

ZYDARONE 200

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Amiodarone hydroclorid... 200 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, starch, sodium starch glycolat, povidon (K- 30), colloidal silicon dioxid, magnesi stearat.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Dạng bào chế: Viên nén không bao.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén không bao màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, phẳng, vát cạnh, có đường kẻ ở một mặt và nhẵn ở mặt còn lại.

3. CHỈ ĐỊNH

Chỉ nên bắt đầu và theo dõi việc điều trị dưới sự giám sát của bệnh viện hoặc chuyên gia y tế. Amiodaron đường uống chỉ được chỉ định để điều trị các rối loạn nhịp tim nặng khi không có đáp ứng với các phương pháp điều trị khác hoặc khi không thể sử dụng các điều trị khác.

Nhịp tim nhanh liên quan đến hội chứng Wolff-Parkinson-White.

Rung nhĩ và cuồng nhĩ khi không thể sử dụng được các loại thuốc khác.

Tất cả các loại nhịp tim nhanh có tính chất bộc phát bao gồm: nhịp nhanh thất, trên thất, nút, rung thất; khi không thể sử dụng các thuốc khác.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Điều đặc biệt quan trọng là phải sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả. Trong mọi trường hợp, việc điều trị phải được đánh giá dựa trên sự đáp ứng và tình trạng sức khỏe của từng bệnh nhân. Các phác đồ dùng thuốc sau đây thường có hiệu quả:

Giúp ổn định ban đầu

Nên bắt đầu điều trị với liều 200 mg x 3 lần/ngày và có thể được tiếp tục trong 1 tuần.

Sau đó nên giảm liều còn 200 mg x 2 lần/ngày trong một tuần kế tiếp.

Duy trì

Sau giai đoạn ban đầu, nên giảm liều còn 200 mg/ngày, hoặc thấp hơn nếu thích hợp.

Hiếm khi, bệnh nhân có thể cần liều duy trì cao hơn. Nên sử dụng viên nén 100 mg có rãnh để thăm dò liều tối thiểu cần thiết cho việc duy trì kiểm soát rối loạn nhịp tim. Liều duy trì nên được đánh giá thường xuyên, đặc biệt là khi điều này vượt quá 200 mg mỗi ngày.

Những cân nhắc chung

Liều dùng ban đầu

Cần dùng liều cao để nhanh chóng đạt được nồng độ đủ tại mô.

Duy trì

Liều quá cao trong giai đoạn điều trị duy trì có thể gây ra tác dụng không mong muốn được cho là có liên quan đến nồng độ cao của amiodaron và các chất chuyển hóa của nó ở mô.

Amiodaron gắn kết mạnh với protein và có thời gian bán thải trung bình trong huyết tương là 50 ngày (phạm vi được báo cáo từ 20 đến 100 ngày). Do đó cần phải có đủ thời gian để đạt được trạng thái cân bằng phân bố giữa các lần điều chỉnh liều. Ở những bệnh nhân bị rối loạn nhịp tim có khả năng gây tử vong, thời gian bán thải dài là một sự bảo vệ có giá trị, vì việc thỉnh thoảng quên liều sẽ không ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả điều trị chung. Điều đặc biệt quan trọng là phải sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả và theo dõi bệnh nhân thường xuyên để phát hiện các dấu hiệu lâm sàng của việc quá liều amiodaron. Việc trị liệu sau đó có thể được điều chỉnh cho phù hợp.

Giảm/ngưng liều

Các tác dụng không mong muốn sẽ từ từ biến mất khi nồng độ thuốc ở mô giảm. Sau khi ngừng thuốc, amiodaron còn lại được gắn kết trong mô có thể bảo vệ bệnh nhân lên tới một tháng. Tuy nhiên, nên cân nhắc khả năng tái phát rối loạn nhịp tim trong giai đoạn này.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của amiodaron ở trẻ em chưa được thiết lập.

Người cao tuổi

Cũng như với tất cả các bệnh nhân, điều quan trọng là phải sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả. Mặc dù không có bằng chứng cho thấy các yêu cầu về liều lượng là khác nhau đối với nhóm bệnh nhân này, người cao tuổi có thể dễ bị nhịp tim chậm và giảm dẫn truyền khi sử dụng liều quá cao. Cần chú ý đặc biệt theo dõi chức năng tuyến giáp.

Cách dùng: Amiodaron được dùng theo đường uống.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Nhịp chậm xoang và block xoang tâm nhĩ: Ở những bệnh nhân bị rối loạn dẫn truyền nặng (block nhĩ thất độ cao, block 2 nhánh hoặc 3 nhánh) hoặc bệnh nút xoang, chỉ nên sử dụng amiodaron trong kết hợp với máy tạo nhịp tim.

Bằng chứng về tiền sử rối loạn chức năng tuyến giáp: Nên thực hiện các xét nghiệm chức năng tuyến giáp ở tất cả các bệnh nhân trước khi điều trị.

Quá mẫn với iod hoặc amiodaron (một viên nén 200 mg có chứa khoảng 75 mg iod) hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Chống chỉ định kết hợp amiodaron với các thuốc có thể gây xoắn đỉnh.

Mang thai – ngoại trừ các trường hợp đặc biệt (xem phần Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú)

Thời kỳ cho con bú (xem phần Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú)

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Amiodaron có thể gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng ảnh hưởng đến mắt, tim, phổi, gan, tuyến giáp, da và hệ thần kinh ngoại biên. Nên giám sát cẩn thận những bệnh nhân đang điều trị lâu dài vì những phản ứng này có thể bị trì hoãn. Nên dùng liều duy trì tối thiểu có hiệu quả vì tác dụng không mong muốn thường có liên quan đến liều dùng.

Trước khi phẫu thuật, nên thông báo cho bác sĩ gây mê rằng bệnh nhân đang dùng amiodaron.

Rối loạn trên 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 là ở bệnh nhân cao tuổi hoặc trong khi điều trị với digitalis. Trong những trường hợp này, nên ngưng điều trị bằng amiodaron. Có thể dùng các thuốc kích thích beta adrenergic hoặc glucagon khi cần thiết. Do thời gian bán thải dài của amiodaron, nếu nhịp tim chậm nghiêm trọng và có triệu chứng thì nên cân nhắc đặt máy tạo nhịp tim.

Amiodaron đường uống không bị 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 tồi tệ hơn. Trong những trường hợp như vậy, có thể sử dụng amiodaron cùng với các liệu pháp thích hợp khác.

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

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

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

Amiodaron có tác dụng gây loạn nhịp thất. Việc làm khởi phát những loạn nhịp mới hoặc làm xấu đi những loạn nhịp đang được điều trị, đôi khi gây tử vong, đã được báo cáo. Điều quan trọng, nhưng khó khăn, là phân biệt việc thuốc thiếu hiệu quả với tác dụng gây loạn nhịp tim, cho dù điều này có liên quan đến tình trạng tim xấu đi hay không. Các tác dụng gây loạn nhịp thường xảy ra trong bối cảnh tương tác thuốc và/hoặc rối loạn điện giải (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc, và Tác dụng không mong muốn của thuốc). Mặc dù gây kéo dài khoảng QT, amiodaron thể hiện hoạt tính gây xoắn đỉnh thấp.

Trước khi bắt đầu điều trị với amiodaron, khuyến cáo đo điện tâm đồ và kali huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi điện tâm đồ trong quá trình điều trị.

Amiodaron có thể làm tăng ngưỡng khử rung tim và/hoặc ngưỡng tạo nhịp ở bệnh nhân sử dụng máy khử rung tim cấy ghép hoặc máy tạo nhịp tim, điều này có thể ảnh hưởng xấu đến hiệu quả của thiết bị. Khuyến cáo kiểm tra thường xuyên xuyên để đảm bảo chức năng của thiết bị sau khi bắt đầu điều trị hoặc thay đổi liều dùng.

Nhịp tim chậm nghiêm trọng

Các trường hợp nhịp tim chậm và block tim nghiêm trọng, có khả năng đe dọa tính mạng đã được quan sát khi dùng amiodaron kết hợp với sofosbuvir trong phối hợp với thuốc chống virus khác có tác động trực tiếp (DAA) trên virus viêm gan C (HCV), như daclatasvir, simeprevir, hoặc ledipasvir. Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời các thuốc này với amiodaron.

Nếu không thể tránh việc sử dụng đồng thời với amiodaron, khuyến cáo theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi bắt đầu sử dụng sofosbuvir cùng với các DAA khác. Sau khi bắt đầu điều trị đồng thời với sofosbuvir, những bệnh nhân có nguy cơ cao bị nhịp tim chậm nên được theo dõi liên tục ít nhất 48 giờ trong một môi trường lâm sàng thích hợp.

Bệnh nhân đang dùng các loại thuốc điều trị viêm gan C này cùng với amiodaron, có hoặc không có các loại thuốc khác làm chậm nhịp tim, nên được tư vấn về các triệu chứng của nhịp tim chậm, block tim và nên tìm tư vấn y tế ngay khi họ gặp phải các triệu chứng này.

Rối loạn nội tiết

Amiodaron có thể gây ra suy giáp hoặc cường giáp, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn tuyến giáp. Nên theo dõi lâm sàng và sinh học [bao gồm cả TSH siêu nhạy (usTSH)] trước khi điều trị ở tất cả các bệnh nhân. Nên theo dõi trong suốt quá trình điều trị, sau khoảng thời gian sáu tháng và trong nhiều tháng sau khi ngừng thuốc. Điều này đặc biệt quan trọng ở người cao tuổi. Ở những

bệnh nhân có tiền sử cho thấy sự gia tăng nguy cơ rối loạn chức năng tuyến giáp, khuyến cáo thực hiện đánh giá thường xuyên. Nên đo nồng độ $usTSH$ huyết thanh khi nghi ngờ có rối loạn chức năng tuyến giáp.

Amiodaron có chứa iod do đó có thể gây cản trở sự hấp thu iod. Tuy nhiên, các xét nghiệm chức năng tuyến giáp (T_3 -tự do, T_4 -tự do, $usTSH$) vẫn có thể giải thích được. Amiodaron ức chế chuyển đổi ngoại biên của levothyroxin (T_4) thành triiodothyronin (T_3) và có thể gây ra những thay đổi sinh hóa riêng biệt (sự gia tăng T_4 -tự do, T_3 -tự do trong huyết thanh giảm nhẹ hoặc thậm chí bình thường) ở những bệnh nhân có tuyến giáp bình thường trên lâm sàng. Trong những trường hợp như vậy, không có lý do để ngừng điều trị amiodaron nếu không có bằng chứng lâm sàng hoặc sinh học ($usTSH$) về bệnh lý tuyến giáp.

Suy giáp

Nên nghi ngờ suy giáp nếu có các dấu hiệu lâm sàng sau đây: tăng cân, nhạy cảm với nhiệt độ lạnh, giảm hoạt động, nhịp tim chậm quá mức. Việc chẩn đoán được hỗ trợ bởi sự gia tăng $usTSH$ huyết thanh và sự đáp ứng TSH tăng quá mức với TRH. Nồng độ T_3 và T_4 có thể thấp. Chức năng tuyến giáp thường sẽ trở về bình thường trong vòng 3 tháng sau khi ngừng điều trị. Trong các tình huống đe dọa tính mạng, liệu pháp amiodaron có thể được tiếp tục khi kết hợp với levothyroxin. Liều levothyroxin được điều chỉnh theo nồng độ TSH.

Bệnh cường giáp

Bệnh cường giáp có thể xảy ra trong quá trình điều trị với amiodaron, hoặc, nhiều tháng sau khi ngừng thuốc. Bác sĩ điều trị nên cảnh giác với các đặc điểm lâm sàng như giảm cân, suy nhược, bồn chồn, tăng nhịp tim, rối loạn nhịp tim, đau thắt ngực, suy tim sung huyết. Việc chẩn đoán được hỗ trợ bởi việc giảm nồng độ $usTSH$ trong huyết thanh, tăng T_3 và giảm đáp ứng TSH với hormon giải phóng thyrotropin. Sự tăng cao của T_3 ngược (rT_3) cũng có thể được tìm thấy.

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

Các đợt điều trị thuốc kháng giáp đã được sử dụng để điều trị cường giáp nặng; có thể cần dùng liều lớn. Điều này không phải lúc nào cũng có hiệu quả và có thể cần điều trị đồng thời bằng corticosteroid liều cao (như 1mg/kg prednison) trong vài tuần.

Rối loạn mắt

Khi mờ mắt hoặc giảm thị lực xảy ra, nên thực hiện ngay việc kiểm tra nhãn khoa đầy đủ bao gồm cả việc soi đáy mắt. Sự xuất hiện bệnh lý thần kinh thị giác và/hoặc viêm dây thần kinh thị giác đòi hỏi phải ngừng amiodaron do có khả năng tiến triển thành mù lòa. Khuyến cáo kiểm tra nhãn khoa hàng năm, trừ khi xảy ra mờ mắt hoặc giảm thị lực.

Rối loạn gan-mật

Amiodaron có thể có liên quan đến một loạt các tác động về gan, bao gồm xơ gan, viêm gan, vàng da và suy gan. Một số trường hợp tử vong đã được báo cáo, chủ yếu là sau khi điều trị lâu dài, mặc dù hiếm khi xảy ra tử vong ngay sau khi bắt đầu điều trị, đặc biệt là sau khi dùng amiodaron đường tĩnh mạch. Nên theo dõi chức năng gan, đặc biệt là các transaminase, trước khi điều trị và sáu tháng sau đó. Nên giảm liều amiodaron hoặc ngừng điều trị khi các transaminase tăng vượt quá ba lần so với mức bình thường.

Khi bắt đầu điều trị, có thể xảy ra tăng các transaminase huyết thanh riêng biệt (1,5 đến 3 lần bình thường). Các chỉ số này có thể trở lại bình thường khi giảm liều, hoặc đôi khi xảy ra tự nhiên.

Có thể xảy ra các trường hợp riêng biệt của rối loạn gan cấp tính với transaminase huyết thanh tăng cao và/hoặc vàng da; nên ngừng điều trị trong các trường hợp này.

Đã có báo cáo về bệnh gan mạn tính. Sự thay đổi của các xét nghiệm, có thể là các dấu hiệu tối thiểu

(transaminase tăng 1,5 đến 5 lần bình thường) hoặc các dấu hiệu lâm sàng (có thể là gan to) trong khi điều trị lâu hơn 6 tháng, có thể gợi ý chẩn đoán này. Do đó, nên theo dõi thường xuyên các xét nghiệm chức năng gan. Các kết quả trên lâm sàng và xét nghiệm bất thường thường sẽ giảm sau khi ngừng điều trị, nhưng đã có các trường hợp tử vong được báo cáo. Các kết quả mô học có thể giống với viêm gan giả do rượu, nhưng các kết quả này có thể biến đổi và bao gồm cả xơ gan.

Mặc dù chưa có tài liệu báo cáo nào về khả năng làm tăng những tác động xấu của rượu đối với gan, nên khuyên bệnh nhân kiểm soát lượng thức uống có cồn tiêu thụ trong khi dùng viên nén amiodaron.

Rối loạn hệ thần kinh

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

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

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

Bệnh nhân cần được đánh giá cẩn thận trên lâm sàng và cân nhắc chụp X-quang ngực trước khi bắt đầu trị liệu. Trong quá trình điều trị, nếu nghi ngờ độc tính trên phổi, điều này nên được lặp lại và kết hợp với xét nghiệm chức năng phổi bao gồm đo lường yếu tố vận chuyển khi có thể. Những thay đổi trên X-quang ban đầu có thể khó phân biệt với tắc block tĩnh mạch phổi. Độc tính trên phổi thường có thể hồi phục sau khi ngừng sớm việc điều trị với amiodaron, có hoặc không có liệu pháp corticosteroid. Các triệu chứng lâm sàng thường phục hồi trong vòng một vài tuần, sau đó là cải thiện trên X-quang và chức năng phổi. Một số bệnh nhân có thể trở nên tệ hơn mặc dù đã ngừng sử dụng viên nén amiodaron.

Rối loạn da và mô dưới da

Nên hướng dẫn bệnh nhân tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và sử dụng các biện pháp bảo vệ trong quá trình trị liệu vì khi bệnh nhân sử dụng viên nén amiodaron có thể trở nên nhạy cảm quá mức với ánh sáng mặt trời, điều này có thể tồn tại dai dẳng nhiều tháng sau khi ngừng sử dụng viên nén amiodaron. Trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng chỉ giới hạn ở cảm giác ngứa ran, nóng rát và ban đỏ do tiếp xúc với ánh nắng mặt trời nhưng cũng đã quan sát được các phản ứng độc tính nghiêm trọng trên da tiếp xúc ánh sáng bao gồm phỏng rộp.

Phản ứng bỏng rộp nặng

Các phản ứng da đe dọa tính mạng hoặc thậm chí gây tử vong bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN). Nếu các triệu chứng hoặc dấu hiệu của SJS, TEN (như phát ban trên da tiến triển thường có phỏng rộp hoặc tổn thương niêm mạc) thì nên ngừng điều trị với amiodaron ngay lập tức.

Tương tác thuốc

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

Tăng nồng độ flecainid trong huyết tương đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời với amiodaron. Nên giảm liều flecainid cho phù hợp và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Cảnh báo tá dược

Sản phẩm này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không đủ dữ liệu về việc sử dụng amiodaron trong thai kỳ ở người để đánh giá bất kỳ độc tính nào có thể xảy ra.

Tuy nhiên, xét về ảnh hưởng của thuốc đối với tuyến giáp của thai nhi, amiodaron bị chống chỉ định trong thai kỳ, ngoại trừ trong những trường hợp đặc biệt.

Vì thời gian bán thải của amiodaron kéo dài, nếu việc ngừng thuốc được cho là xảy ra trước sự thụ thai theo kế hoạch, thì nên cân nhắc nguy cơ thực sự của việc tái phát chứng rối loạn nhịp tim gây đe dọa tính mạng với nguy cơ có thể gây nguy hiểm cho thai nhi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Amiodaron được bài tiết vào sữa mẹ với lượng đáng kể, và chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú.

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 triệu chứng lâm sàng về rối loạn mắt do amiodaron.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

Tương tác dược lực học

Thuốc gây ra xoắn đỉnh hoặc kéo dài khoảng QT

- Thuốc gây ra xoắn đỉnh

Chống chỉ định điều trị kết hợp với các thuốc gây kéo dài khoảng QT do tăng nguy cơ xoắn đỉnh như:

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia, ví dụ: quinidin, procainamid, disopyramid.
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III, ví dụ: sotalol, bretylium.
- Thuốc tiêm tĩnh mạch erythromycin, co-trimoxazol hoặc pentamidin.
- Một số thuốc chống loạn thần, ví dụ: clorpromazin, thioridazin, fluphenazin, pimozid, haloperidol, amisulpirid và sertindol.
- Thuốc chống trầm cảm lithi và ba vòng, ví dụ: doxepin, maprotilin, amitriptylin.
- Một số thuốc kháng histamin, ví dụ: terfenadin, astemizol, mizolastin.
- Thuốc chống sốt rét, ví dụ: quinin, mefloquin, cloroquin, halofantrin.
- Moxifloxacin.

- Thuốc kéo dài khoảng QT

Việc phối hợp amiodaron với các thuốc kéo dài khoảng QT (như clarithromycin) phải dựa trên đánh giá cẩn thận về các rủi ro và lợi ích tiềm năng cho mỗi bệnh nhân vì nguy cơ xoắn đỉnh có thể tăng lên và nên theo dõi bệnh nhân về việc kéo dài khoảng QT.

Nên tránh sử dụng đồng thời amiodaron với fluoroquinolon (chống chỉ định sử dụng đồng thời với moxifloxacin).

Đã có những báo cáo hiếm gặp về việc kéo dài khoảng QTc, có hoặc không có xoắn đỉnh, ở những bệnh nhân dùng amiodaron với các thuốc nhóm fluoroquinolon.

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

Không khuyến cáo điều trị kết hợp với các thuốc sau đây:

- Thuốc chẹn beta và thuốc ức chế kênh calci làm chậm nhịp tim (diltiazem, verapamil); khả năng thay đổi nhịp tim xấu đi và tác dụng làm chậm dẫn truyền có thể xảy ra.

Các tác nhân có thể gây hạ kali máu

Không khuyến cáo điều trị kết hợp với các thuốc sau đây:

- Thuốc nhuận tràng kích thích, có thể gây hạ kali máu, 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 có thể gây hạ kali máu và/hoặc hạ magnesi máu, ví dụ: thuốc lợi tiểu, corticosteroid đường toàn thân, tetracosactid, amphotericin đường tĩnh mạch.

Trong trường hợp hạ kali máu, nên thực hiện biện pháp khắc phục và theo dõi khoảng QT. Trong trường hợp có xoắn đỉnh, không nên dùng thuốc chống loạn nhịp, có thể tiến hành tạo nhịp tim và dùng magnesi đường tĩnh mạch.

Thuốc mê toàn thân

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

Các biến chứng nghiêm trọng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng amiodaron khi đang gây mê toàn thân: nhịp tim chậm không đáp ứng với atropin, hạ huyết áp, rối loạn dẫn truyền, giảm cung lượng tim.

Đã quan sát được một vài trường hợp bị hội chứng suy hô hấp ở người lớn, đôi khi gây tử vong, thường gặp nhất là ở giai đoạn ngay sau phẫu thuật. Có thể xảy ra sự tương tác với oxy nồng độ cao.

Tác dụng của amiodaron đối với các thuốc khác

Amiodaron và/hoặc chất chuyển hóa của nó, desethylamiodaron, gây ức chế CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 và P-glycoprotein và có thể làm tăng phơi nhiễm với các chất nền của chúng.

Do thời gian bán thải của amiodaron dài, nên vẫn có thể xảy ra tương tác trong nhiều tháng sau khi ngừng amiodaron.

Chất nền P-gp

Amiodaron là một chất ức chế P-gp. Việc dùng chung với chất nền của P-gp được dự kiến là sẽ dẫn đến gia tăng phơi nhiễm của những chất này:

- Digoxin: sử dụng amiodaron cho bệnh nhân đang dùng digoxin sẽ làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương và do đó làm giảm các triệu chứng và dấu hiệu liên quan đến nồng độ digoxin cao. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng, điện tâm đồ và sinh học, nên giảm một nửa liều digoxin. Một tác dụng hiệp đồng trên nhịp tim và dẫn truyền nhĩ thất cũng có thể xảy ra.

- Dabigatran: nên thận trọng khi dùng amiodaron cùng với dabigatran do nguy cơ chảy máu. Có thể cần phải điều chỉnh liều lượng của dabigatran theo hướng dẫn sử dụng của thuốc này.

Chất nền CYP 2C9

Amiodaron làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc chống đông đường uống (warfarin) và phenytoin bằng cách ức chế CYP 2C9:

- Warfarin: nên giảm liều warfarin cho phù hợp. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên hơn về thời gian prothrombin cả trong khi và sau khi điều trị bằng amiodaron.

- Phenytoin: nên giảm liều phenytoin khi xuất hiện các dấu hiệu quá liều (dẫn đến các dấu hiệu thần kinh), và có thể đo nồng độ trong huyết tương của thuốc này.

Chất nền CYP P450 3A4

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

- Ciclosporin: nồng độ ciclosporin trong huyết tương có thể tăng gấp 2 lần khi dùng chung. Có thể cần phải giảm liều ciclosporin để duy trì nồng độ trong huyết tương trong phạm vi trị liệu.

- Statin: tăng nguy cơ độc tính trên cơ (ví dụ: tiêu cơ vân) khi dùng đồng thời amiodaron với các thuốc nhóm statin được chuyển hóa bởi CYP 3A4 như simvastatin, atorvastatin và lovastatin. Khuyến cáo nên sử dụng các thuốc statin không được chuyển hóa bởi CYP 3A4 khi dùng cùng với amiodaron.

- Các thuốc khác được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4: ví dụ như lidocain, tacrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin và colchicin.

Chất nền CYP 2D6

- Flecainid: do flecainid được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP 2D6, bằng cách ức chế isoenzym này, amiodaron có thể làm tăng nồng độ flecainid trong huyết tương, nên giảm 50% liều flecainid và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về những tác dụng không mong muốn. Khuyến cáo mạnh về việc theo dõi nồng độ flecainid trong huyết tương trong những trường hợp như vậy.

Tác dụng của các thuốc khác lên amiodaron

Các thuốc ức chế CYP3A4 và CYP2C8 có khả năng ức chế chuyển hóa amiodaron và làm tăng nồng độ của thuốc này.

Khuyến cáo tránh dùng các thuốc ức chế CYP 3A4 trong khi điều trị bằng amiodaron.

Nước bưởi chùm ức chế cytochrom P450 3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của amiodaron. Nên tránh dùng nước bưởi chùm trong quá trình điều trị với amiodaron đường uống.

Các tương tác khác với amiodaron

Không khuyến cáo dùng đồng thời amiodaron cùng sofosbuvir trong kết hợp với một thuốc kháng virus HCV tác động trực tiếp khác (như daclatasvir, simeprevir hoặc ledipasvir) vì có thể dẫn đến nhịp tim chậm nghiêm trọng có triệu chứng. Cơ chế gây nhịp tim chậm này chưa được biết.

Khuyến cáo theo dõi tim khi không thể tránh việc dùng đồng thời.

Tương kỵ

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

Các phản ứng bất lợi sau được phân loại theo hệ cơ quan và được xếp theo nhóm tần suất với quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

- Rất hiếm gặp:
 - Thiếu máu tán huyết.
 - Thiếu máu bất sản.
 - Giảm tiểu cầu.

Ở những bệnh nhân dùng amiodaron đã có những phát hiện ngẫu nhiên về u hạt tủy xương. Ý nghĩa lâm sàng của điều này là chưa rõ.

Rối loạn tim mạch

- Thường gặp: nhịp tim chậm, thường mức trung bình và có liên quan đến liều.
- Ít gặp:
 - Khởi phát mới hoặc làm nặng hơn tình trạng loạn nhịp tim, đôi khi dẫn đến ngừng tim
 - Rối loạn dẫn truyền (block xoang nhĩ, block nhĩ thất ở nhiều mức độ khác nhau)
- Rất hiếm gặp: nhịp tim chậm rõ rệt hoặc ngừng xoang ở bệnh nhân rối loạn chức năng nút xoang và/hoặc ở bệnh nhân cao tuổi.
- Không rõ: xoắn đỉnh

Rối loạn nội tiết

- Thường gặp:
 - Suy giáp.
 - Cường giáp, đôi khi gây tử vong.
- Rất hiếm gặp:
 - Hội chứng tiết hormon kháng bài niệu không thích hợp (SIADH).

Rối loạn mắt

- Rất thường gặp: cận vi thể giác mạc thường giới hạn ở khu vực dưới đồng tử, thường chỉ có thể tìm thấy bằng đèn khe kiểm tra mắt. Chúng có thể liên kết với quầng sáng màu trong ánh sáng chói hoặc khi nhìn mờ. Cận vi thể giác mạc bao gồm các cận lipid phức hợp và có thể hồi phục sau khi ngừng điều trị. Các cận này được coi là lành tính và không cần phải ngừng sử dụng amiodaron.
- Rất hiếm gặp: bệnh thần kinh/viêm dây thần kinh thị giác có thể tiến triển thành mù.

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 khi giảm liều.
- Thường gặp: táo bón.
- Ít gặp: khô miệng.
- Không rõ: viêm tụy/viêm tụy cấp.

Rối loạn toàn thân

- Không rõ: u hạt, bao gồm u hạt tủy xương.

Rối loạn gan-mật

- Rất thường gặp: sự gia tăng riêng biệt các transaminase huyết thanh, thường ở mức trung bình (1,5 đến 3 lần phạm vi bình thường), xảy ra khi bắt đầu điều trị. Điều này có thể trở lại bình thường khi giảm liều hoặc thậm chí là xảy ra tự nhiên.
- Thường gặp: rối loạn gan cấp tính với transaminase huyết thanh cao và/hoặc vàng da, bao gồm 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 miễn dịch

Không rõ:

- Phù mạch-thần kinh (phù Quincke).
- Sốc phản vệ/phản ứng dạng phản vệ bao gồm sốc.

Xét nghiệm

Rất hiếm gặp:

- Tăng creatinin máu.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Không rõ:

- Giảm sự thèm ăn.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Không rõ:

- Hội chứng giả lupus.

Rối loạn hệ thần kinh

- Thường gặp:
 - Run ngoại tháp, thường sẽ thuyên giảm sau khi giảm liều hoặc ngưng thuốc.
 - Ác mộng.
 - Rối loạn giấc ngủ.

- Ít gặp: bệnh lý thần kinh cảm giác-vận động ngoại biên và/hoặc bệnh cơ, thường có thể hồi phục khi ngừng thuốc.

- Rất hiếm gặp:

- Mất điều hòa tiểu não, thường sẽ thuyên giảm sau khi giảm liều hoặc ngưng thuốc.

- Tăng huyết áp nội sọ lành tính (khối u giả trên não).

- Nhức đầu.

- Chóng mặt.

Không rõ:

- Bệnh parkinson.

- Rối loạn khứu giác.

Rối loạn tâm thần

Không rõ:

- Trạng thái lú lẫn/mê sảng.

Rối loạn hệ sinh sản và vú

- Rất hiếm gặp:

- Viêm mào tinh hoàn-tinh hoàn.

- Bất lực.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

- Thường gặp: độc tính trên phổi [viêm phổi do quá mẫn, viêm phổi phế nang/viêm phổi mô kẽ hoặc xơ phổi, viêm màng phổi, viêm phế quản tắc block có thể gây viêm phổi (BOOP)], đôi khi gây tử vong (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

- Rất hiếm gặp:

- Co thắt phế quản ở bệnh nhân suy hô hấp nặng, đặc biệt là ở bệnh nhân hen.

- Phẫu thuật (có thể tương tác với khí oxy nồng độ cao).

- Xuất huyết phổi (đã có một số báo cáo về xuất huyết phổi, mặc dù tần suất chính xác vẫn chưa rõ).

Rối loạn da và mô dưới da

- Rất thường gặp: nhạy cảm với ánh sáng.

- Thường gặp:

- Chàm.

- Các sắc tố màu xám hoặc hơi xanh trên da tiếp xúc với ánh sáng, đặc biệt là ở khuôn mặt, trong trường hợp điều trị kéo dài với liều hàng ngày cao; các sắc tố này sẽ từ từ biến mất sau khi ngừng điều trị.

- Rất hiếm gặp:

- Ban đỏ trong quá trình xạ trị.

- Phát ban trên da, thường không đặc trưng.

- Viêm da tróc vảy.

- Rụng tóc.

- Không rõ:

- Nổi mào da,

- Các phản ứng da nghiêm trọng đôi khi gây tử vong bao gồm hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)/hội chứng Stevens-Johnson (SJS),

- Viêm da bong nước, phản ứng do thuốc đặc trưng bởi tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).

Rối loạn mạch máu

- Rất hiếm gặp: viêm mạch.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Hiện có ít thông tin liên quan đến quá liều amiodaron cấp tính. Một số ít các trường hợp nhịp chậm xoang, block tim, nhịp nhanh thất, xoắn đỉnh, suy tuần hoàn và tổn thương gan đã được báo cáo.

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng, có thể rửa dạ dày để giảm sự hấp thu bên cạnh các biện pháp hỗ trợ chung. Nên theo dõi bệnh nhân và có thể sử dụng các thuốc kích thích beta adrenergic hoặc glucagon khi xuất hiện nhịp tim chậm. Các đợt nhịp nhanh thất cũng có thể sẽ tự hồi phục. Do dược động học của amiodaron, khuyến cáo theo dõi bệnh nhân đầy đủ và trong thời gian dài, đặc biệt là tình trạng tim. Cả amiodaron và các chất chuyển hóa của nó đều không thể thẩm phân được.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống loạn nhịp.

Mã ATC: C01BD01

Trẻ em

Chưa có nghiên cứu có kiểm soát nào được thực hiện ở trẻ em.

Trong các nghiên cứu đã công bố, tính an toàn của amiodaron được đánh giá ở 1118 trẻ em bị các 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/m²/ngày nếu tính theo m²).
- Liều duy trì: nên sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả; tùy theo đáp ứng của từng cá nhân, liều có thể dao động trong khoảng từ 5 đến 10 mg/kg/ngày (hoặc 250 mg/m²/ngày nếu tính theo mét vuông)

Đường tĩnh mạch

- Liều nạp: 5 mg/kg trọng lượng cơ thể trong vòng 20 phút đến 2 giờ.
- Liều duy trì: 10 đến 15 mg/kg/ngày từ vài giờ đến vài ngày.

Nếu cần thiết, việc điều trị qua đường miệng có thể được bắt đầu đồng thời ở liều nạp thông thường.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Amiodaron gắn kết mạnh với protein và thời gian bán thải trong huyết tương thường là khoảng 50 ngày. Tuy nhiên, có thể có sự khác biệt đáng kể giữa các bệnh nhân; thời gian bán thải dưới 20 ngày và hơn 100 ngày đã được báo cáo ở một số bệnh nhân riêng lẻ. Nên dùng amiodaron liều cao khi bắt đầu, ví dụ 600 mg/ngày, để đạt được nồng độ hiệu quả ở mô càng nhanh càng tốt. Do thời gian bán thải dài của thuốc, thường chỉ cần liều duy trì 200 mg/ngày, hoặc ít hơn. Cần phải có đủ thời gian để đạt được trạng thái cân bằng phân bố giữa các lần điều chỉnh liều.

Thời gian bán thải dài là một sự bảo vệ có giá trị đối với những bệnh nhân mắc chứng rối loạn nhịp tim có khả năng gây tử vong, vì việc thỉnh thoảng quên liều sẽ không ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả bảo vệ của amiodaron.

Chưa có nghiên cứu nào ở trẻ em có kiểm soát được thực hiện. Trong các dữ liệu hạn chế đã công bố ở trẻ em, không có sự khác biệt nào được ghi nhận khi so với người lớn.

Amiodaron được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4, và cũng bởi CYP2C8. Amiodaron và chất chuyển hóa của nó, desethylamiodaron, thể hiện khả năng *in vitro* gây ức chế CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 và 2C8. Amiodaron và desethylamiodaron cũng có khả năng gây ức chế một số chất vận chuyển như P-gp và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT2) (một nghiên cứu cho thấy nồng độ creatin (chất nền OCT 2) tăng 1,1%. Dữ liệu *in vivo* mô tả các tương tác của amiodaron với các chất nền CYP3A4, CYP2C9,

CYP2D6 và P-gp.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Điều kiện bảo quản: Bảo quản không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: BP

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Zydus Lifesciences Limited

Kundaim Industrial Estate, Plot No. 203-213, Kundaim, Goa 403 115, Ấn Độ.

