

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТІОДАРОН®
(THIODARON)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду у перерахуванні на 100 % речовину, 200 мг; морфолінієвої солі тіазотної кислоти у перерахуванні на 100 % речовину, 100 мг, що еквівалентно 66,5 мг тіазотної кислоти.

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, тальк, полісорбат 80 (твін-80), кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані кардіологічні засоби. Код АТС С01Е Х.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
- симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
- фібриляції шлуночків.

Лікування суправентрикулярної тахікардії уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.

Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Протипоказання.

Синусова брадикардія, АВ-блокада II і III ступеня (за відсутності кардіостимулятора); синдром слабкості синусового вузла, синоатріальна блокада; важкі порушення провідності; підвищена індивідуальна чутливість до йоду, аміодарону гідрохлориду, тіазотної кислоти та до інших компонентів препарату; дисфункція щитовидної залози (гіпертиреоз), артеріальна гіпотензія важкого ступеня тяжкості, ниркова недостатність, комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози.

Тіодарон® призначають внутрішньо у дозах у перерахуванні на аміодарону гідрохлорид.

Звичайна рекомендована доза для дорослих становить по 1 таблетці 3 рази на добу впродовж 8-10 днів. У деяких випадках на початку лікування можна застосовувати 4-5 таблеток на добу, які слід приймати впродовж нетривалого часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюча добова доза для дорослих становить 1/2-2 таблетки, залежно від реакції хворого на застосування лікарського засобу Тіодарон®.

Препарат можна призначати у дозі: 1 таблетка на добу через день або по 1/2 таблетки на добу щодня. Можлива перерва у прийомі по 2 дні на тиждень.

Побічні реакції. Ефективна і підтримуюча дози Тіодарон® переносяться хворими добре. Побічні реакції переважно можуть виникати внаслідок перевищення дози лікарського засобу.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія (ступінь залежить від дози); у поодиноких випадках – блокада синусового вузла (зазвичай при дисфункції синусового вузла або у пацієнтів літнього віку); рідко – синоатріальна блокада, АВ-блокада.

З боку органів зору: наявність аміодарону у складі препарату може викликати відкладення ліпофусцину в епітелії рогівки (в окремих випадках – значне), яке у виключно поодиноких випадках може зумовити порушення зору у вигляді виникнення забарвленого ореола при яскравому світлі або затуманювання зору. В надзвичайно рідкісних випадках – невротія/неврит зорового нерва, що супроводжується нечіткістю зору, зниженням гостроти зору та папілярним набряком наочному дні. У випадку наявності іншої очевидної причини рекомендується припинити призначення препарату.

Дерматологічні реакції: свинцево-синя або блакитнувата пігментація шкіри, алопеція; надзвичайно рідко – еритема під час променевої терапії, ексfolіативний дерматит, хоча зв'язок між його появою та прийомом препарату чітко не встановлений.

Алергічні реакції: у осіб, схильних до алергії, можуть рідко виникати свербіж, гіперемія шкіри, лихоманка, шкірний висип; під час застосування інших препаратів – в окремих випадках кропив'янка та ангіоневротичний набряк, як виняток – анафілактичний шок.

З боку ендокринної системи: при тривалому застосуванні в окремих випадках можливий розвиток гіпотиреозу, значно рідше – гіпертиреозу.

З боку центральної нервової системи та периферичної нервової системи: рідко – нейропатія, міопатія (зникають після відміни препарату), тремор або інші екстрапірамідні симптоми, мозкова атаксія, порушення сну, нічні кошмари, псевдопухлина мозку; надзвичайно рідко – загальна слабкість, запаморочення, шум у вухах, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль.

З боку травного тракту: рідко – нудота, блювання, порушення смаку, сухість у роті, здуття живота; гепатит, цироз, гостре ушкодження печінки (включаючи печінкову недостатність), що потребує припинення лікування, з підвищенням рівня трансаміназ крові та/або жовтяницею, іноді – з летальним наслідком.

З боку дихальної системи: задишка та ядуха (по одному випадку) дифузна інтерстиціальна або альвеолярна пневмопатія, пневмоніт, бронхоспазм, фіброз, плеврит, бронхіоліт, пневмонія; у поодиноких випадках можливий розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому безпосередньо після операції, можливо, у зв'язку з використанням високих доз кисню при наркозі. Повідомлялось про крововиливи у легені.

З боку репродуктивної системи: вкрай поодинокі випадки епідидиміту, імпотенції, однак зв'язок із застосуванням препарату поки що не встановлений.

Інші: васкуліт, ниркова недостатність, що супроводжується помірним підвищенням рівня креатиніну ураження нирок, тромбоцитопенія, гемолітична або апластична анемія.

Передозування. Симптоми: синусова брадикардія, блокада провідності, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», порушення кровообігу, порушення функції печінки. При тривалому передозуванні препарату можливе підвищення концентрації натрію і калію в сечі.

Лікування: проводять симптоматичну терапію. Діаліз неефективний.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату у період вагітності або годування груддю не вивчалось.

Діти. Досвід застосування препарату дітям недостатній.

Особливості застосування.

На фоні лікування Тіодароном® обов'язковий ЕКГ-контроль, оскільки можливі: помірне подовження інтервалу QT (при незмінній ширині QRS), розширення зубця Т, зниження його амплітуди, сплюснення вершини або двофазність, поява або збільшення амплітуди зубця U.

Обережність потрібна при порушеннях АВ-провідності та бронхіальній астмі, а також при порушеннях електролітного балансу (особливо гіпокаліємії). Тому слід врахувати ситуації, які можуть супроводжуватися виникненням гіпокаліємії, яка може сприяти появі проаритмогенного ефекту. Гіпокаліємію треба корегувати перед початком застосування препарату. Необхідно врахувати, що у хворих літнього віку відзначають більш виражене зниження частоти серцевих скорочень. При появі АВ-блокади II або III ступеня, синоатріальної

або біфасцикулярної блокади застосування препарату необхідно припинити.

Прояви з боку ендокринної системи. Амідарон може викликати порушення функції щитовидної залози (гіпо/гіпертиреоз), особливо у пацієнтів з її дисфункцією в анамнезі (у т.ч. сімейному), у пацієнтів літнього віку. Тому до початку лікування, під час лікування (кожні 6 місяців) та протягом кількох місяців після завершення лікування необхідно проводити ретельний клінічний та лабораторний контроль функції щитовидної залози. Гіпертиреоз може з'явитися під час лікування препаратами амідарону або через кілька місяців після припинення їх застосування. Повідомлялося про випадки фатального перебігу гіпертиреозу, тому при його виникненні препарат треба відмінити. Клінічне відновлення зазвичай відбувається через кілька місяців. У випадках важкої тиреоїдної гіперактивності необхідно розглянути раціональність застосування антитиреоїдних препаратів, можливо, у поєднанні з кортикостероїдами.

У ситуаціях, що загрожують життю, при виникненні гіпотиреозу лікування відповідним препаратом може бути продовжено у поєднанні з левотироксином натрія, дози якого коригуються згідно до рівня гормонів щитовидної залози. Еутиреоїдний стан, як правило, відновлюється через 3 місяці після припинення лікування препаратом.

Легеневі прояви. Поява задишки або сухого кашлю, як окремо, так і на тлі погіршення загального стану, вказує на можливість виникнення легеневої токсичності, наприклад, інтерстиціальної пневмопатії, та потребує проведення рентгенологічного обстеження.

Прояви з боку печінки. Регулярний контроль функції печінки рекомендується проводити перед початком лікування та через регулярні проміжки часу впродовж лікування препаратами амідарону (див. розділ «Побічні реакції»).

Прояви з боку органа зору. У випадку погіршення чіткості зору або зниження гостроти зору слід негайно провести повне офтальмологічне обстеження, включаючи обстеження очного дна. Необхідно припинити прийом препарату у випадку появи нейропатії або неврити зорового нерва, спричинених амідароном, оскільки існує ризик їх прогресування до повної сліпоты (див. розділ «Побічні реакції»).

Нервово - м'язові прояви. Амідарон може спричинити появу периферичної сенсорної, моторної, або змішаної периферичної нейропатії та/або міопатії при тривалому застосуванні (див. розділ «Побічні реакції»).

При проведенні комбінованої терапії необхідно врахувати, що комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») з бета-блокаторами, за винятком соталолу (комбінація протипоказана) та есмололу (комбінація, яку слід призначати з обережністю) або верапамілом та дилтіаземом слід застосовувати лише з метою профілактики шлуночкових аритмій, які становлять загрозу для життя.

Хворих слід попередити, щоб вони протягом лікування уникали впливу сонячного світла або використовували заходи захисту.

Перед операцією слід повідомити анестезіолога про те, що Ви приймаєте Тіодарон®.

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

На даний момент повідомлення відсутні, однак слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи, органів зору.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій .

Протипоказані комбінації. Лікарські засоби, які можуть спричинити пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» та підвищувати ризик її розвитку при одночасному застосуванні з амідароном: антиаритмічні препарати Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні препарати ІІІ класу (дофетилід, ібутилід, соталол); інші лікарські засоби, такі як еспридил, цизаприд, дифеманіл, моксифлоксацин, мізоластин, сультоприд; препарати для внутрішньовенного застосування – еритроміцин, вінкамін та спіраміцин.

Комбінації, які не рекомендується вживати Циклоспорин – при одночасному вживанні з амідароном відбувається підвищення рівня циркулюючого у плазмі циклоспорину через зниження його метаболізму у печінці, існує ризик виникнення нефротоксичних ефектів. Необхідно спостерігати за концентрацією циклоспорину в крові та контролювати функцію нирок через ризик нефротоксичного ефекту.

При застосуванні комбінацій з ін'єкційною формою дилтіазему та верапамілу існує ризик розвитку брадикардії та АВ-блокади. Якщо така комбінація є необхідною, слід ретельно спостерігати за станом хворого та проводити постійний ЕКГ-контроль.

Також не рекомендується комбінувати Тіодарон® з такими препаратами: метадон, антипаразитарні засоби (галофантрин, люмефантрин, пентамідин), нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин, амісульприд, сульпірид, тіаприд, вераліприд, дроперидол, галоперидол, пімозид), які можуть викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует».

Комбінації, що вимагають запобіжних заходів при одночасному застосуванні. Пероральні антикоагулянти – посилення антикоагулянтного ефекту та підвищення ризику кровотечі через зростання концентрації антикоагулянтів у плазмі крові. Необхідно частіше контролювати рівень протромбіну у крові та стежити за міжнародним нормалізаційним співвідношенням (МНС), корегувати дозу пероральних антикоагулянтів під час лікування препаратом та після його відміни. Бета-блокатори крім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація потребує застережень при застосуванні) – ризик порушення скорочувальної здатності серця, автоматизму та провідності (пригнічення компенсаторних механізмів симпатичної нервової системи).

Бета-блокатори при серцевій недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небівалол) – порушення автоматизму та серцевої провідності (синергізм ефектів) з ризиком надмірної брадикардії. Існує підвищений ризик розвитку шлуночкової аритмії.

Препарати дигіталісу – пригнічення автоматизму (виражена брадикардія) та порушення АВ-провідності. Можливе збільшення концентрації дигоксину у плазмі крові через зниження його кліренсу.

Пероральні форми дилтіазему та верапамілу – існує ризик розвитку брадикардії та АВ-блокади серця, особливо у хворих літнього віку.

Препарати, що викликають гіпокаліємію: діуретики, що сприяють виведенню калію (окремо або у комбінації), проносні засоби, амфотерицин В (внутрішньовенно), глюкокортикоїди (системні), тетракозактид – підвищений ризик шлуночкової аритмії, особливо пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (гіпокаліємія є провокуючим фактором).

Лідокаїн – ризик підвищення концентрації лідокаїну у плазмі крові з можливістю розвитку побічних неврологічних та серцевих ефектів через зниження його печінкового метаболізму під дією аміодарону.

Орлістат – ризик зниження концентрації аміодарону у плазмі та його активного метаболізму.

Фенітоїн (фосфенітоїн) – підвищення концентрації фенітоїну у плазмі з ознаками його передозування, особливо неврологічними (зниження метаболізму фенітоїну у печінці).

При прийомі всіх вищевказаних препаратів показаний клінічний та ЕКГ-контроль за станом хворого, та за необхідності, корекція дози препарату.

При одночасному застосуванні Тіодарону® з гіполіпідемічними засобами концентрація останніх в крові може підвищуватися в 10-20 разів (ловастатину, симвастатину) чи в 2-4 рази (аторвастатину), при цьому при прийомі розувастатину такого ефекту не спостерігається.

Такролімус – підвищення рівня у крові через пригнічення аміодароном його метаболізму.

Флекаїнід – аміодарон підвищує його концентрацію у плазмі внаслідок інгібування цитохрому СYP 2D6.

При застосуванні разом з аміодароном необхідно корегувати дозу препаратів, які метаболізують СYP 2D6 та СYP 3A4 (силденафіл, мідазолам, триазолам, дигідроерготамін).

Загальна анестезія (засоби для інгаляційної анестезії), оксигенотерапія – ризик появи брадикардії (резистентної до атропіну), артеріальної гіпотензії, порушення провідності, зниження хвилинного об'єму крові.

Тривале споживання грейпфрутового соку при застосуванні Тіодарону® може призвести до підвищення концентрації аміодарону у плазмі крові.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Комбінований препарат, властивості якого обумовлені його складовими – аміодарону гідрохлоридом та тіазотною кислотою. Аміодарону гідрохлорид впливає переважно на серце та судини. Він виявляє антиаритмічну та антиангінальну дію завдяки здатності блокувати іонні (головним чином калієві, меншою мірою – кальцієві і натрієві) канали мембран кардіоміоцитів, а також гальмувати медіаторні процеси збудження альфа- і бета адренорецепторів. Аміодарону гідрохлорид чинить негативний хронотропний вплив. Симпатолітична активність і блокада калієвих і кальцієвих каналів зменшують потребу міокарда в кисні, призводять до негативного дромotropного ефекту: сповільнення провідності та подовження рефрактерного періоду у синусовому і АВ вузлах. Крім того, у нього є властивості

вазодилататора, завдяки яким він може зменшувати опір коронарних судин.

Другий компонент – тіазотна кислота, ефекти якого зумовлені переважним впливом на біохімічні процеси у серці та судинах, має протиішемічні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні та імуномодулюючі властивості. Він посилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, активує процеси окислення у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ. Препарат також активує антиоксидантну систему і гальмує процеси окислення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, знижує чутливість серцевого м'яза до дії катехоламінів, запобігає прогресивному пригніченню скорочувальної функції міокардіоцитів, стабілізує і зменшує площу і об'єм зони некрозу та активує фібринолітичну систему.

Фармакокінетика. Зумовлена фармакологічними властивостями обох компонентів. Аміодарону гідрохлорид повільно абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить 30-80 %. Після одноразового прийому максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 3-7 годин. У перші дні застосування накопичується практично в усіх тканинах, особливо у жирових включеннях, печінці, селезінці, легенях. Виводиться аміодарону гідрохлорид з жовчю та калом. Ниркова екскреція незначна. Період напіввиведення тривалий, має досить високий рівень між індивідуальною варіабельністю (від 20 до 100 днів). Тіазотна кислота після застосування внутрішньо швидко всмоктується, його абсолютна біодоступність становить 53 %. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 1,6 години після однократного застосування у дозі 200 мг. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить приблизно 8 годин.

Фармацевтичні характеристики:

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою і рискою.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки № 10 у блістері, 3 або 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Галичфарм», ПАТ «Київмедпрепарат».

При участі НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Місцезнаходження.

ПАТ «Галичфарм», Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8.

ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.