https://trungtamthuoc.com/

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

AMIOCARD-100

(Amiodarone hydrochloride 100 mg)

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Hoạt chất: Mỗi viên nén chứa: Amiodarone hydrochloride 100 mg

Tá dược: Lactose monohydrate, croscarmellose sodium, pregelatinised starch, polysorbate 80, povidone K-90, colloidal anhydrous silica, purified talc, magnesium stearate, allura red AC aluminium lake (FDC red 40).

2. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén.

Mô tả: viên nén tròn, màu hồng đến hồng nhạt, một mặt khắc chữ "A", mặt còn lại khắc số "100".

3. CHỈ ĐỊNH

Việc điều trị nên được bắt đầu tại bệnh viện hoặc được theo dõi bởi bác sĩ chuyên khoa.

Thuốc chỉ được dùng để điều trị các rối loạn nhịp tim nghiêm trọng mà không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác hoặc khi các thuốc khác không thể dung nạp được:

- Điều trị các rối loạn nhịp tim nhanh liên quan đến hội chứng Wolff-Parkinson-White.
- Điều trị chứng cuồng nhĩ và rung nhĩ khi các thuốc khác không đáp ứng điều trị.
- Tất cả các thể loạn nhịp nhanh có tính chất kịch phát bao gồm: nhịp nhanh trên thất, nhịp nhanh thất và nhịp nhanh vào lại nút, rung thất, khi các thuốc khác không đáp ứng điều trị.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Điều đặc biệt quan trọng là phải sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả điều trị. Trong mọi trường hợp, bệnh nhân cần được theo dõi dựa trên đánh giá phản ứng cá nhân và tình trạng sức khỏe. Nhìn chung, liều lượng sau đây thường có hiệu quả:

Khi bắt đầu điều trị

Nên dùng liều khởi đầu 200 mg x 3 lần/ngày trong tuần đầu. Sau đó, giảm liều xuống 200 mg x 2 lần/ngày trong tuần tiếp theo.

Liều duy trì

Sau thời gian khởi đầu điều trị, nên giảm liều xuống 200 mg mỗi ngày hoặc thấp hơn nếu thích hợp. Hiếm khi, bệnh nhân cần dùng liều duy trì cao hơn 200 mg/ngày.

Liều 100 mg được dùng để chuẩn độ liều duy trì thấp nhất cần thiết để kiểm soát nhịp tim nhanh. Liều duy trì nên được xem xét thường xuyên, đặc biệt khi liều này vượt quá 200 mg mỗi ngày.

Khuyến cáo chung

Liều ban đầu: Cần dùng liều cao để nhanh chóng đạt được nồng độ thuốc thích hợp trong mô.

Liều duy trì: Liều duy trì quá cao có thể gây ra các tác dụng không mong muốn có liên quan đến nồng độ amiodarone và các chất chuyển hóa tích lũy trong mô.

https://trungtamthuoc.com/

Amiodarone liên kết mạnh với protein và có thời gian bán thải trong huyết tương trung bình là 50 ngày (được báo cáo khoảng 20 - 100 ngày). Sau đó, thuốc phải có đủ thời gian để đạt được trạng thái cân bằng phân phối mới giữa các lần điều chỉnh liều dùng. Ở những bệnh nhân có rối loạn nhịp tim đe dọa tính mạng, thời gian bán thải dài là một biện pháp bảo vệ có giá trị, vì việc quên uống một liều không ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả điều trị tổng thể. Điều đặc biệt quan trọng là phải sử dụng thuốc ở liều thấp nhất có hiệu quả và bệnh nhân được theo dõi thường xuyên để phát hiện các biểu hiện quá liều do tích lũy thuốc trên lâm sàng. Sau đó, điều chỉnh liều dùng cho phù hợp.

Giảm liều/ ngưng dùng thuốc

Các tác dụng không mong muốn sẽ từ từ biến mất khi nồng độ thuốc trong mô giảm xuống. Sau khi ngừng thuốc, amiodarone tích lũy liên kết với mô có thể bảo vệ bệnh nhân trong thời gian đến một tháng. Tuy nhiên, cần xem xét khả năng tái phát rối loạn nhịp tim trong giai đoạn này.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em chưa được xác định.

Người lớn tuổi

Điều đặc biệt quan trọng là phải sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả điều trị. Không có bằng chứng cho thấy cần điều chỉnh liều dùng đối với nhóm bệnh nhân này, tuy nhiên liều cao dễ gây nhịp tim chậm và rối loạn dẫn truyền. Đặc biệt cần chú ý theo dõi chức năng tuyến giáp.

Cách dùng

Thuốc được dùng bằng đường uống.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Nhịp tim chậm do xoang và blốc xoang nhĩ. Ở những bệnh nhân bị rối loạn dẫn truyền nặng (blốc nhĩ thất độ cao, blốc nhĩ thất độ 2 và độ 3) hoặc có bệnh về nút xoang, chỉ nên dùng amiodarone hydrochloride kết hợp với máy tạo nhịp tim.
- Có triệu chứng hoặc tiền sử rối loạn chức năng tuyến giáp. Nên xét nghiệm chức năng tuyến giáp cho bệnh nhân trước khi điều trị.
- Mẫn cảm với iốt hoặc amiodarone hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc (Một viên nén 100 mg chứa khoảng 37,5 mg iốt).
- Kết hợp với thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh (rối loạn nhịp tim nặng) (xem mục Tương tác thuốc):

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, hydroquinidin, disopyramid),
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium),
- Các thuốc khác như: arsenious trioxide, bepridil, cisaprid, diphemanil, dolasetron tiêm tĩnh mạch, erythromycin tĩnh mạch, mizolastin, moxifloxacin, spiramycin tiêm tĩnh mạch, toremifene, vincamin tiêm tĩnh mạch, ...
- LƯU Ý ĐẶC BIỆT

  Trong trường hợp xuất hiện thở hổn hển bất thường, khó thở hoặc ho khan, có hoặc không làm ảnh hưởng đến tổng trạng, mệt mỏi hoặc sốt kéo dài hoặc không giải thích được, tiêu chảy, sụt cân, đau cơ, giảm thị lực hoặc trong trường hợp tái xuất hiện nhịp tim quá nhanh, hãy báo cáo cho bác sĩ đang điều trị bạn.

  Bạn không nên dùng thuốc này trong trường hợp mắc chứng rối loạn chuyển hóa galactose bẩm sinh, hội chứng kém hấp thu glucose và galactose hoặc thiếu hụt men lactase (bệnh di truyền hiếm gặp)

  Tránh dùng phối hợp với amiodarone với ciclosporin, diltiazem dạng thuốc tiêm, verapamil, một vài thuốc diệt ký sinh trùng (halofantrine, lumefantrine, pentamidine), một số thuốc an thần (amisulpride, clorpromazine, cyamemazine, droperidol, fluphenazine, haloperidol,

https://trungtamthuoc.com/

levomepromazine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol) và với methadone.

- Phụ nữ mang thai - trừ những trường hợp ngoại lệ.
- Phụ nữ cho con bú.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Amiodarone có thể gây ra các phản ứng có hại nghiêm trọng ảnh hưởng đến mắt, tim, phổi, gan, tuyến giáp, da và hệ thần kinh ngoại biên. Vì những phản ứng này có thể xuất hiện muộn nên bệnh nhân điều trị lâu dài cần được theo dõi cẩn thận và đánh giá thường xuyên. Vì các tác dụng không mong muốn thường liên quan đến liều dùng, nên dùng liều duy trì tối thiểu có hiệu quả.

Trước khi phẫu thuật, bác sĩ gây mê cần được thông báo rằng bệnh nhân đang dùng amiodarone.

Các rối loạn về tim

Liều quá cao có thể dẫn đến nhịp tim chậm nghiêm trọng và rối loạn dẫn truyền với sự xuất hiện của nhịp tự thất, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc trong khi điều trị bằng digitalis. Trong những trường hợp này, nên ngừng điều trị bằng amiodarone hydroclorid. Nếu cần thiết có thể dùng chất kích thích beta-adrenergic hoặc glucagon. Do thời gian bán hủy dài của amiodarone, nếu nhịp tim chậm nghiêm trọng và có triệu chứng thì nên xem xét đặt máy tạo nhịp.

Amiodarone hydroclorid đường uống không chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy tim tiềm ẩn hoặc biểu hiện nhưng cần thận trọng vì đôi khi tình trạng suy tim hiện tại có thể trở nên trầm trọng hơn. Trong những trường hợp như vậy, amiodarone hydroclorid có thể được sử dụng cùng với các liệu pháp thích hợp khác.

Tác dụng dược lý của amiodarone gây ra thay đổi điện tâm đồ (ECG): kéo dài QT (liên quan đến tái cực kéo dài) với sự phát triển có thể của sóng U và sóng T bị biến dạng; những thay đổi này không phản ánh độc tính.

Ở người cao tuổi, nhịp tim có thể giảm rõ rệt.

Nên ngừng điều trị trong trường hợp khởi phát blốc nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3, blốc xoang nhĩ hoặc blốc hai nhánh.

Tần suất của các biến cố tiền loạn nhịp khi sử dụng amiodarone là thấp. Sự xuất hiện loạn nhịp tim mới hoặc nặng thêm tình trạng loạn nhịp tim đang được điều trị, đôi khi gây tử vong đã được báo cáo. Điều quan trọng nhưng khó khăn là phân biệt được sự kém hiệu quả của thuốc với biến cố tiền loạn nhịp, liệu điều này có liên quan đến tình trạng tim xấu đi hay không. Tiền loạn nhịp thường xảy ra trong tình trạng có các yếu tố kéo dài khoảng QT như tương tác thuốc và/hoặc rối loạn điện giải. Mặc dù khoảng QT kéo dài, amiodarone thể hiện hoạt tính gây xoắn đỉnh thấp.

Trước khi bắt đầu sử dụng amiodarone, nên thực hiện đo điện tâm đồ (ECG) và đo kali huyết thanh. Theo dõi ECG được khuyến khích trong quá trình điều trị.

Amiodarone có thể làm tăng ngưỡng khử rung tim và/hoặc ngưỡng tạo nhịp ở những bệnh nhân được cấy ghép máy khử rung tim hoặc máy tạo nhịp tim, điều này có thể ảnh hưởng xấu đến hiệu quả của thiết bị. Đề nghị kiểm tra thường xuyên để đảm bảo chức năng thích hợp của thiết bị sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi liều lượng.

Nhịp tim chậm nghiêm trọng và blốc tim

Các trường hợp nhịp tim chậm và blốc tim đe dọa tính mạng đã được quan sát thấy khi sử dụng phác đồ chứa sofosbuvir kết hợp với amiodarone.

Nhịp tim chậm thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài ngày, nhưng các trường hợp muộn hơn hầu hết được quan sát thấy đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị HCV.

Amiodarone chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân đang dùng chế độ điều trị có chứa sofosbuvir khi các phương pháp điều trị chống loạn nhịp tim thay thế khác không được dung nạp hoặc bị chống chỉ định.

https://trungtamthuoc.com/

Nếu việc sử dụng đồng thời amiodarone được coi là cần thiết, bệnh nhân nên được theo dõi tim ở bệnh nhân nội trú trong 48 giờ đầu sử dụng đồng thời, sau đó bệnh nhân ngoại trú hoặc tự theo dõi nhịp tim nên được thực hiện hàng ngày trong ít nhất 2 tuần đầu điều trị.

Do thời gian bán hủy dài của amiodarone, việc theo dõi tim như đã nêu ở trên cũng nên được thực hiện đối với những bệnh nhân đã ngừng sử dụng amiodarone trong vài tháng qua và sắp bắt đầu dùng chế độ điều trị với sofosbuvir.

Tất cả các bệnh nhân dùng amiodarone kết hợp với chế độ điều trị có chứa sofosbuvir nên được cảnh báo về các triệu chứng nhịp tim chậm và blốc tim và nên được tư vấn y tế khẩn cấp nếu họ gặp phải các triệu chứng này.

Rối loạn chức năng mảnh ghép nguyên phát (PGD) sau ghép tim:

Trong các nghiên cứu hồi cứu, việc sử dụng amiodarone ở người nhận ghép tạng trước khi ghép tim có liên quan đến việc tăng nguy cơ PGD.

PGD là một biến chứng đe dọa tính mạng của ghép tim, biểu hiện dưới dạng rối loạn chức năng tâm thất trái, phải hoặc hai tâm thất xảy ra trong vòng 24 giờ đầu tiên của phẫu thuật cấy ghép mà không có nguyên nhân thứ cấp nào có thể xác định được (xem mục. Tác dụng không mong muốn). PGD nghiêm trọng có thể không thể phục hồi được.

Đối với những bệnh nhân nằm trong danh sách chờ ghép tim, cần cân nhắc sử dụng thuốc chống loạn nhịp thay thế càng sớm càng tốt trước khi ghép.

Các rối loạn nội tiết

Amiodarone có thể gây suy giáp hoặc cường giáp, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn tuyến giáp. Nên thực hiện theo dõi lâm sàng và sinh học [bao gồm TSH siêu nhạy (usTSH) (TSH-hormone kích thích tuyến giáp)] trước khi điều trị cho tất cả bệnh nhân. Việc theo dõi phải được thực hiện trong quá trình điều trị, định kỳ sáu tháng một lần và trong vài tháng sau khi ngừng thuốc. Điều này đặc biệt quan trọng ở người cao tuổi. Ở những bệnh nhân có tiền sử tăng nguy cơ rối loạn chức năng tuyến giáp, nên đánh giá thường xuyên. Nên đo nồng độ usTSH trong huyết thanh khi nghi ngờ rối loạn chức năng tuyến giáp.

Amiodarone chứa iốt và do đó có thể cản trở sự hấp thu iốt phóng xạ. Tuy nhiên, các xét nghiệm chức năng tuyến giáp (T_3 tự do (FT_3), T_4 tự do (FT_4), TSH siêu nhạy (usTSH)) vẫn có thể giải thích được. Amiodarone ức chế chuyển đổi ngoại vi của levothyroxine (T4) thành triiodothyronine (T3) và có thể gây ra những thay đổi sinh hóa riêng biệt (tăng nồng độ FT_4 trong huyết thanh, FT_3 giảm nhẹ hoặc thậm chí bình thường) ở bệnh nhân bình giáp trên lâm sàng. Trong những trường hợp như vậy, không có lý do gì để ngừng điều trị bằng amiodarone nếu không có bằng chứng lâm sàng hoặc sinh học khác (usTSH) về bệnh tuyến giáp.

Bệnh suy giáp

Nên nghi ngờ suy giáp nếu xảy ra các dấu hiệu lâm sàng sau: tăng cân, không dung nạp lạnh, giảm hoạt động, nhịp tim chậm quá mức. Chẩn đoán được hỗ trợ bởi sự gia tăng nồng độ usTSH huyết thanh và đáp ứng TSH quá mức với TRH. Mức độ T_3 và T_4 có thể thấp. Bình giáp thường đạt được trong vòng 3 tháng sau khi ngừng điều trị. Trong những tình huống đe dọa tính mạng, có thể tiếp tục điều trị bằng amiodarone kết hợp với levothyroxine. Liều levothyroxin được điều chỉnh theo nồng độ TSH.

Bệnh cường giáp

Bệnh cường giáp có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng amiodarone hoặc vài tháng sau khi ngừng thuốc. Các đặc điểm lâm sàng như sụt cân, suy nhược, bồn chồn, tăng nhịp tim, khởi phát rối loạn nhịp tim, đau thắt ngực, suy tim sung huyết nên cảnh báo bác sĩ. Chẩn đoán được hỗ trợ bởi sự giảm nồng độ usTSH trong huyết thanh, T_3 tăng cao và phản ứng TSH giảm đối với hormone giải phóng thyrotropin (TRH). Mức tăng cao của T_3 đảo ngược (rT3) cũng có thể được tìm thấy.

https://trungtamthuoc.com/

Trong trường hợp cường giáp, nên ngừng điều trị. Sự phục hồi lâm sàng thường xảy ra trong vòng vài tháng, mặc dù đã có báo cáo về các trường hợp nặng, đôi khi dẫn đến tử vong. Phục hồi lâm sàng xảy ra trước khi bình thường hóa các xét nghiệm chức năng tuyến giáp.

Các đợt điều trị bằng thuốc kháng giáp đã được sử dụng để điều trị tình trạng tăng hoạt động tuyến giáp nghiêm trọng; liều lượng lớn có thể được yêu cầu từ ban đầu. Những thuốc này không phải lúc nào cũng hiệu quả và có thể phải điều trị đồng thời bằng corticosteroid liều cao (ví dụ: prednisolone 1 mg/kg) trong vài tuần.

Rối loạn về mắt

Nếu xảy ra hiện tượng mờ hoặc giảm thị lực, cần thực hiện ngay việc kiểm tra nhãn khoa toàn diện bao gồm cả nội soi đáy mắt. Sự xuất hiện của bệnh thần kinh thị giác và/hoặc viêm dây thần kinh thị giác đòi hỏi phải ngừng sử dụng amiodarone do nguy cơ dẫn đến mù lòa. Trừ khi xảy ra hiện tượng mờ hoặc giảm thị lực, nên khám mắt định kỳ hàng năm.

Rối loạn gan-mật

Amiodarone có thể liên quan đến nhiều tác dụng phụ trên gan, bao gồm xơ gan, viêm gan, vàng da và suy gan. Một số trường hợp tử vong đã được báo cáo, chủ yếu sau khi điều trị lâu dài, mặc dù hiếm khi xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị, đặc biệt là sau khi tiêm tĩnh mạch amiodarone hydrochloride. Nên theo dõi chức năng gan, đặc biệt là transaminase trước khi điều trị và mỗi 6 tháng sau đó. Nên giảm liều amiodarone hoặc ngừng điều trị nếu mức tăng transaminase vượt quá ba lần mức bình thường.

Khi bắt đầu điều trị, có thể xảy ra hiện tượng tăng transaminase huyết thanh đơn độc (1,5 đến 3 lần bình thường). Giá trị này có thể trở lại bình thường khi giảm liều hoặc đôi khi tự phát.

Có thể xảy ra một số trường hợp riêng biệt về rối loạn gan cấp tính với nồng độ transaminase huyết thanh tăng cao và/hoặc vàng da; trong những trường hợp như vậy nên ngừng điều trị.

Đã có báo cáo về bệnh gan mãn tính. Sự thay đổi các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm có thể rất nhỏ (transaminase tăng 1,5 đến 5 lần bình thường) hoặc các dấu hiệu lâm sàng (có thể gan to) trong quá trình điều trị kéo dài hơn 6 tháng nên gợi ý chẩn đoán này. Do đó, nên theo dõi thường xuyên các xét nghiệm chức năng gan. Các kết quả xét nghiệm lâm sàng và xét nghiệm bất thường thường giảm đi sau khi ngừng điều trị, nhưng đã có báo cáo về các trường hợp tử vong. Các dấu hiệu mô học có thể giống với viêm gan giả do rượu, nhưng chúng có thể khác nhau và bao gồm xơ gan.

Mặc dù chưa có tài liệu báo cáo về khả năng gây tác dụng phụ trên gan của rượu, nhưng bệnh nhân nên hạn chế uống rượu trong khi dùng amiodarone hydrochloride.

Rối loạn hệ thần kinh

Amiodarone có thể gây ra bệnh thần kinh vận động-cảm giác ngoại biên và/hoặc bệnh cơ. Cả hai tình trạng này đều có thể nghiêm trọng, mặc dù quá trình phục hồi thường xảy ra trong vòng vài tháng sau khi ngừng sử dụng amiodarone, nhưng đôi khi có thể không hoàn toàn.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Khởi phát khó thở hoặc ho khan có thể liên quan đến độc tính trên phổi (viêm phổi quá mẫn, viêm phổi phế nang/ viêm phổi kẽ hoặc xơ hóa phổi, viêm màng phổi, viêm tiểu phế quản tắc nghẽn với viêm phổi tổ chức hóa). Các đặc điểm biểu hiện có thể bao gồm khó thở (có thể nặng và không giải thích được do tình trạng tim hiện tại), ho khan và tình trạng sức khỏe tổng quát suy giảm (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Khởi phát thường chậm nhưng có thể tiến triển nhanh chóng. Trong khi phần lớn các trường hợp đã được báo cáo khi điều trị lâu dài, một số ít xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị.

Bệnh nhân cần được đánh giá cẩn thận về mặt lâm sàng và xem xét chụp X-quang ngực trước khi bắt đầu điều trị. Trong quá trình điều trị, nếu nghi ngờ có độc tính trên phổi, việc kiểm tra nên lặp lại và kết hợp với xét nghiệm chức năng phổi, nếu có thể, bao gồm cả đo lường trao đổi khí ở phổi. Tuy nhiên, những thay đổi trên hình ảnh X-quang ban đầu có thể khó phân biệt với tắc nghẽn tĩnh mạch phổi và do đó, chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao có thể hữu ích hơn chụp X-quang ngực

https://trungtamthuoc.com/

trong việc xác nhận chẩn đoán. Độc tính trên phổi thường hồi phục sau khi ngừng sớm điều trị bằng amiodarone, có hoặc không có điều trị bằng corticosteroid. Các triệu chứng lâm sàng thường biến mất trong vòng vài tuần, sau đó chức năng phổi và hình ảnh X-quang cải thiện chậm hơn. Một số bệnh nhân có thể xấu đi mặc dù đã ngừng sử dụng amiodarone hydrochloride.

Rối loạn da và mô dưới da

Bệnh nhân nên được hướng dẫn tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và sử dụng các biện pháp bảo vệ da trong quá trình điều trị vì bệnh nhân dùng amiodarone hydrochloride có thể trở nên nhạy cảm quá mức với ánh sáng mặt trời, tình trạng này có thể tồn tại sau vài tháng ngừng sử dụng amiodarone hydrochloride. Trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng chỉ giới hạn ở cảm giác ngứa ran, nóng rát và ban đỏ ở vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời nhưng có thể thấy phản ứng nhiễm độc ánh sáng nghiêm trọng kèm theo phồng rộp.

Phản ứng da bong rộp nặng

Phản ứng trên da nghiêm trọng đe dọa tính mạng hoặc thậm chí gây tử vong như Hội chứng Stevens-Johnson (SJS), Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) có thể xảy ra. Nếu có các triệu chứng hoặc dấu hiệu của SJS, TEN (ví dụ như phát ban da tiến triển thường có mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc) xuất hiện thì nên ngừng điều trị bằng amiodarone ngay lập tức.

Tương tác thuốc (xem mục. Tương tác thuốc)

Không nên sử dụng đồng thời amiodarone với các thuốc sau: thuốc chẹn beta, thuốc ức chế kênh calci làm giảm nhịp tim (verapamil, diltiazem), thuốc nhuận tràng kích thích có thể gây hạ kali huyết.

Đã có báo cáo nồng độ flecainide trong huyết tương tăng lên khi dùng đồng thời với amiodarone. Cần giảm liều flecainide tương ứng và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Thông tin quan trọng về thành phần của amiodarone hydroclorid

Lactose

Amiodarone hydrochloride có chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Amiodarone và N-desethylamiodarone qua hàng rào nhau thai. Tác dụng có hại tiềm tàng gồm chậm nhịp tim và tác dụng lên tuyến giáp ở trẻ sơ sinh. Amiodarone có thể tác dụng lên chức năng tuyến giáp của thai nhi, gây nhiễm độc và làm chậm phát triển thai nhi. Thuốc có thể gây bướu giáp trạng bẩm sinh (thiểu năng hoặc cường giáp trạng). Vì vậy không dùng amiodarone cho người mang thai.

Do thời gian bán hủy dài của amiodarone, phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ chỉ nên mang thai sau khi ngừng điều trị ít nhất nửa năm, để tránh phôi thai/ thai nhi phơi nhiễm với thuốc trong giai đoạn đầu của thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Amiodarone và chất chuyển hóa của thuốc bài tiết nhiều vào sữa mẹ. Do thuốc có thể làm giảm phát triển của trẻ bú sữa mẹ, mặt khác do thuốc chứa một hàm lượng cao iod nên không dùng thuốc cho người cho con bú hoặc phải ngừng cho con bú nếu buộc phải sử dụng amiodarone. Cũng cần quan tâm đến việc thuốc đào thải chậm khỏi cơ thể sau khi đã ngừng dùng thuốc.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc có thể bị suy giảm ở những bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng rối loạn mắt do amiodarone.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

https://trungtamthuoc.com/

Tương tác dược lực học

Thuốc cảm ứng gây xoắn đỉnh hoặc kéo dài QT

Các thuốc gây xoắn đỉnh:

Chống chỉ định điều trị kết hợp với các thuốc kéo dài khoảng QT sau đây vì tăng nguy cơ xoắn đỉnh; Ví dụ:

•Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia, ví dụ: quinidin, procainamit, disopyramid

•Thuốc chống loạn nhịp nhóm III, ví dụ: sotalol, bretylium

•Thuốc tiêm tĩnh mạch erythromycin, co-trimoxazole hoặc pentamidine

•Một số thuốc chống loạn thần, ví dụ: clopromazine, thioridazine, fluphenazine, pimozide, haloperidol, amisulpiride và sertindole

•Thuốc chống trầm cảm ba vòng và lithium, ví dụ: doxepin, maprotiline, amitriptyline

•Một số thuốc kháng histamine, ví dụ: terfenadine, astemizole, mizolastine

•Thuốc chống sốt rét, ví dụ: quinine, mefloquine, chloroquine, halofantrine.

•Moxifloxacin

Các thuốc kéo dài khoảng QT

Việc sử dụng đồng thời amiodarone với các thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT (như clarithromycin) phải dựa trên đánh giá cẩn thận về nguy cơ và lợi ích tiềm ẩn đối với từng bệnh nhân vì nguy cơ xoắn đỉnh có thể tăng lên và bệnh nhân cần được theo dõi tình trạng kéo dài QT.

Nên tránh sử dụng đồng thời amiđarone với fluoroquinolone (chống chỉ định sử dụng đồng thời với moxifloxacin). Đã có những báo cáo hiếm hoi về việc kéo dài khoảng QTc, kèm hoặc không kèm xoắn đỉnh, ở những bệnh nhân dùng amiodrone đồng thời với fluoroquinolone.

Thuốc làm giảm nhịp tim hoặc gây rối loạn tự động hoặc dẫn truyền

Không nên điều trị kết hợp với các loại thuốc sau:

-Thuốc chẹn beta và thuốc ức chế kênh calci làm chậm nhịp tim (diltiazem, verapamil); có thể xảy ra sự tăng cường các đặc tính dẫn truyền âm tính và làm chậm quá trình dẫn truyền.

Các tác nhân có thể gây hạ kali huyết

Không nên điều trị kết hợp với các loại thuốc sau:

-Thuốc nhuận tràng kích thích, có thể gây hạ kali huyết do đó làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh; nên sử dụng các loại thuốc nhuận tràng khác.

Cần thận trọng khi điều trị kết hợp với các loại thuốc sau vì chúng cũng có thể gây hạ kali huyết và/hoặc hạ magnesi huyết, ví dụ: thuốc lợi tiểu, corticosteroid toàn thân, tetracosactide, amphotericin tiêm tĩnh mạch.

Trong trường hợp hạ kali huyết, cần thực hiện hành động khắc phục và theo dõi khoảng QT. Trong trường hợp xoắn đỉnh không nên dùng thuốc chống loạn nhịp; có thể tiến hành đặt máy tạo nhịp và sử dụng magnesi đường tĩnh mạch.

Gây mê toàn thân

Cần thận trọng ở những bệnh nhân được gây mê toàn thân hoặc đang điều trị bằng oxy liều cao.

Các biến chứng nghiêm trọng có thể xảy ra đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng amiodarone được gây mê toàn thân: nhịp tim chậm không đáp ứng với atropine, hạ huyết áp, rối loạn dẫn truyền, giảm cung lượng tim.

Một số trường hợp mắc hội chứng suy hô hấp ở người lớn, đôi khi gây tử vong, thường xảy ra nhất trong giai đoạn ngay sau phẫu thuật, đã được quan sát thấy. Có thể xảy ra tương tác với nồng độ oxy cao.

Ảnh hưởng của amiodarone đối với các thuốc khác

https://trungtamthuoc.com/

Amiodarone và/hoặc chất chuyển hóa của nó, desethylamiodarone, ức chế CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 và P-glycoprotein và có thể làm tăng phơi nhiễm với cơ chất của chúng.

Do thời gian bán hủy dài của amiodarone, tương tác có thể xảy ra trong vài tháng sau khi ngừng sử dụng amiodarone.

Các cơ chất của PgP

Amiodarone là chất ức chế P-gp. Sử dụng đồng thời với cơ chất P-gp được cho là sẽ làm tăng mức độ phơi nhiễm của chúng:

- *Digitalis*: sử dụng amiodarone hydroclorid cho bệnh nhân đã dùng digoxin sẽ làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương và do đó làm xuất hiện sớm các triệu chứng và dấu hiệu liên quan đến nồng độ digoxin cao. Theo dõi lâm sàng, ECG và sinh học được khuyến cáo và nên giảm một nửa liều digoxin. Tác dụng hiệp đồng trên nhịp tim và dẫn truyền nhĩ thất cũng có thể xảy ra.

- *Dabigatran*: cần thận trọng khi dùng đồng thời amiodarone với dabigatran do nguy cơ xuất huyết. Có thể cần phải điều chỉnh liều dabigatran theo chỉ định dùng thuốc.

Các cơ chất của CYP 2C9

Amiodarone làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc chống đông máu đường uống (warfarin) và phenytoin do ức chế CYP 2C9.

- *Warfarin*: nên giảm liều warfarin thích hợp. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên hơn thời gian protrombin cả trong quá trình và sau khi điều trị bằng amiodarone.

- *Phenytoin*: nên giảm liều phenytoin nếu xuất hiện dấu hiệu quá liều (dẫn đến dấu hiệu thần kinh), và nồng độ trong huyết tương có thể được đo.

Các cơ chất của CYP P450 3A4

Khi những thuốc này được dùng chung với amiodarone, một chất ức chế CYP 3A4, có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc, và có thể dẫn đến tăng độc tính của chúng:

- *Ciclosporin*: nồng độ ciclosporin trong huyết tương có thể tăng gấp 2 lần khi dùng phối hợp. Sự giảm liều ciclosporin có thể cần thiết để duy trì nồng độ trong huyết tương trong phạm vi điều trị.

- *Statin*: nguy cơ nhiễm độc cơ (ví dụ tiêu cơ vân) tăng lên khi dùng đồng thời amiodarone với statin được chuyển hóa bởi CYP 3A4 như simvastatin, atorvastatin và lovastatin. Nên sử dụng statin không được chuyển hóa bởi CYP 3A4 khi dùng chung với amiodarone.

- *Các thuốc khác được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4*: ví dụ như lidocain, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamine ergotamine và colchicine.

Các cơ chất của CYP 2D6

- *Flecainide*: do flecainide được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP 2D6, bằng cách ức chế isoenzym này, amiodarone có thể làm tăng nồng độ flecainide trong huyết tương; nên giảm 50% liều flecainide và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để phát hiện các tác dụng phụ. Việc theo dõi nồng độ flecainide trong huyết tương được khuyến khích tuyệt đối trong những trường hợp như vậy.

<u>Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với amiodarone</u>

Các thuốc ức chế CYP3A4 và các thuốc ức chế CYP2C8 có thể có khả năng ức chế chuyển hóa amiodarone và làm tăng phơi nhiễm của thuốc.

Nên tránh sử dụng các chất ức chế CYP 3A4 trong khi điều trị bằng amiodarone.

Nước ép bưởi chùm ức chế cytochrome P450 3A4 và có thể làm tăng nồng độ amiodarone trong huyết tương. Nên tránh dùng nước ép bưởi chùm trong quá trình điều trị bằng amiodarone đường uống.

<u>Các tương tác thuốc khác với amiodarone</u>

https://trungtamthuoc.com/

Việc dùng đồng thời amiodarone với chế độ điều trị có chứa sofosbuvir có thể dẫn đến nhịp tim chậm có triệu chứng nghiêm trọng.

Nếu không thể tránh được việc dùng thuốc đồng thời, nên theo dõi tim.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Khi dùng đường uống, trong giai đoạn đầu tiên (vài ngày, tuần hoặc năm), các tác dụng không mong muốn có thể chưa xuất hiện và thường phụ thuộc vào liều dùng và thời gian điều trị (điều trị liên tục trên 6 tháng).

Các tác dụng này có thể kéo dài vài tháng sau khi ngừng thuốc và có thể hồi phục khi giảm liều.

Amiodarone tích lũy ở nhiều mô nên có thể gây nhiều tác dụng có hại ở những người bệnh điều trị loạn nhịp thất với liều cao (trên 400 mg/ngày). Các phản ứng có hại nguy hiểm nhất là nhiễm độc phổi, bệnh thần kinh, loạn nhịp nặng, xơ hóa tuyến giáp và tổn thương gan. Ngừng dùng thuốc khi nghi ngờ xuất hiện phản ứng có hại nguy hiểm. Tuy nhiên các phản ứng có hại không phải bao giờ cũng được hồi phục sau khi ngừng thuốc. Tỷ lệ và mức độ phản ứng có hại tăng theo liều và thời gian điều trị. Vì vậy chỉ nên dùng liều thấp nhất có thể.

Các phản ứng bất lợi sau đây được phân loại theo cơ quan trong hệ thống và xếp theo mức tần suất sử dụng quy ước sau: rất thường gặp (≥ 10%), thường gặp (≥ 1% và < 10%); ít gặp (≥ 0,1% và < 1%); hiếm gặp (≥ 0,01% và < 0,1%), rất hiếm gặp (< 0,01%), không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết:

Rất hiếm gặp:

- thiếu máu tán huyết
- thiếu máu bất sản
- giảm tiểu cầu

Ở những bệnh nhân dùng amiodarone, đã có những phát hiện ngẫu nhiên về u hạt ở tủy xương. Ý nghĩa lâm sàng của điều này chưa được biết

Không biết:

- giảm bạch cầu trung tính
- mất bạch cầu hạt.

Rối loạn tim:

Thường gặp:

- nhịp tim chậm, nói chung chậm trung bình và liên quan đến liều lượng.

Ít gặp:

- khởi phát hoặc trầm trọng hơn tình trạng rối loạn nhịp tim, đôi khi sau đó là ngừng tim.
- rối loạn dẫn truyền (blốc xoang nhĩ, blốc nhĩ thất (AV) ở nhiều mức độ khác nhau)

Rất hiếm gặp:

- nhịp tim chậm hoặc ngừng xoang rõ rệt ở bệnh nhân rối loạn chức năng nút xoang và/hoặc ở bệnh nhân cao tuổi.

Không biết:

- Xoắn đỉnh.

https://trungtamthuoc.com/

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng của thủ thuật.

Không biết:

Rối loạn chức năng mảnh ghép nguyên phát sau ghép tim

Rối loạn nội tiết:

Thường gặp:

• suy giáp

• cường giáp, đôi khi gây tử vong

Rất hiếm gặp:

• hội chứng tiết hormone chống bài niệu không phù hợp (SIADH)

Rối loạn về mắt:

Rất thường gặp:

• Lắng vi thể giác mạc thường giới hạn ở vùng dưới đồng tử, thường chỉ có thể phát hiện được bằng đèn khe khám mắt. Chúng có thể liên quan tới nhìn thấy quầng sáng trong ánh sáng chói hoặc mờ mắt. Lắng vi thể giác mạc bao gồm lắng đọng lipid phức tạp và có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị. Về cơ bản, lắng đọng giác mạc được coi là lành tính và không cần ngừng sử dụng amiodarone.

Rất hiếm gặp:

• bệnh thần kinh thị giác/viêm dây thần kinh thị giác có thể tiến triển đến mù lòa.

Rối loạn tiêu hóa:

Rất thường gặp:

• rối loạn tiêu hóa lành tính (buồn nôn, nôn, rối loạn vị giác) thường xảy ra khi dùng liều nạp và hồi phục bằng giảm liều.

Thường gặp:

• táo bón

Ít gặp:

• khô miệng

Không biết:

• viêm tụy/viêm tụy cấp

Rối loạn chung:

Không biết:

• U hạt, bao gồm u hạt tủy xương

Rối loạn gan mật:

Rất thường gặp:

• tăng transaminase huyết thanh đơn độc, thường ở mức vừa phải (gấp 1,5 đến 3 lần mức bình thường), xảy ra khi bắt đầu trị liệu. Chỉ số có thể trở lại bình thường khi giảm liều hoặc thậm chí tự phát.

Thường gặp:

• rối loạn chức năng gan cấp tính với transaminase huyết thanh cao và/hoặc vàng da, bao gồm cả suy gan, đôi khi gây tử vong

Rất hiếm gặp:

• Bệnh gan mạn tính (viêm gan giả do rượu, xơ gan), đôi khi gây tử vong.

Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Không biết:

https://trungtamthuoc.com/

• Phù thần kinh mạch (phù Quincke)

• Sốc phản vệ/phản ứng kiểu phản vệ bao gồm sốc

Xét nghiệm chẩn đoán:

Rất hiếm gặp:

• tăng creatinine máu.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Không biết:

• giảm sự thèm ăn

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Không biết:

• hội chứng giống lupus

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp:

• run ngoại tháp, tình trạng này thường thuyên giảm sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc

• ác mộng

• rối loạn giấc ngủ.

Ít gặp:

• bệnh thần kinh vận động- cảm giác ngoại biên và/hoặc bệnh cơ, thường hồi phục khi ngừng thuốc

Rất hiếm gặp:

• chứng mất điều hòa tiểu não, tình trạng này thường xảy ra sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc

• tăng áp lực nội sọ lành tính (bệnh giả u não)

• đau đầu

• chóng mặt

Không biết:

• bệnh Parkinson

• chứng loạn khứu giác

Rối loạn tâm thần:

Thường gặp:

• ham muốn tình dục giảm.

Không biết:

• trạng thái lú lẫn/mê sảng

• ảo giác

Rối loạn hệ sinh sản và vú:

Rất hiếm gặp:

•viêm mào tinh hoàn

•bất lực.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Thường gặp:

•độc tính phổi [viêm phổi quá mẫn, viêm phổi phế nang/ viêm phổi kẽ hoặc xơ hóa phổi, viêm màng phổi, viêm tiểu phế quản tắc nghẽn với viêm phổi tổ chức hóa (BOOP)], đôi khi gây tử vong.

Rất hiếm gặp:

https://trungtamthuoc.com/

•co thắt phế quản ở bệnh nhân suy hô hấp nặng và đặc biệt ở bệnh nhân hen

•phẫu thuật (có thể tương tác với nồng độ oxy cao).

Xuất huyết phổi (đã có một số báo cáo về xuất huyết phổi, mặc dù tần số chính xác chưa được biết)

Rối loạn da và mô dưới da:

Rất thường gặp:

•nhạy cảm với ánh sáng.

Thường gặp:

•các sắc tố xám hoặc hơi xanh ở vùng da tiếp xúc với ánh sáng, đặc biệt là ở mặt, trong trường hợp điều trị kéo dài với liều lượng cao hàng ngày; các sắc tố sẽ dần dần biến mất sau khi ngừng điều trị.

•bệnh chàm

Rất hiếm gặp:

•ban đỏ trong quá trình xạ trị

•phát ban trên da, thường không đặc hiệu

•viêm da tróc vảy

•rụng tóc

Không biết:

•mày đay

•phản ứng da nghiêm trọng đôi khi gây tử vong bao gồm hoại tử thượng bì nhiễm độc/hội chứng Stevens-Johnson

•viêm da bọng nước và phản ứng tăng bạch cầu ái toan với thuốc và các triệu chứng toàn thân

Rối loạn mạch máu:

Rất hiếm gặp:

•viêm mạch máu.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Việc báo cáo các tác dụng không mong muốn đáng nghi ngờ sau khi thuốc được phê duyệt là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng giữa lợi ích/ nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế được khuyến khích báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn đáng nghi ngờ nào.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Có rất ít thông tin liên quan đến quá liều cấp tính với amiodarone đường uống. Một số ít trường hợp nhịp xoang chậm, blốc tim, cơn nhịp nhanh thất, xoắn đỉnh, suy tuần hoàn và tổn thương gan đã được báo cáo.

Trong trường hợp điều trị quá liều có triệu chứng, có thể rửa dạ dày để giảm hấp thu ngoài các biện pháp hỗ trợ chung. Bệnh nhân cần được theo dõi và nếu nhịp tim chậm xảy ra thì có thể dùng thuốc chủ vận beta-adrenergic hoặc glucagon. Các cơn nhịp nhanh thất cũng có thể được giải quyết một cách tự phát. Do dược động học của amiodarone, nên theo dõi bệnh nhân đầy đủ và kéo dài, đặc biệt là tình trạng tim. Cả amiodarone và chất chuyển hóa của nó đều không thể thẩm tách được.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III.

Mã ATC: C01BD01

Không có nghiên cứu trên trẻ em có kiểm soát nào được thực hiện.

https://trungtamthuoc.com/

Trong các nghiên cứu đã công bố, tính an toàn của amiodarone đã được đánh giá ở 1118 bệnh nhi mắc các chứng rối loạn nhịp tim khác nhau. Các liều sau đây đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em.

Đường uống

-Liều nạp: 10 đến 20 mg/kg/ngày trong 7 đến 10 ngày (hoặc 500 mg/m^2/ngày nếu tính theo mét vuông)

-Liều duy trì: nên sử dụng liều lượng tối thiểu có hiệu quả; tùy theo đáp ứng của từng cá nhân, liều này có thể dao động trong khoảng từ 5 đến 10 mg/kg/ngày (hoặc 250 mg/m^2/ngày nếu tính theo mét vuông).

Tiêm tĩnh mạch

-Liều nạp: 5 mg/kg trọng lượng cơ thể trên 20 phút đến 2 giờ.

-Liều duy trì: 10 đến 15 mg/kg/ngày từ vài giờ đến vài ngày.

Nếu cần, có thể bắt đầu điều trị đường uống đồng thời ở liều nạp thông thường.

Cơ chế tác động

Amiodarone là một thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III (theo phân loại Vaughan Williams). Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh lý của amiodarone phức tạp và khác với tác dụng của các thuốc chống loạn nhịp tim khác hiện có. Nghiên cứu trên động vật cho thấy amiodarone có tác dụng ngăn chặn và/hoặc loại bỏ được các loạn nhịp tim gây ra trong thực nghiệm.

Cơ chế tác dụng chưa được biết đầy đủ. Amiodarone chủ yếu là một thuốc chống loạn nhịp tim nhóm III nhưng cũng có tác dụng giống các nhóm khác, bao gồm một số tác dụng chống loạn nhịp tim của nhóm I. Tác dụng cơ bản của amiodarone trên cơ tim là kéo dài thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ có hiệu quả dẫn tới chậm quá trình tái cực. Amiodarone ngăn cản ion natri ngoài tế bào đi vào tế bào thông qua kênh natri nhanh, như vậy làm giảm tốc độ khử cực tối đa của pha 0 của điện thế hoạt động. Giống các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm I, amiodarone được cho là phối hợp với kênh natri nhanh ở trạng thái bất hoạt và ức chế phục hồi sau tái cực một thời gian và tác dụng chính phụ thuộc điện thế bị phân tách tiếp theo ra khỏi kênh Na. Amiodarone ít có ái lực đối với kênh natri nhanh hoạt hóa.

Tác dụng trên dẫn truyền tim và thời kỳ trơ: Amiodarone kéo dài thời kỳ trơ cơ tim, bao gồm nhĩ, thất, hệ thống His-Purkinje, nút xoang, nút nhĩ - thất cũng như các đường phụ. Tác dụng của amiodarone đến dẫn truyền cơ tim chưa được rõ lắm, nhưng thuốc tỏ ra làm giảm dẫn truyền nhĩ - thất sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều hoặc sau khi uống lâu ngày. Sự giảm này phụ thuộc vào tần số tim. Giảm dẫn truyền nhĩ - thất càng lớn khi tần số tim càng nhanh.

Tác dụng của amiodarone trên tính trơ và dẫn truyền trong tim biểu hiện bằng tăng khoảng PR và QT. Sau khi uống thuốc lâu ngày, PR và QT điều chỉnh theo tần số tim (QTc) tăng trung bình khoảng 10 - 17% và 10 - 23%, tương ứng. QT kéo dài do amiodarone hiếm khi gây loạn nhịp.

Tác dụng chống loạn nhịp và điện sinh lý của amiodarone khi tiêm tĩnh mạch và khi uống lâu ngày khác nhau. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều, tác dụng chủ yếu của thuốc là ở trên nút nhĩ - thất với kéo dài thời kỳ trơ hữu hiệu và kéo dài thời gian dẫn truyền trong nút, còn khi uống lâu ngày, thời gian điện thế hoạt động và thời kỳ trơ ở nhĩ, thất và nút nhĩ - thất đều kéo dài.

Tác dụng đối với nút xoang: Amiodarone thường làm suy giảm chức năng nút xoang. Khi uống lâu ngày, tần số xoang giảm khoảng 10 - 20%; nhưng sau tiêm tĩnh mạch 1 liều, thay đổi của nhịp xoang không rõ ràng. Nhịp xoang chậm hoặc ngừng xoang hoặc blốc tim có thể xảy ra ở 1 số người bệnh. Amiodarone làm giảm tính tự động nút xoang: Amiodarone có thể làm giảm một phần tính tự động do làm tăng thời gian điện thế hoạt động và làm giảm độ dốc khử cực tâm trương ở nút xoang.

Amiodarone tác dụng lên hệ thống His-Purkinje và cả các đường phụ dẫn truyền của nút nhĩ - thất và cơ chế vòng vào lại. Tác dụng điện sinh lý của amiodarone lên các đường dẫn truyền phụ, nút

https://trungtamthuoc.com/

nhĩ - thất, hệ thống His-Purkinje và/hoặc cơ nhĩ và thất, có thể góp phần ngăn chặn và làm hết cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất do vòng vào lại.

Tác dụng kháng adrenalin: Amiodarone ức chế không cạnh tranh với đáp ứng alpha và beta adrenergic khi có kích thích giao cảm và dùng catecholamin. *In vitro* và *in vivo*, các số liệu cho thấy thuốc đối kháng không cạnh tranh với tác dụng tim mạch (như nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tăng tiêu thụ oxy cơ tim) gây ra do epinephrin, norepinephrin, và/hoặc isoproterenol. Cơ chế chính xác ức chế adrenalin còn chưa rõ. Tuy vậy, hoạt tính kháng adrenalin của amiodarone có thể góp phần làm thuốc có hiệu quả chống loạn nhịp và chống đau thắt ngực.

Tác dụng sinh loạn nhịp: Giống như các thuốc chống loạn nhịp khác, amiodarone có thể làm loạn nhịp nặng lên hoặc gây ra các loạn nhịp mới. Thuốc có thể gây rung thất, loạn nhịp nhanh thất kéo dài, tăng kháng với sốc điện và nhịp nhanh thất không điển hình (xoắn đỉnh).

Tác dụng tim mạch: Amiodarone thường làm thư giãn cơ tim và cơ trơn mạch máu, do đó làm giãn mạch toàn thân và mạch vành. Sau khi tiêm tĩnh mạch 5 mg/kg amiodarone, huyết áp động mạch, sức cản mạch ngoại vi và mạch vành, áp lực cuối tâm trương thất trái (LVEDP) thường giảm, trong khi đó, lưu lượng vành có thể tăng nhất thời và chỉ số tim có thể tăng nhẹ. Giãn mạch một phần có thể do tác dụng giãn mạch của chất polysorbat 80 có trong dung dịch tiêm. Amiodarone làm giảm tiêu thụ oxy của cơ tim nên có tác dụng bảo vệ cơ tim thiếu máu. Tiêu thụ oxy cơ tim giảm có thể do giảm tần số tim, sức cản mạch ngoại vi và có thể do cả giảm co bóp cơ tim.

Tác dụng đối với tuyến giáp: Amiodarone ức chế men khử iod ngoài giáp, dẫn đến giảm chuyển đổi ở ngoại vi thyroxin (T_4) thành triiodothyronin (T_3). Nồng độ thuyết thanh của thyrotropin (TSH, hormon kích thích giáp) thường tăng lúc đầu nhưng trở lại mức ban đầu hoặc thấp hơn trị số ban đầu trong vòng vài tháng cho đến 1 năm mặc dù vẫn tiếp tục điều trị. Bất kể có thay đổi nồng độ hormon giáp trong huyết thanh, đa số người bệnh dùng amiodarone vẫn có tuyến giáp hoạt động bình thường. Tuy nhiên giảm năng hoặc tăng năng giáp vẫn có thể xảy ra.

Các tác dụng khác: Amiodarone ức chế hoạt tính của phospholipase (như phospholipase A1, A2 và C) *in vitro*. Tuy nhiên, sản sinh các phức hợp amiodarone-phospholipid trong một số cơ quan có thể gây ra các tác dụng phụ.

Amiodarone về lý thuyết ức chế hoạt tính của α-galactosidase trong tế bào.

Do tác dụng phụ của amiodarone có tiềm năng gây tử vong và khó khăn trong xử trí khi dùng amiodarone, nên trước đây amiodarone không được coi là thuốc hàng đầu để điều trị loạn nhịp thất đe dọa tính mạng mà thường chỉ dùng khi các thuốc chống loạn nhịp khác được coi là không có hiệu quả hoặc không dung nạp được. Tuy vậy, hiện nay amiodarone được coi là thuốc được ưa thích để điều trị các loại loạn nhịp thất đe dọa tính mạng, một phần vì hiệu quả tương đương hoặc hơn và ít có nguy cơ gây loạn nhịp hơn. Ngoài ra, amiodarone là một trong một số ít thuốc chống loạn nhịp nhanh thất được coi là có thể chấp nhận được đối với người cao tuổi và đối với người có chức năng tim suy giảm dần. Thuốc chỉ được dùng trong bệnh viện và do thầy thuốc có kinh nghiệm.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, amiodarone hấp thu chậm và thay đổi ở đường tiêu hóa; sinh khả dụng tuyệt đối trung bình 50% (phạm vi: 22 - 86%). Nồng độ trong huyết tương khi dùng 1 liều thay đổi nhiều giữa các cá nhân. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương thường đạt được trong vòng 3 - 7 giờ. Thời gian thuốc bắt đầu tác dụng chống loạn nhịp thay đổi nhiều, đáp ứng điều trị thường không rõ cho tới 1 - 3 tuần sau khi điều trị, ngay cả khi dùng liều tấn công. Thời gian tác dụng chống loạn nhịp thường kéo dài 10 - 150 ngày sau khi ngừng liệu pháp dài ngày. Thức ăn làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu.

Phân bố

Sau khi uống dài ngày, amiodarone và N-desethylamiodarone phân bố vào nhiều mô và dịch cơ thể, nhưng qua nhau thai ít, có vào sữa mẹ. Nồng độ thuốc ở mô thường vượt quá nồng độ thuốc trong huyết tương cùng lúc. Sau liệu pháp dài ngày, nồng độ của chất chuyển hóa thường cao hơn nhiều

https://trungtamthuoc.com/

so với nồng độ thuốc không chuyển hóa ở hầu hết các mô, trừ mô mỡ. Thuốc gắn vào protein khoảng 96%.

Chuyển hóa

Amiodarone được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4, và cũng bởi CYP2C8. Amiodarone và chất chuyển hóa của nó N-desethylamiodarone, thể hiện *in-vitro* khả năng ức chế CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, và CYP2C8. Amiodarone và N-desethylamiodarone cũng có khả năng ức chế một số chất vận chuyển như P-gp và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT2) (một nghiên cứu cho thấy sự gia tăng 1,1% nồng độ creatin - một cơ chất của OCT2). Các dữ liệu *in vivo* mô tả các tương tác của amiodarone với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 và P-gp.

Thuốc chuyển hóa mạnh, có thể ở gan và ruột và/hoặc niêm mạc đường tiêu hóa thành ít nhất 1 chất chuyển hóa chính, N-desethylamiodarone, chất chuyển hóa này có hoạt tính điện sinh lý và chống loạn nhịp tương tự như amiodarone.

Thải trừ

Thuốc và chất chuyển hóa N-desethylamiodarone thải trừ hầu như hoàn toàn vào phân qua đường mật. Nửa đời của amiodarone dài hơn nhiều khi dùng nhiều liều so với liều đơn. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều duy nhất, nửa đời thải trừ trung bình là 25 ngày (9 - 47 ngày); nửa đời thải trừ của N-desethylamiodarone lớn hơn hoặc bằng của amiodarone. Sau khi uống nhiều ngày, nửa đời thải trừ trung bình là 53 ngày, của N-desethylamiodarone trung bình 57 - 61 ngày. Độ thanh thải có thể nhanh hơn ở trẻ em và giảm ở người cao tuổi (> 65 tuổi). Thuốc không thẩm phân được (cả chất chuyển hóa).

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 14 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm và tránh ánh nắng trực tiếp.

16. HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn cơ sở.

18. SẢN XUẤT BỞI: UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

Unit-III, C/7,8,9 Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya, Ta.- Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213, Gujarat, India (Ấn Độ).