применения лекарственного средства, а затем регулярно во время лечения и в течение нескольких месяцев после отмены лекарственного средства, а также в случае клинического подозрения на дисфункцию щитовидной железы (см. раздел «Побочные реакции»).

Нарушения со стороны легких.

Появление одышки или сухого кашля, как изолированных, так и ассоциированных с ухудшением общего состояния, должен

рассматриваться как возможный признак легочной токсичности лекарственного средства, например развития интерстициальной пневмопатии и требует рентгенологического обследования пациента (см. раздел «Побочные реакции»).

Нарушения со стороны печени.

Регулярное мониторирование функции печени рекомендуется в начале приема лекарственного средства, далее периодически во время лечения амиодароном (см. раздел «Побочные реакции»). Необходимо уменьшить дозу амиодарона или отменить это лекарственное средство, если уровни трансаминаз возрастают более чем в 3 раза в сравнении с нормой этих показателей.

При использовании амиодарона могут развиваться острые печеночные нарушения (включая тяжелую гепатоцеллюлярную недостаточность или печеночную недостаточность, иногда летальную) и хронические печеночные нарушения.

Нервно-мышечные нарушения.

Амиодарон может обуславливать 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, обусловленные амиодароном, требует отмены лекарственного средства, поскольку продолжение лечения может привести к прогрессированию нарушений вплоть до слепоты (см. раздел «Побочные реакции»).

Тяжелая брадикардия.

У пациентов, принимавших амиодарон в сочетании с софосбувиром, отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия для лечения гепатита С, такими как даклатасвир, симепревивир или ледипасвир, наблюдалось возникновение тяжелой, потенциально опасной для жизни брадикардии и тяжелых нарушений сердечной проводимости. В связи с этим одновременное применение этих лекарственных средств с амиодароном не рекомендуется.

Если одновременного применения этих лекарственных средств с амиодароном нельзя избежать, следует осуществлять тщательный мониторинг состояния пациентов в начале лечения софосбувиром

(отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия). Пациенты с высоким риском возникновения брадиаритмии должны находиться под соответствующим наблюдением в течение не менее 48 часов после начала лечения софосбувиром.

Из-за длительного периода полувыведения амиодарона соответствующий мониторинг нужно также осуществлять у пациентов, прекративших принимать амиодарон в пределах нескольких месяцев перед началом лечения софосбувиром, отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами прямого противовирусного действия.

Пациенты, получающие данные лекарственные средства для лечения гепатита С в комбинации с амиодароном, независимо от приема других лекарственных средств, снижающих частоту сердечных сокращений, должны быть предупреждены о симптомах, возникающих при брадикардии и тяжелых нарушениях сердечной проводимости, и о том, что в случае их появления необходимо обратиться за неотложной медицинской помощью.

Нарушения, связанные с взаимодействиями с другими лекарственными средствами.

Комбинации (см. раздел «Взаимодействие с лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») с такими лекарственными средствами, как β -блокаторы, кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, которая требует мер предосторожности при применении), верапамил и дилтиазем, должны рассматриваться только для профилактики опасных для жизни желудочковых аритмий.

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, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульпирид, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол), фторхинолонами (за исключением левофлоксацина и моксифлоксацина), стимулирующими слабительными средствами, метадоном или финголимодом (см. раздел «Взаимодействие с лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Электролитные нарушения, особенно гипокалиемия.

Гипокалиемия может способствовать проявлению проаритмических эффектов лекарственного средства.

Не рекомендуется применение амиодарона с β -блокаторами, ингибиторами кальциевых каналов, снижающими сердечный ритм (верапамил, дилтиазем), стимулирующими слабительными средствами, которые могут вызвать гипокалиемию.

Гипокалиемию необходимо устранить до начала применения амиодарона. Необходимо проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Побочные эффекты, указанные ниже, чаще всего связаны с чрезмерным приемом лекарственного средства; их можно избежать или минимизировать, применяя минимальную поддерживающую дозу.

Безопасность и эффективность амиодарона у детей 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 корректировке дозы лекарственного средства.

Влияние на кожу и подкожную клетчатку.

Во время лечения амиодароном пациентам рекомендовано избегать ультрафиолетового облучения.

Тяжелые буллезные реакции.

Амиодарон следует с осторожностью назначать пациентам с высоким риском возникновения серьезных кожных реакций, в том числе синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Прием амиодарона необходимо немедленно прекратить при первом появлении кожной сыпи, повреждения слизистой оболочки или при любом другом проявлении гиперчувствительности.

Анестезия.

Анестезиолог должен быть предупрежден перед операцией о том, что пациент принимает амиодарон.

Длительное лечение амиодароном может усиливать гемодинамический риск, ассоциированный с общей и местной анестезией, что будет выражаться через побочные эффекты. К таким побочным эффектам относятся, в частности, 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 за такими пациентами тщательное наблюдение во время искусственной вентиляции легких (см. раздел «Побочные реакции»).

Нарушения, связанные со вспомогательными веществами.

Это лекарственное средство содержит лактозу. В связи с этим его не следует использовать пациентам с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы саамов или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы (редкие наследственные заболевания).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. У животных не было выявлено никаких тератогенных эффектов, поэтому не ожидается эффектов мальформации у людей.

Соответствующих клинических данных недостаточно для оценки возможных тератогенных или фетотоксических эффектов амиодарона при его введении в лечебных дозах в I триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод с 14 недели, не ожидается никакого влияния на щитовидную железу эмбриона, если лекарственное средство применялось до этого времени. Избыточное количество йода, поступающего в организм в период приема лекарственного средства, может привести к возникновению гипотиреоза у плода. Учитывая влияние амиодарона на щитовидную железу плода, это лекарственное средство противопоказано к применению во время беременности.

Кормление грудью. Амиодарон и его метаболиты вместе с йодом экскретируются в грудное молоко в концентрациях больших, чем их концентрации в плазме матери. Из-за риска развития гипотиреоза у новорожденного кормления грудью противопоказано в период лечения амиодароном.

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

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций из-за возможного развития побочных реакций со стороны органов зрения и нервной системы.

Способ применения и дозы.

Назначать взрослым внутрь во время или после еды, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости.

Начальное лечение.

Обычный режим дозирования лекарственного средства – 3 таблетки в сутки в течение 8–10 дней.

В некоторых случаях для начального лечения применяют более высокие дозы (4–5 таблеток в сутки), но всегда – в течение короткого периода времени и с мониторингом электрокардиограммы.

Поддерживающее лечение.

Должна быть определена минимальная эффективная доза, которая может быть разной в зависимости от пациента и варьировать от 0,5 таблетки в сутки (1 таблетка на 2 дня) до 2 таблеток в сутки.

Дети.

Безопасность и эффективность применения амиодарона детям на данное время не оценивались, поэтому назначение этого лекарственного средства детям не рекомендуется.

Передозировка.

Случаи передозировки амиодароном недостаточно документированы. Сообщалось о нескольких случаях возникновения синусовой брадикардии, желудочковой аритмии, особенно *torsades de pointes*, и поражения печени. Лечение должно быть симптоматическим. Учитывая фармакокинетический профиль этого лекарственного средства, рекомендуется мониторинг состояния пациента, особенно сердечной функции, в течение достаточно длительного периода времени. АМИОДАРОН-ДАРНИЦА и его метаболиты не выводятся с помощью диализа.

Побочные реакции.

Побочные эффекты классифицировались по системам органов и по частоте следующим образом: очень часто (> 10 %); часто (> 1 %, < 10 %); нечасто (> 0,1 %, < 1 %); редко (> 0,01 %, < 0,1 %); очень редко (< 0,01 %).

Со стороны органов зрения: очень часто – микродепозиты в роговице, почти у всех взрослых лиц, 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 представляют собой сложные липидные отложения и всегда полностью обратимые после отмены лекарственного средства, очень редко – невропатия зрительного нерва (неврит зрительного нерва) с нечеткостью зрения и ухудшением зрения, а также, по результатам осмотра глазного дна, с отеком соска зрительного нерва, который может прогрессировать до более или менее тяжелого снижения остроты зрения. Причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом амиодарона на данное время не установлена.

Однако при отсутствии других очевидных причин развития этого побочного явления рекомендовано отменить амиодарон.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – сообщалось о случаях интерстициального или диффузного альвеолярного заболевания легких и облитерирующего бронхолита с организующей пневмонией (ОБОП), иногда летальные. 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, ведет к постепенному исчезновению симптоматики. Клинические признаки обычно исчезают в течение 3–4 недель; улучшения рентгенологической картины и легочной функции происходит медленнее (в течение нескольких месяцев).

Сообщалось о нескольких случаях развития плеврита, обычно ассоциированного с интерстициальной пневмопатией; очень редко – бронхоспазм, особенно у пациентов с бронхиальной астмой.

Острый респираторный дистресс-синдром, в отдельных случаях – с летальным исходом, иногда в раннем послеоперационном периоде после хирургического вмешательства (подозревалося возможное взаимодействие с высокими дозами кислорода) (см. раздел «Особенности применения»).

Частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным): сообщалось о случаях легочного кровотечения, которые в некоторых случаях могут манифестировать кровохарканьем, дыхательная недостаточность. Эти легочные побочные эффекты часто ассоциированы с пневмопатией, индуцированной амиодароном.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – небольшие расстройства пищеварения (тошнота, рвота, дисгевзия), которые обычно возникают в начале лечения лекарственным средством и исчезают после уменьшения его дозы; частота неизвестна – панкреатит/ острый панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: случаи поражения печени (эти случаи диагностировались по повышению уровня трансаминаз в сыворотке крови); очень часто – обычно умеренное и изолированное повышение уровней трансаминаз (в 1,5–3 раза выше нормы), которое исчезало после изменения дозы лекарственного средства или спонтанно; часто – острое поражение печени с повышением уровня трансаминаз в крови и/или желтухой, иногда летальное, которое требует отмены лекарственного средства; очень редко – хроническое поражение печени, цирроз печени, которое требует длительного лечения, печеночная недостаточность. Гистологические изменения соответствуют картине псевдоалкогольного гепатита. Поскольку клинические и лабораторные признаки не четко выражены (вариабельная гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз в крови в 1,5–5 раз выше нормы), показано регулярное мониторинговое наблюдение функции печени.

В случае повышения уровня трансаминаз в крови, даже умеренного, возникающего после приема лекарственного средства в течение более 6 месяцев, необходимо заподозрить развитие хронического поражения печени. Эти клинические и биологические изменения обычно исчезают после отмены лекарственного средства. Сообщалось о нескольких необратимых случаях таких изменений.

Со стороны нервной системы: часто – тремор или иная экстрапирамидная симптоматика. Нарушения сна, в том числе ночные кошмары. Сенсорная, моторная или смешанная периферическая невропатия; редко – 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, обратные после отмены лекарственного средства.

Однако выздоровление может быть неполным, очень медленным и наблюдаться только через несколько месяцев после прекращения приема лекарственного средства очень редко – мозжечковая атаксия. Доброкачественная внутричерепная гипертензия, головная боль. При возникновении единичных головных болей необходимо выполнить обследование для определения их возможной причины.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – брадикардия, обычно умеренная и дозозависимая; нечасто – нарушение проводимости миокарда (синоатриальная блокада, АВ-блокада различной степени), очень редко – выраженная брадикардия и, в исключительных случаях, отказ синусового узла, о которых сообщалось в нескольких случаях (на фоне дисфункции синусового узла, у пациентов пожилого возраста), появление или ухудшение проявлений аритмии, которые сопровождаются приступами стенокардии. Пароксизмальная желудочковая тахикардия *torsade de pointes*. Очень редко – васкулит.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия. У пациентов, принимавших амиодарон, имели место случаи развития гранулем костного мозга. Клиническое значение этого явления неизвестно.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным) – случаи ангионевротического отека, аллергических реакций, включая кожные высыпания.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – фотосенсибилизация. Рекомендуется избегать воздействия солнечного излучения (и ультрафиолетового излучения в целом) во время лечения амиодароном; часто – пигментации кожи синюшного или синюшно-серого цвета, которые возникают на фоне длительного приема высоких суточных доз и медленно исчезают после отмены лекарственного средства (в течение 10–24 месяцев); очень редко – эритема на фоне лучевой терапии. Кожные высыпания, обычно неспецифические. Эксфолиативный дерматит, хотя причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом лекарственного средства на данное время четко не установлена. Алопеция. Частота неизвестна – тяжелые, иногда смертельные, кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: очень редко – эпидидимит, импотенция. Причинно-следственная связь этого побочного явления с приемом этого лекарственного средства на данное время четко не установлена.

Лабораторные показатели: редко – редкие случаи гипонатриемии могут свидетельствовать о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ), особенно если АМИОДАРОН-ДАРНИЦА принимать одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать гипонатриемию; очень редко – поражение почек с умеренным повышением уровня креатинина.

Со стороны эндокринной системы: очень часто – за исключением случаев, когда присутствуют клинические признаки дисфункции щитовидной

железы, «не связанные с приемом лекарственного средства» изменения со стороны содержания гормонов щитовидной железы в крови (увеличенный уровень Т4, нормальный или несколько уменьшенный уровень Т3) не требуют отмены лекарственного средства; часто – 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 амиодарона не обязательна: в случае, когда применение амиодарона имеет обоснованные показания, лечение этим лекарственным средством может продолжаться в сочетании с заместительной гормональной терапией гормонами щитовидной железы с использованием левотироксина. Дозы левотироксина могут быть откорректированы в зависимости от уровней ТТГ. Гипертиреоз установить труднее: 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 уровня 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 безотлагательно начать надлежащую терапию.

В случае, когда причиной проблем является тиреотоксикоз (как непосредственно, так и через его влияние на уязвимое равновесие миокарда), вариабельность эффективности синтетических антигипертиреозных лекарственных средств обуславливает необходимость рекомендовать прием высоких доз кортикостероидов (1 мг/кг) в течение довольно длительного периода времени (3 месяцев).

Сообщалось о случаях гипертиреоза в течение периода продолжительностью до нескольких месяцев после отмены амиодарона.

Другие эндокринные расстройства.

Очень редки случаи СНАСГ (синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона) особенно если АМИОДАРОН-ДАРНИЦА применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать гипонатриемию (также см. подраздел «Лабораторные показатели»).

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 контурной ячейковой упаковке; по 3 контурные ячейковые упаковки в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.