

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Склад:

діюча речовина: аміодарону гідрохлорид;

1 мл препарату містить 50 мг аміодарону гідрохлориду;

допоміжні речовини: полісорбат 80, бензиловий спирт, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма.

Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина світло-жовтого кольору з зеленуватим відтінком або рідина світло-жовтого кольору, вільна від частинок.

Фармакотерапевтична група.

Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антиаритмічний препарат III класу. Антиаритмічна дія зумовлена збільшенням 3 фази потенціалу дії головним чином за рахунок блокади калієвих каналів мембран кардіоміоцитів, а також кальцієвих каналів, уповільненням провідності по AV-вузлу та зниженням автоматизму синусового вузла. Незначною мірою блокує відкриті та інактивовані натрієві канали та уповільнює швидкий вхідний натрієвий потік. Препарат неконкурентно блокує альфа- та бета-адренорецептори переважно міокарда, що також сприяє сповільненню синоатриальної, передсердної та AV-провідності, не впливаючи на внутрішньошлуночкову провідність. Аміодарон збільшує рефрактерний період та зменшує збудливість міокарда. Сповільнює проведення збудження та подовжує рефрактерний період додаткових передсердно-шлуночкових шляхів. Антиангінальна дія аміодарону зумовлена зниженням споживання кисню міокардом за рахунок зменшення частоти серцевих скорочень та зниження загального периферичного опору судин. Аміодарон не спричиняє значного негативного інотропного ефекту.

Фармакокінетика.

Аміодарон має великий об'єм розподілення. У перші дні призначення накопичується практично у всіх тканинах, особливо у жировій тканині, печінці, селезінці, легенях. Ступінь зв'язування з білками плазми крові висока і становить > 95%. Кількість внутрішньовенно введеного аміодарону в крові швидко знижується внаслідок насичення тканин та зв'язування його з рецепторами. Максимум активності досягається через 15 хвилин та знижується упродовж 4 годин.

Проникає через плацентарний бар'єр та в грудне молоко. Період напіввиведення аміодарону відрізняється великою варіабельністю та становить 20–100 діб. Метаболізується в печінці. Аміодарон містить йод, при метаболізмі в печінці відбувається відщеплення йоду та виділення його з сечею у вигляді солей. Ниркова екскреція аміодарону незначна. Основна частина аміодарону та його метаболітів виділяється через кишечник. Після припинення лікування аміодароном його виведення з організму продовжується протягом кількох місяців, а його ефективна дія триває протягом кількох днів або навіть тижнів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Тяжкі порушення серцевого ритму, коли лікування шляхом перорального застосування аміодарону недоцільне, зокрема таких як:

передсердна аритмія з високою частотою скорочень шлуночків;

тахікардія, пов'язана з синдромом Вольффа-Паркінсона-Уайта;

задокументована симптоматична шлуночкова аритмія, що призвела до непрацездатності.

Серцево-легенева реанімація при зупинці серця, яка виникла внаслідок фібриляції шлуночків та яка є резистентною до зовнішньої електроімпульсної терапії.

Протипоказання.

Гіперчутливість до йоду та/або аміодарону, до інших компонентів препарату;

синусова брадикардія (< 50–55 скорочень/хв), синоатріальна блокада, синдром слабкості синусового вузла за відсутності штучного водія ритму (небезпека зупинки синусового вузла);

тяжкі порушення провідності (AV-блокада II і III ступеня, біфасцикулярна або трифасцикулярна блокада) за відсутності штучного водія ритму;

циркуляторний колапс, тяжка артеріальна гіпотензія, кардіоміопатія, декомпенсована серцева недостатність, тяжка дихальна недостатність є протипоказанням для введення Аритмілу у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції (можливе різке погіршення стану хворого);

порушення функції щитовидної залози (гіпотиреоз, гіпертиреоз). До початку лікування бажано перевіряти функцію щитовидної залози всім пацієнтам;

одночасне застосування з препаратами, які можуть спричинити поліморфну шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes»:

антиаритмічні препарати Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

антиаритмічні препарати III класу (соталол, дофетилід, ібутилід);

інші препарати, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласетрон для внутрішньовенного введення, домперидон, дронедарон, прукалоприд, еритроміцин (внутрішньовенно), мізоластин, моксифлоксацин, левофлоксацин, меквітазин, мізоластин, циталопрам, есциталопрам, спіраміцин (внутрішньовенно), вінкамін (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики (детально в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

телапревір;

кобіцистат.

Вищезазначені протипоказання не приймаються до уваги при кардіопульмональній реанімації у випадках нападу резистентної до зовнішньої електроімпульсної терапії фібриляції шлуночків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Аміодарон є інгібітором СYP3A, тому препарати або речовини, які є субстратами, інгібіторами, індукторами СYP3A, можуть мати взаємодії з аміодароном. Це особливо важливо для препаратів, застосування яких пов'язане з ризиком розвитку серйозних токсичних ефектів, таких як, наприклад, *інші антиаритмічні засоби*.

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

Антиаритмічні препарати. Збільшується міокардіальна депресія при сумісному застосуванні кількох антиаритмічних препаратів. Більшість антиаритмічних препаратів пригнічують серцевий автоматизм, провідність та скоротливість міокарда. Одночасне застосування антиаритмічних засобів, які належать до різних класів, може забезпечити досягнення сприятливого терапевтичного ефекту, але найчастіше лікування такою комбінацією потребує ретельного клінічного моніторингу та контролю ЕКГ. Одночасне застосування антиаритмічних засобів, що можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes» (аміодарон, дизопірамід, хінідинові сполуки, соталол та інші), протипоказане.

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

Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, що мають негативну інотропну дію, сприяють брадикардії та/або сповільнюють атріовентрикулярну провідність, потребує ретельного клінічного моніторингу та контролю ЕКГ.

Лікарські засоби, що можуть спричинити пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes». Цей серйозний тип аритмії може бути спричинений певними лікарськими засобами незалежно від того, чи мають вони антиаритмічну дію. Факторами, що сприяють її розвитку, є гіпокаліємія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що можуть спричинити

гіпокаліємію»), брадикардія (див. підрозділ «Препарати, що сповільнюють серцевий ритм») або вже існуюче вроджене або набуте подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть спричинити пароксизмальну тахікардію типу «torsade de pointes», належать, зокрема, антиаритмічні засоби класів Ia, III та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкаміну ця взаємодія реалізується лише при застосуванні їх внутрішньовенних лікарських форм.

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

Проте це не стосується деяких із таких препаратів, що розцінюються як абсолютно необхідні та лише не рекомендовані до застосування разом із іншими засобами, що сприяють виникненню шлуночкової тахікардії типу «torsade de pointes»: метадон, протипаразитарні препарати (галофантрин, люмефантрин, пентамідин), нейролептики.

Препарати, що сповільнюють серцевий ритм. Багато лікарських засобів можуть спричинити брадикардію. Це стосується, зокрема, антиаритмічних засобів класу IA, бета-блокаторів, деяких антиаритмічних засобів класу III, деяких блокаторів кальцієвих каналів, препаратів наперстянки, пілокарпіну та антихолінестеразних засобів.

Вплив аміодарону на інші лікарські засоби. Аміодарон та/або його метаболіт дезетиламіодарон пригнічують CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та P-глікопротеїн і можуть збільшувати вплив їх субстратів. У зв'язку з тривалим періодом напіввиведення аміодарону можливість взаємодії існує не тільки при супутній терапії з іншими лікарськими засобами, але і з препаратами, що призначають впродовж кількох місяців після відміни аміодарону.

Вплив інших лікарських засобів на аміодарон. Інгібітори CYP3A4 і CYP2C8 можуть пригнічувати метаболізм аміодарону і збільшувати його вплив. Під час лікування аміодароном рекомендується уникати застосування інгібіторів CYP3A4 (наприклад, грейпфрутового соку та деяких лікарських засобів).

Комбінована терапія з наступними препаратами протипоказана

Лікарські засоби, що можуть спричинити пролонгацію інтервалу QT або підвищувати ризик розвитку поліморфної пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» («torsade de pointes») (за винятком протипаразитарних препаратів, нейролептиків та метаодону; див. підрозділ «Комбінована терапія з наступними препаратами не рекомендується»)

Антиаритмічні препарати класу IA, наприклад, хінідин, гідрохінідин, прокаїнамід, дизопірамід;

антиаритмічні препарати класу III, наприклад, дофетилід, ібутилід, соталол, бретилій, дронедазон;

інші препарати, які не мають антиаритмічної активності, включаючи макролідні антибіотики (еритроміцин та спіраміцин для внутрішньовенного введення), ко-тримоксазол для внутрішньовенного введення, вінкамін (внутрішньовенно), цизаприд, бепридил, сполуки миш'яку, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), домперидон, прукалоприд;

деякі антипсихотичні засоби (хлорпромазин, ціамемазин, левопромазин, тіоридазин, трифлуоперазин, амисульприд, сульпірид, тіаприд, вераліприд, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сультоприд, зуклопентиксол);

препарати літію і трициклічні антидепресанти, наприклад, докsepін, мапротилін, амітриптилін; деякі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), наприклад, циталопрам, есциталопрам;

деякі антигістамінні препарати, наприклад, лоратадин, терфенадин, астемізол, мізоластин, меквітазин;

протималярійні препарати, наприклад, хінін, мефлохін, хлорохін;

моксифлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин, тореміфен.

Телапревір: порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірної брадикардії.

Кобіцистат: Ризик посилення небажаних реакцій, спричинених аміодароном, через сповільнення метаболізму аміодарону.

Комбінована терапія з наступними препаратами не рекомендується

Софосбувір: одночасне застосування аміодарону та софосбувіру у комбінації з іншим противірусним препаратом прямої дії на НСС (вірус гепатита С) (наприклад, даклтасвіром, симепревіром або ледіпасвіром) може призвести до серйозної симптоматичної або навіть летальної брадикардії, механізм якої невідомий. Якщо не можна уникнути такої комбінації, необхідно ретельно моніторувати стан пацієнта та показники ЕКГ, особливо впродовж кількох перших тижнів комбінованої терапії.

Бета-адреноблокатори, крім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація потребує застережень при застосуванні), та *деякі інгібітори кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл):* можливе потенціювання негативних хронотропних ефектів та уповільнення провідності з розвитком вираженої брадикардії, атріовентрикулярної блокади, збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо «torsade de pointes». Якщо така комбінація неминуха, необхідний ретельний попередній контроль інтервалу QT і постійний ЕКГ-контроль у процесі лікування.

Стимулюючі проносні: можуть призвести до гіпокаліємії, збільшуючи тим самим ризик «torsade de pointes»; слід застосовувати інші види проносних.

Фідаксоміцин: збільшення концентрацій фідаксоміцину в плазмі крові.

Інгібітори ВІЛ-протеази: аміодарон метаболізується ізоферментами цитохрому P450 CYP3A4 і CYP2C8, тому можливі взаємодії з інгібіторами цих ферментів, зокрема з інгібіторами CYP3A4, такими як інгібітори ВІЛ-протеази. Комбінація може призвести до гальмування метаболізму аміодарону, збільшенню його концентрації та підвищенню ризику серйозних побічних ефектів (наприклад, аритмії). Такої комбінації слід уникати. Якщо така комбінація необхідна, стан пацієнта слід ретельно контролювати.

Метадон: підвищений ризик шлуночкових аритмій, зокрема типу «torsade de pointes». Необхідний контроль ЕКГ та клінічний контроль.

Антипаразитарні засоби, що можуть спричиняти пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes», а саме галофантрин, люмефантрин, пентамідин: підвищений ризик шлуночкової аритмії, зокрема типу «torsade de pointes»; за можливості слід відмінити аміодарон або один з цих препаратів. Якщо неможливо уникнути цієї комбінації, необхідно зробити попередню оцінку тривалості інтервалу QT перед призначенням та контролювати показники ЕКГ під час лікування.

Грейпфрутовий сік: слід уникати його вживання під час лікування аміодароном, оскільки він інгібує цитохром P450 3A4, що може призвести до підвищення концентрації аміодарону в плазмі крові.

Фторхінолони

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

Комбінована терапія з наступними препаратами потребує застережних заходів

Лікарські засоби, що можуть спричинити гіпокаліємію і тим самим підвищити ризик пароксизмальної тахікардії типу «torsade de pointes»:

діуретики, ізольовано або в комбінації;

системні глюкокортикоїди та мінералокортикоїди, тетракозактид;

амфотерицин В (внутрішньовенно).

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

У випадку виникнення пароксизмальної тахікардії типу «torsade de pointes» не слід застосовувати антиаритмічні препарати, а слід проводити

шлуночкову кардіостимуляцію, спрямовану на зниження частоти серцевих скорочень, можливе внутрішньовенне введення препаратів магнію.

Загальна анестезія або високі дози кисневої терапії

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

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

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

Інші препарати, що спричиняють брадикардію: крім зазначених вище бета-блокаторів, крім соталолу (протипоказана комбінація), блокаторів кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл), серцевих глікозидів, аміодарон взаємодіє з клонідином, гуанфацином, інгібіторами холінерастери (донепезил, галантамін, ривастигмін, такрин, амбемоній, піридостигмін, неостигмін), пілокарпіном з підвищенням ризику розвитку надмірної брадикардії (адитивні ефекти), шлуночкових порушень ритму, особливо пароксизмальної тахікардії типу «torsade de pointes». Рекомендується клінічний та електрокардіографічний контроль стану пацієнта.

Субстрати Р-глікопротеїну

Аміодарон є інгібітором Р-глікопротеїну. Очікується, що одночасне його застосування з субстратами Р-глікопротеїну призведе до збільшення їх експозиції та ризику їх побічних реакцій.

Дабігатран: з підвищенням концентрації дабігатрану у плазмі крові зростає ризик кровотеч, тому необхідний клінічний моніторинг та коригування дози дабігатрану (не вище 150 мг/добу).

Серцеві глікозиди (препарати наперстянки), в т.ч. дигоксин: можливі порушення автоматизму (виражена брадикардія) та атріовентрикулярної провідності (синергізм дії); можливе збільшення концентрації дигоксину в плазмі крові (через зниження його кліренсу) та підвищення ризику токсичності дигоксину. Необхідний клінічний, електрокардіографічний та лабораторний контроль (при можливості визначення рівня дигоксину в плазмі крові) для раннього виявлення ознак глікозидної інтоксикації; може виникнути необхідність зниження дози дигоксину вдвічі.

Субстрати CYP2C9

Аміодарон підвищує концентрацію субстратів CYP 2C9 в плазмі крові, наприклад, пероральних антикоагулянтів (варфарин) та фенітоїну, пригнічуючи цитохром P450 2C9.

Пероральні антикоагулянти (у т.ч. варфарин): посилення ефекту пероральних антикоагулянтів з підвищенням ризику кровотечі диктує необхідність частішого контролю рівня протромбіну в крові та корекції доз антикоагулянтів у період лікування аміодароном і ще протягом 8 днів після відміни препарату.

Фенітоїн (фосфенітоїн): можливе збільшення плазматичного рівня фенітоїну із розвитком симптомів передозування (зокрема, неврологічного характеру). Необхідний клінічний моніторинг і зниження дози фенітоїну при появі ознак передозування; при можливості — визначення рівня фенітоїну в плазмі крові.

Субстрати CYP2D6

Флекаїнід: можливе збільшення рівня флекаїніду у плазмі крові внаслідок інгібіції аміодароном цитохрому CYP2D6; необхідна корекція дози. Слід уважно стежити за станом пацієнта для запобігання несприятливим ефектам. В таких умовах настійно рекомендується моніторинг рівня флекаїніду в плазмі крові.

Субстрати CYP P450 3A4

Аміодарон є інгібітором ферменту CYP3A4. Можливе підвищення концентрації субстратів CYP3A4 у плазмі крові через пригнічення їх метаболізму в печінці і, як наслідок, посилення їх фармакодинамічних ефектів та/або токсичності, що може вимагати зниження їх доз.

Циклоспорин: можливе підвищення рівня циклоспорину в плазмі крові в 2 рази; необхідна корекція дози для підтримання терапевтичної концентрації препарату в плазмі крові.

Статини, що метаболізуються за допомогою CYP3A4 (у т.ч. симвастатин, аторвастатин, ловастатин): дозозалежне підвищення ризику м'язової токсичності (наприклад, рабдоміолізу). У разі застосування симвастатину доза його не має перевищувати 20 мг на добу. Рекомендовано застосовувати статин, який не піддається метаболізму CYP 3A4 та не взаємодіє з аміодароном.

Фентаніл: аміодарон може потенціювати ефекти фентанілу, збільшуючи тим самим ризик його токсичності.

Теофілін: підвищення концентрації теофіліну в крові з підвищенням ризику розвитку його побічних реакцій.

Бупівакаїн, левобупівакаїн, прилокаїн, ропівакаїн, лідокаїн: специфічні дослідження взаємодії місцевих анестетиків з антиаритмічними препаратами класу III (наприклад, аміодароном) не проводилися, але рекомендується дотримуватися обережності при такій комбінації — слід

ретельно контролювати стан пацієнта, ЕКГ, оскільки підвищується ризик міокардіальної депресії.

Клопідогрель: оскільки клопідогрель метаболізується СYP3A4 у печінці до своєї активної форми, супутнє застосування аміодарону може призвести до неефективності гальмування агрегації тромбоцитів.

Тамсулозин: ризик посилення небажаних реакцій, викликаних тамсулозином, через пригнічення його метаболізму в печінці. Під час лікування аміодароном та після його відміни, за потреби, необхідний клінічний моніторинг і коригування дози тамсулозину.

Інші препарати, що метаболізуються СYP3A4: такролімус (ризик нефротоксичності), силденафіл (ризик посилення його побічних ефектів), триазолам, мідазолам (ризик розвитку психомоторних ефектів), дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин; необхідна корекція дози.

Деякі макроліди (наприклад, кларитроміцин, азитроміцин, рокситроміцин): підвищений ризик розвитку шлуночкової аритмії, зокрема шлуночкової тахікардії типу «torsade de pointes»; необхідний контроль ЕКГ та клінічний моніторинг пацієнта впродовж одночасного застосування цих препаратів.

Антагоністи H₂-гістамінових рецепторів (циметидин), азольні протигрибкові препарати (кетоконазол, ітраконазол, вориконазол), телітроміцин: ці препарати інгібують СYP3A і можуть збільшувати рівні аміодарону в крові, знижуючи його метаболізм та підвищуючи ризик вентрикулярних аритмій, особливо «torsade de pointes». Необхідний клінічний моніторинг та моніторинг показників ЕКГ і, за потреби, коригування дози аміодарону.

Дилтіазем (інгібітор СYP3A4) та верапаміл (субстрат СYP3A4) для перорального застосування: ризик брадикардії або атріовентрикулярної блокади, зокрема серед пацієнтів літнього віку. Необхідний контроль ЕКГ та клінічне спостереження.

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

Фінголімод: потенціювання ефектів сповільнення серцевого ритму з можливим летальним наслідком. Необхідний ретельний клінічний нагляд та безперервне моніторування ЕКГ протягом 24 годин після введення першої дози.

Взаємодія з субстратами інших ізоферментів СYP 450

У дослідженнях *in vitro* показано, що аміодарон також є інгібітором СYP 1A2, СYP 2C19 і СYP 2D6 через його основний метаболіт. Аміодарон може підвищувати концентрації в плазмі крові препаратів, метаболізм яких залежить від СYP 1A2, СYP 2C19 і СYP 2D6, наприклад, декстрометорфан, метопролол.

Звіробій (Hypericum perforatum) індукує CYP3A4. Оскільки аміодарон є субстратом для CYP3A4, можливе зниження рівня аміодарону в крові при супутньому застосуванні препаратів звіробою.

Особливості застосування.

Аритміл для внутрішньовенного введення призначений для застосування при тяжких порушеннях серцевого ритму тільки в умовах спеціалізованих відділень стаціонару, за винятком екстрених ситуацій, при постійному моніторингу стану пацієнта (ЕКГ, артеріальний тиск) у тих випадках, коли необхідне швидке досягнення антиаритмічного ефекту або коли неможливий його пероральний прийом.

Зауваження стосовно способу застосування

Інфузійне введення препарату має переваги перед внутрішньовенним ін'єкційним введенням через гемодинамічні ефекти, які іноді пов'язані зі швидкою ін'єкцією.

Циркуляторний колапс може бути спричинений занадто швидким введенням або передозуванням (атропін успішно застосовують таким пацієнтам, які розвинули брадикардію). Навіть дуже повільна внутрішньовенна ін'єкція аміодарону може спричинити гемодинамічні порушення: виражену артеріальну гіпотензію, гостру серцево-судинну недостатність або тяжку дихальну недостатність.

Внутрішньовенне введення аміодарону шприцом у вигляді ін'єкцій можливе тільки у невідкладних ситуаціях (*серцево-легенева реанімація при зупинці серця внаслідок резистентної до зовнішньої електроімпульсної терапії фібриляції шлуночків*), коли відсутні інші терапевтичні можливості, і тільки у відділеннях кардіореанімації при постійному електрокардіографічному контролі. При необхідності продовження лікування аміодароном його слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії.

Аміодарон слід завжди, коли це можливо, вводити через *центральні вени*, оскільки інфузії через периферичні вени, особливо повторні або довготривалі, можуть призвести до розвитку побічних реакцій у місці введення. Рекомендується застосовувати центральний венозний катетер, за умови його наявності та готовності, інакше препарат можна вводити через периферичні вени — найбільшу периферичну вену з якомога більшим кровотоком.

Не змішувати препарат в одному шприці або системі для внутрішньовенного введення з іншими лікарськими засобами!

Серцеві ефекти та порушення електролітного балансу

Слід дотримуватися обережності при внутрішньовенних інфузіях препарату пацієнтам з артеріальною гіпотонією, декомпенсованою кардіоміопатією, тяжкою серцевою недостатністю, тяжкою дихальною недостатністю (ці стани є протипоказанням для введення аміодарону у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції).

Аміодарон має низький проаритмічний ефект, який проявляється зазвичай при наявності факторів подовження інтервалу QT, таких як взаємодія з препаратами, що подовжують період реполяризації шлуночків або при порушеннях електролітного балансу (особливо при гіпокаліємії). Були повідомлення про випадки виникнення нової або загострення існуючої аритмії при лікуванні аміодароном, іноді з летальним наслідком.

Важливо брати до уваги ситуації, що можуть асоціюватися з гіпокаліємією. Гіпокаліємію та інші порушення електролітного балансу необхідно скоригувати до початку введення аміодарону та здійснювати моніторинг ЕКГ, вмісту електролітів в крові та клінічний моніторинг стану пацієнта протягом лікування препаратом.

Також важливо, хоча і складно, диференціювати відсутність ефективності препарату від його проаритмічного ефекту, незалежно від того, пов'язано це або не пов'язано з погіршенням серцевої патології.

Незважаючи на те, що аміодарон може спричиняти подовження інтервалу QT, його здатність провокувати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes» незначна.

Занадто висока доза аміодарону може призвести до серйозної брадикардії та до порушень провідності з виникненням ідіовентиккулярного ритму, особливо у пацієнтів літнього віку або під час терапії серцевими глікозидами. Слід з особливою обережністю застосовувати препарат цим групам пацієнтів. При виникненні таких станів лікування препаратом слід припинити. За необхідності можливе застосування бета-адреноміметиків або глюкагону. Зважаючи на тривалий період напіввиведення аміодарону, якщо брадикардія є тяжкою та симптоматичною, слід розглянути питання про імплантацію кардіостимулятора.

На фоні лікування аміодароном можливі зміни ЕКГ: подовження інтервалу QT (у зв'язку з пролонгацією реполяризації), поява зубця U, деформація зубця T. Ці зміни не є проявом токсичності препарату.

Тяжка брадикардія (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

При одночасному застосуванні аміодарону з комбінацією софосбувіру та іншого протівірусного препарату прямої дії для лікування гепатиту С (наприклад, даклатасвіру, симепревіру або ледіпасвіру) спостерігалися випадки тяжкої симптоматичної, потенційно небезпечної для життя брадикардії та блокади серця, механізм яких невідомий. Тому сумісне введення цих препаратів з аміодароном не рекомендується.

Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аміодароном, необхідно ретельно моніторувати клінічний стан пацієнтів на початку прийому софосбувіру в комбінації з іншим протівірусним препаратом прямої дії. Клінічний стан пацієнтів з високим ризиком розвитку брадиаритмії слід безперервно моніторувати в умовах спеціалізованого стаціонару щонайменше 48 годин після початку супутнього лікування софосбувіром.

З огляду на тривалий період напіввиведення аміодарону, слід також здійснювати належний моніторинг пацієнтів, які припинили приймати аміодарон впродовж останніх кількох місяців і повинні розпочинати приймати софосбувір окремо або в комбінації з іншим протівірусним препаратом прямої дії.

Пацієнтів, які приймають ці препарати для лікування гепатиту С разом з аміодароном, з або без застосування інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, слід попереджати про симптоми, зумовлені брадикардією та блокадою серця, та інструктувати їх щодо обов'язкового звернення за екстреною медичною допомогою при їх появі.

Ендокринні ефекти

Аміодарон містить йод (у 200 мг препарату міститься приблизно 75 мг йоду), тому він може впливати на результати тестів накопичення радіоактивного йоду в щитовидній залозі, однак інтерпретація результатів функціональних тестів щитовидної залози (рівень гормонів fT_3 , fT_4 , ТТГ) залишається можливою.

Застосування внутрішньовенного аміодарону може спричинити розвиток гіпертиреозу/гіпотиреозу, особливо у пацієнтів з дисфункцією щитовидної залози в анамнезі (в т.ч. у сімейному) або у пацієнтів, які приймають/раніше приймали пероральний аміодарон.

Аміодарон інгібує в периферичних тканинах перетворення тироксину (T_4) в трийодтиронін (T_3) і може призвести до ізольованих біохімічних змін (збільшення рівня fT_4 , незначне зниження/норма рівня fT_3 в сироватці крові) у клінічно еутиреоїдних пацієнтів. У таких випадках немає причин припиняти лікування аміодароном, якщо немає ніяких клінічних або подальших лабораторних (ТТГ) свідочтв захворювання щитовидної залози. У випадках підтвердженого *гіпертиреозу* терапію аміодароном слід припинити. При підтвердженні *гіпотиреозу* можлива відповідна гормональна замісна терапія без відміни аміодарону (за необхідності його застосування).

Через повільну елімінацію аміодарону та його метаболітів високі рівні в плазмі крові йодиду, анормальні тести та дисфункція щитовидної залози можуть зберігатися протягом кількох тижнів або навіть місяців після відміни аміодарону. Тому слід проводити клінічну та лабораторну оцінку функції щитовидної залози до початку лікування і періодично у подальшому, особливо у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів з історією вузлових утворень, зоба або інших дисфункцій щитовидної залози.

Легеневі ефекти

Поява задишки та/або сухого кашлю, як окремо, так і на фоні погіршення загального стану, вказує на можливість розвитку легеневої токсичності, наприклад, інтерстиціального пневмоніту. Повідомлялося про кілька випадків розвитку інтерстиціального пневмоніту при внутрішньовенному застосуванні аміодарону. При підозрі цього діагнозу необхідно провести рентген-контроль органів грудної клітки та вирішити питання про відміну

препарату та доречність призначення кортикостероїдів. Легеневі порушення зазвичай зворотні при ранній відміні препарату. Клінічні симптоми в основному регресують впродовж кількох тижнів, з подальшим більш повільним відновленням рентгенологічної картини і функції легень (впродовж кількох місяців). У деяких пацієнтів стан може погіршуватися, незважаючи на відміну аміодарону. Надходили повідомлення про летальні випадки проявів легеневої токсичності.

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

З обережністю препарат застосовувати пацієнтам з бронхіальною астмою (ризик бронхоспазму).

Анестезія

Перед хірургічною операцією слід обов'язково попередити анестезіолога, що пацієнт отримувач/отримує аміодарон (загроза респіраторного дистрес-синдрому). Також лікування аміодароном може підвищити ризик розвитку гемодинамічних побічних ефектів, пов'язаних із загальною або місцевою анестезією, таких як брадикардія, артеріальна гіпотензія, зниження хвилинного об'єму серцевого викиду та порушення провідності.

Гепатобіліарні ефекти

На початку та під час лікування аміодароном слід регулярно та ретельно контролювати функцію печінки (активність трансаміназ у сироватці крові) для раннього виявлення її ураження, оскільки в перші 24 години внутрішньовенного введення препарату можливе виникнення тяжкої гепатоцелюлярної недостатності, іноді з летальним наслідком. Необхідно зменшити дозу аміодарону або відмінити його, якщо рівні трансаміназ більш як у три рази перевищують норму. З обережністю застосовувати препарат пацієнтам із печінковою недостатністю.

Тяжкі шкірні реакції

Були повідомлення про випадки шкірних реакцій, що загрожували життю, або навіть летальних шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN). При появі симптомів або ознак, які вказують на розвиток SJS/TEN (наприклад, прогресуючі висипання на шкірі часто з пухирями або ураження слизових оболонок) слід негайно припинити лікування аміодароном.

Офтальмологічні ефекти.

У випадку погіршення чіткості зору або зниження гостроти зору слід негайно провести повне офтальмологічне обстеження, включаючи обстеження очного дна. Розвиток оптичної нейропатії та/або неврити зорового нерва, спричинених аміодароном, вимагає відміни аміодарону,

оскільки при продовженні лікування існує ризик їх прогресування до повної сліпоты (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікарські взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

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

Не рекомендується застосовувати аміодарон з бета-блокаторами, крім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація потребує застережень при застосуванні), з деякими блокаторами кальцієвих каналів, що знижують частоту серцевих скорочень (верапаміл, дилтіазем), проносними, які стимулюють моторику кишечника та можуть спричинити гіпокаліємію, фторхінолонами та інгібіторами ВІЛ-протеази.

Комбінації з бета-блокаторами, верапамілом, дилтіаземом слід розглядати лише для запобігання шлуночковим аритміям, що загрожують життю, і для серцево-легеневої реанімації при зупинці серця внаслідок фібриляції шлуночків, резистентної до зовнішньої електроімпульсної терапії.

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

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

Допоміжні речовини

Розчин Аритмілу містить бензиловий спирт, який може спричинити токсичні та алергічні реакції у немовлят та дітей віком до 3 років (див. розділ «Діти»).

При застосуванні препарату у хворих на цукровий діабет слід брати до уваги, що аміодарон вводиться тільки на 5% розчині глюкози.

З огляду на тривалий період напіввиведення, у разі повторного внутрішньовенного введення терапевтична концентрація аміодарону може зберігатися в крові впродовж кількох тижнів після припинення лікування. Після подальшого зниження рівня аміодарону аритмії можуть відновитися. Стан пацієнтів слід регулярно контролювати після припинення лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах не виявили ніяких тератогенних ефектів аміодарону, тому не очікується ефектів мальформації у людей. Відповідних клінічних даних недостатньо для оцінки можливих тератогенних або фетотоксичних ефектів аміодарону у людей при його введенні у I триместрі вагітності.

Оскільки щитовидна залоза плода починає зв'язувати йод з 14-го тижня, не очікується ніякого впливу на ембріональну щитовидну залозу при застосуванні аміодарону до цього терміну. Надмірне навантаження йодом

при застосуванні аміодарону після цього терміну може спричинити гіпотиреоз у плода, що може бути виявлений за допомогою лабораторних аналізів або навіть проявлятися клінічно у вигляді зобу. З огляду на вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний для застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь від його призначення переважає ризики, пов'язані з ним.

Аміодарон та його метаболіти екскретуються в грудне молоко в значній кількості. З огляду на ризик розвитку гіпотиреозу у немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

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

Не застосовне.

Спосіб застосування та дози.

Аміодарон для внутрішньовенного введення слід застосовувати лише тоді, коли є необхідне обладнання для моніторингу серцевої функції, дефібриляції та кардіостимуляції.

Аміодарон для внутрішньовенного введення можна застосовувати перед проведенням кардіоверсії постійним струмом.

Для внутрішньовенного введення доза та кратність застосування встановлюється індивідуально залежно від стану та потреб кожного пацієнта.

Аритміл можна вводити, тільки розчинивши у 5% розчині глюкози. Не розводити 0,9% розчином натрію хлориду, оскільки можливе утворення преципітату!

Виходячи з фармацевтичних властивостей препарату, концентрація розчину не повинна бути нижче 600 мг/л, тобто 2 ампули препарату слід розводити не більше ніж у 500 мл 5% розчину глюкози, тому що в більшому об'ємі розчинника розчин аміодарону стає нестабільним.

Не змішувати з іншими препаратами в одній інфузійній системі.

Тяжкі порушення ритму, коли пероральне застосування препарату неприйнятне

Вводити препарат рекомендується тільки шляхом *інфузій через центральні вени*, крім серцево-легеневої реанімації при зупинці серця внаслідок фібриляції шлуночків, яка є резистентною до зовнішньої електроімпульсної терапії (за цих обставин можливий доступ через периферичні вени, якщо немає можливості забезпечити центральний венозний доступ (див. розділ «Особливості застосування»)).

Внутрішньовенна інфузія

Навантажувальна доза препарату зазвичай становить 5 мг/кг маси тіла, яку слід розводити у 250 мл 5% розчину глюкози і вводити від 20 хвилин

до 2 годин, бажано за допомогою інфузомату. Введення можна повторювати 2–3 рази протягом 24 годин. Добова доза не має перевищувати 1200 мг/добу. Терапевтичний ефект препарату проявляється на перших хвилинах введення та швидко знижується внаслідок насичення тканин, що потребує підтримуючої інфузії.

Підтримуюча доза — 10–20 мг/кг/добу (в середньому 600–800 мг/добу до 1200 мг/добу) у 5% розчині глюкози протягом кількох днів. З першого дня інфузії необхідно поступово переходити на пероральний прийом таблетованих форм аміодарону в дозі від 600–800 мг до 1200 мг на добу.

Швидкість інфузії слід коригувати на основі клінічної відповіді на лікування.

Серцево-легенева реанімація при зупинці серця внаслідок фібриляції шлуночків, резистентної до зовнішньої електроімпульсної терапії

Щодо способу введення і з огляду на ситуацію, якої стосуються ці показання, рекомендується застосовувати *центральний венозний катетер* за умови його наявності та готовності; інакше препарат можна вводити через *найбільшу периферичну вену* з якомога більшим кровотоком.

Внутрішньовенна ін'єкція: стартова доза становить 300 мг або 5 мг/кг маси тіла, розведених у 20 мл 5% розчину глюкози, вводити слід швидко. Можливе додаткове введення 150 мг аміодарону (або 2,5 мг/кг маси тіла), якщо фібриляція шлуночків зберігається.

Не змішувати в одному шприці з іншими препаратами!

Пацієнти літнього віку.

Рекомендуються найменші навантажувальні та підтримуючі дози.

Пацієнти з порушеннями функції нирок та печінки.

Не потребується корекції доз пацієнтам з порушеннями функції нирок та печінки (за винятком тяжкої печінкової недостатності).

Діти.

Безпеку та ефективність аміодарону для дітей на даний час не оцінювали, тому застосування його дітям не рекомендується.

Розчин аміодарону містить бензиловий спирт. Були повідомлення про випадки летального «синдрому задишки» («гаспінг-синдрому» – gasping syndrome) у недоношених та доношених новонароджених після внутрішньовенного введення розчинів, які містять цей консервант. Симптоми цього ускладнення включають раптову задишку, артеріальну гіпотензію, брадикардію та розвиток серцево-судинного колапсу.

Передозування.

Інформації стосовно передозування аміодарону при внутрішньовенному застосуванні немає.

Є інформація про гостре передозування аміодарону при застосуванні таблетованої форми. Описано кілька випадків синусової брадикардії, зупинки серця, нападів шлуночкової тахікардії, пароксизмальної тахікардії «torsade de pointes», судинної недостатності, ураження печінки.

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

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

Аміодарон та його метаболіти не виводяться при діалізі.

Побічні реакції.

Місцеві реакції.

Реакції у місці введення, такі як біль, еритема, набряк, некроз, крововилив, інфільтрація, запалення, затвердіння, целюліт, тромбофлебіт, флебіт, інфекційні ускладнення, зміни пігментації.

Кров та лімфатична система.

У пацієнтів, які приймали аміодарон, мали місце випадки розвитку гранульом кісткового мозку. Клінічне значення цього невідоме;

нейтропенія, агранулоцитоз.

Серцево-судинна система.

Брадикардія, зазвичай помірна; у деяких випадках — виражена брадикардія, у виняткових випадках — зупинка синусового вузла, що вимагає відміни лікування, особливо у пацієнтів літнього віку та/або у пацієнтів із дисфункцією синусового вузла;

розвиток або посилення аритмій (у т.ч. типу «torsade de pointes»), іноді з подальшою зупинкою серця, в основному при застосуванні разом з препаратами, які подовжують період реполяризації шлуночків серця або при порушеннях електролітного балансу;

зниження артеріального тиску, зазвичай помірне та транзиторне. Випадки тяжкої артеріальної гіпотензії чи колапсу були зареєстровані при передозуванні або занадто швидкому введенні препарату;

відчуття жару (припливи).

Травний тракт.

Нудота;

панкреатит/гострий панкреатит.

Гепатобіліарна система.

Ізольоване підвищення активності трансаміназ у сироватці крові на початку лікування, зазвичай помірне (у 1,5–3 рази вище норми). Нормалізація цих показників відбувається при зниженні дози або навіть спонтанно;

гостре ураження печінки, в т.ч. гостра печінкова недостатність, іноді з летальним наслідком (частіше виникає у перші 24 години внутрішньовенного введення аміодарону), з високим рівнем активності трансаміназ у сироватці крові та/або жовтяницею, що вимагає відміни препарату;

хронічне ураження печінки, зазвичай при тривалому застосуванні (протягом більш ніж 6 місяців) таблетованих форм аміодарону. Гістологічні зміни відповідають картині псевдоалкогольного гепатиту або цирозу печінки. Оскільки клінічні та лабораторні ознаки не чітко виражені (варіабельна гепатомегалія, підвищення рівнів трансаміназ у сироватці крові у 1,5–5 разів понад норму), показаний регулярний моніторинг показників функції печінки. У разі підвищення рівнів трансаміназ в крові, навіть помірного, що виникає після лікування препаратом впродовж більше 6 місяців, слід запідозрити хронічне ураження печінки. Клінічні порушення та відхилення лабораторних показників від норми зазвичай регресують після відміни препарату, хоча у кількох зареєстрованих випадках ці зміни були необоротними.

Імунна система.

Анафілактичний шок, можливий ангіоневротичний набряк.

Органи зору.

Оптична нейропатія/неврит зорового нерва, що може призвести до сліпоти (див. розділ «Особливості застосування»).

Нервова система.

Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина мозку), головний біль.

Психічні порушення.

Сплутаність свідомості/марення, галюцинації.

Дихальна система.

Інтерстиціальний пневмоніт або фіброз, іноді з летальним наслідком;

тяжкі респіраторні ускладнення (гострий респіраторний дистрес-синдром дорослих), іноді з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»);

бронхоспазм та/або апное у пацієнтів із тяжкою дихальною недостатністю, передусім у хворих на бронхіальну астму.

Шкіра та підшкірна клітковина.

Посилення потовиділення;

екзема;

кропив'янка; тяжкі, іноді летальні, шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, бульозний дерматит, DRESS-синдром (медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами);

алопеція.

Ендокринна система.

Гіпотиреоїдизм. Гіпотиреоз слід запідозрити, якщо виникають такі клінічні ознаки, як правило, незначні: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, зниження активності, надмірна брадикардія. Діагноз підтверджується явним збільшенням рівня сироваткового високочутливого ТТГ. Еутиреоз зазвичай відновлюється через 1–3 місяці після припинення лікування. Відміна препарату не обов'язкова: якщо застосування аміодарону має обґрунтовані показання, лікування можна продовжувати у комбінації із замісною терапією L-тироксином, доза якого регулюється відповідно до рівнів ТТГ;

гіпертиреоїдизм, іноді з летальним наслідком. Гіпертиреоз діагностувати складніше, оскільки його початкова симптоматика є менш вираженою (незначне безпричинне зниження маси тіла, зниження ефективності антиангінальної та/або антиаритмічної терапії). У пацієнтів літнього віку можливий розвиток психічних симптомів, навіть тиреотоксикозу. Діагноз підтверджується значним зниженням рівня високочутливого ТТГ у сироватці крові. У випадку підтвердженого гіпертиреозу терапію аміодароном слід обов'язково припинити. Клінічне одужання передуює нормалізації показників функції щитовидної залози і зазвичай починається через 3–4 тижні після відміни лікування. Потенційно летальні серйозні випадки з клінічною картиною тиреотоксикозу потребують невідкладного належного лікування. Лікування має бути адаптованим до кожного конкретного випадку: з огляду на мінливу ефективність синтетичних антитиреоїдних препаратів, при їх неефективності — поєднання з високими дозами кортикостероїдів (наприклад, 1 мг/кг преднізолону) упродовж досить тривалого періоду (3 місяці). Були повідомлення про випадки гіпертиреозу, що виникали упродовж кількох місяців після відміни аміодарону;

синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

Репродуктивна система та молочні залози.

Зниження/втрата лібідо.

Опорно-рухова система та сполучні тканини.

Біль у спині, біль у ділянці попереку.

Побічні реакції препарату зазвичай залежать від дози, тому потрібно з обережністю визначати мінімальну ефективну підтримуючу дозу, щоб запобігти або знизити до мінімуму ризик виникнення небажаних ефектів.

Термін придатності.

2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці!

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Аміодарон можна вводити, тільки розчинивши у 5% розчині глюкози. Не розводити 0,9% розчином натрію хлориду, оскільки можливе утворення преципітату!

Не змішувати в одному шприці або системі з іншими лікарськими засобами!

При приготуванні розчину амідарону для інфузії слід використовувати інструменти та обладнання, які не містять 2-діетилгексилфталат (наприклад, ПВХ, поліетилен, поліпропілен), оскільки амідарон може вивільняти 2-діетилгексилфталат.

Упаковка.

По 3 мл в ампулі, по 5 ампул у касеті, 1 касета в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.