

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**АМІОДАРОН-ДАРНИЦЯ**

**AMIODARONE-DARNITSA**

### **Склад:**

*діюча речовина:* amiodarone;

1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

**Фармакотерапевтична група.** Антиаритмічні лікарські засоби III класу.

Код АТХ C01B D01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Антиаритмічний засіб III класу. Проявляє антиаритмічну та антиангінальну дію.

Протиаритмічні властивості:

- подовження 3 фази потенціалу дії кардіоміоцитів зумовлене головним чином зменшенням току іонів калію (клас III за класифікацією Воген-Вільямса);
- сповільнення серцевого ритму завдяки пригніченню автоматизму синусового вузла. Цей ефект не блокується атропіном;
- неконкурентна  $\alpha$ - та  $\beta$ -антиадренергічна дія;
- уповільнення синоатріального, передсердного та вузлового проведення імпульсу у

міокарді, яке чим швидший ритм, тим більше виражене;

- відсутність змін з боку внутрішньошлуночкової провідності;
- збільшення рефрактерного періоду та зменшення збудливості міокарда на передсердному, вузловому та шлуночковому рівнях;
- уповільнення провідності та подовження рефрактерних періодів у додаткових атріовентрикулярних провідних шляхах.

#### Інші властивості:

- зменшення споживання кисню через помірне зменшення периферичного опору судин та зменшення частоти серцевих скорочень;
- збільшення коронарного кровотоку завдяки прямій дії на гладенькі м'язи судин міокарда та підтримання серцевого викиду на тлі зниженого артеріального тиску і периферичного опору судин та при відсутності негативних інотропних ефектів.

#### *Фармакокінетика.*

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

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

Період напіввиведення аміодарону тривалий, має досить високий рівень між індивідуальною варіабельності (від 20 до 100 днів). Упродовж перших днів лікування цей лікарський засіб накопичується у більшості тканин організму, особливо у жировій тканині. Виведення розпочинається через кілька днів, а рівновага між надходженням та виведенням досягається упродовж кількох місяців з індивідуальними коливаннями.

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

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

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

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

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Профілактика рецидиву:

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

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

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

### **Протипоказання.**

Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (штучного водія ритму).

Синдром слабкості синусового вузла при відсутності ендокардіального кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла).

Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора.

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

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

Вагітність.

Період годування груддю.

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

- протиаритмічні засоби Іа класу (*хінідин, гідрохінідин, дизопірамід*);
- протиаритмічні засоби ІІІ класу (*соталол, дофетилід, ібутилід*);
- інші лікарські засоби, такі як *сполуки арсену, бепридил, цизаприд, циталопрям, есциталопрям, дифеманіл, доласетрон внутрішньовенно, домперидон, дронедарон, еритроміцин внутрішньовенно, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін внутрішньовенно, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин внутрішньовенно, тореміфен* (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- талапревір;

- кобіцистат.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Протиаритмічні лікарські засоби.

Багато протиаритмічних лікарських засобів пригнічують серцевий автоматизм, провідність та скоротливість міокарда.

Одночасне застосування протиаритмічних засобів, які належать до різних класів, може забезпечити досягнення сприятливого терапевтичного ефекту, але найчастіше лікування такою комбінацією є дуже делікатним процесом, який потребує ретельного клінічного та ЕКГ-моніторингу.

Одночасне застосування протиаритмічних засобів, які можуть індукувати виникнення *torsades de pointes* (таких як *аміодарон*, *дизопірамід*, *хінідінові сполуки*, *соталол*), протипоказане.

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

Одночасне застосування з лікарськими засобами, які мають негативну інотропну дію, сприяють сповільненню серцевого ритму та/або сповільнюють атріовентрикулярну провідність, є делікатним процесом, який потребує ретельного клінічного та ЕКГ-моніторингу.

#### Лікарські засоби, що можуть індукувати розвиток *torsades de pointes*.

Ця серйозна аритмія може бути індукована деякими лікарськими засобами, незалежно від того, чи належать вони до протиаритмічних лікарських засобів, чи ні. Додатковими факторами ризику є гіпокаліємія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що сповільнюють серцевий ритм») або вже наявне вроджене чи набуте подовження інтервалу QT.

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

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

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

- протипаразитарні лікарські засоби (*галофантрин*, *люмефантрин*, *пентамідин*) також не рекомендовані до застосування разом з іншими засобами, що сприяють виникненню *torsades de pointes*;
- нейролептики, які можуть індукувати *torsades de pointes*, також не рекомендовані до застосування разом із іншими засобами, що сприяють виникненню *torsades de pointes*, але така комбінація не протипоказана.

### Лікарські засоби, що уповільнюють серцевий ритм.

Багато лікарських засобів можуть зумовлювати брадикардію. Це, зокрема, стосується протиаритмічних лікарських засобів Іа класу,  $\beta$ -блокаторів, деяких протиаритмічних лікарських засобів ІІІ класу, деяких блокаторів кальцієвих каналів, лікарських засобів наперстянки, пілокарпину та антихолінестеразних лікарських засобів.

### Вплив інших лікарських засобів на аміодарон.

Інгібітори СYP3A4 та СYP2C8 потенційно можуть пригнічувати метаболізм аміодарону і, таким чином, збільшувати його експозицію.

### Ефекти аміодарону на інші лікарські засоби.

Аміодарон і/або його метаболіт дезетиламіодарон інгібують СYP1A1, СYP1A2, СYP3A4, СYP2C9, СYP2D6 та Р-глікопротеїн і можуть збільшувати експозицію їхніх субстратів. Оскільки ефект аміодарону тривалий, такі взаємодії можуть спостерігатись впродовж кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

### Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).

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

- протиаритмічні засоби Іа класу (*хінідин, гідрохінідин, дизопірамід*);
- протиаритмічні засоби ІІІ класу (*дофетилід, ібутилід, соталол*);
- інші лікарські засоби, такі як: *сполуки арсену, бепридил, цизаприд, циталопрям, есциталопрям, дифеманіл, доласетрон внутрішньовенно, домперидон, дронедазон, еритроміцин внутрішньовенно, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкаміцин внутрішньовенно, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин внутрішньовенно, тореміфен.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Верапаміл та дилтіазем для ін'єкцій.* Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади.

Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо здійснювати ретельний клінічний нагляд та безперервне моніторування ЕКГ.

*Протипаразитарні лікарські засоби, які можуть індукувати torsades de pointes (галофантрин, люмефантрин, пентамідин).* Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.

Якщо можливо, слід відмінити 1 або 2 лікарські засоби. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо виконати попередню оцінку інтервалу QT та здійснення моніторування ЕКГ.

*Нейролептики, які можуть індукувати torsades de pointes (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол).* Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.

*Фторхінолони, за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину (протипоказані комбінації).* Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.

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

*Фідаксоміцин.* Підвищення концентрації фідаксоміцину в плазмі крові.

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

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

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

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

Більш частий контроль міжнародного нормалізаційного співвідношення. Можливе коригування

доза перорального антикоагулянту на тлі лікування аміодароном та протягом 8 днів після відміни лікарського засобу.

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

*β-блокатори, які застосовуються для лікування серцевої недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небіволол).* Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірного сповільнення серцевого ритму.

Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*. Клінічне та регулярне ЕКГ-моніторування.

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

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

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

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

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

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

*Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин).* Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*. ЕКГ та клінічне моніторування на тлі одночасного застосування цих лікарських засобів.

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

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

*Лікарські засоби, що знижують вміст калію: діуретики, що знижують вміст калію (ізолювано або у комбінації), стимулюючі проносні, амфотерицин В (при внутрішньовенному введенні), глюкокортикоїди (при системному застосуванні), тетракозактид.* Збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes* (гіпокаліємія є сприятливим фактором).

Необхідно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та здійснювати моніторинг ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне моніторинг.

*Лідокаїн.* Ризик збільшення плазмових концентрацій лідокаїну, з можливими неврологічними та кардіальними побічними ефектами, у зв'язку із пригніченням аміодароном метаболізму лікарського засобу в печінці. Клінічне та ЕКГ моніторинг, а також, при необхідності, кількісне визначення плазмових концентрацій лідокаїну. При необхідності – коригування дози лідокаїну на тлі лікування аміодароном та після його відміни.

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

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

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

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

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

#### Субстрати CYP2D6.

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

*Лікарські засоби, які метаболізуються цитохромом P450 3A4 (фентаніл, силденафіл, мідазолам, тріазолам, дигідроерготамін, ерготамін, статини, у т.ч. аторвастатин, ловастатин).* Призначення їх з аміодароном, який є інгібітором цього ферменту, підвищує концентрацію цих лікарських засобів у плазмі крові та як наслідок, можливе посилення їх токсичності.

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

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

#### Субстрати CYP3A4.

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



*Статини:* при одночасному застосуванні аміодарону та статинів, які метаболізуються за допомогою СYP3A4, таких як симвастатин, аторвастатин та ловастатин, підвищується ризик виникнення м'язової токсичності (наприклад рабдоміолізу). При одночасному застосуванні з аміодароном рекомендується використовувати статини, які не метаболізуються за допомогою СYP3A4.

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

*Інші лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою СYP3A4:* лідокаїн, сиролімус, такролімус, силденафіл, фентаніл, мідазолам, триазолам, дигідроерготамін, ерготамін та колхіцин.

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

Аміодарон є інгібітором СYP3A4 і підвищує концентрації цих молекул в плазмі крові, що призводить до підвищення їхньої токсичності.

Під час лікування аміодароном рекомендується уникати застосування інгібіторів СYP3A4 (наприклад, грейпфрутового соку та деяких лікарських засобів).

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

*Субстрати СYP2C9:* аміодарон збільшує концентрації речовин, які є субстратами СYP2C9, таких як варфарин або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P4502C9.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

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

### **Особливості застосування.**

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

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

*Ефекти з боку серця.*

До початку застосування лікарського засобу необхідно зробити ЕКГ та визначити рівень калію у сироватці крові.

У пацієнтів літнього віку на тлі прийому лікарського засобу може посилюватися сповільнення

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

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

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

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

Ризик появи індукованої прийомом лікарських засобів тахікардії *torsades de pointes* при застосуванні аміодарону слабкий або навіть нижчий за такий при застосуванні більшості протиаритмічних засобів у пацієнтів з однаковим ступенем подовження інтервалу QT і зазвичай проявляється на тлі застосування деяких комбінацій лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій») або при наявності порушень електролітної рівноваги (гіпокаліємія).

#### *Первинна дисфункція трансплантата після трансплантації серця*

У ретроспективних дослідженнях застосування аміодарону реципієнтом до трансплантації серця було асоційоване з підвищеним ризиком первинної дисфункції трансплантата (ПДТ). ПДТ – це небезпечне для життя ускладнення після трансплантації серця, яке проявляється у вигляді дисфункції лівого, правого або обох шлуночків, що виникає впродовж перших 24 годин після операції з трансплантації та не має ідентифікованої вторинної причини (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжка ПДТ може бути необоротною.

Пацієнтам, які перебувають у листі очікування на трансплантацію серця, слід розглянути можливість застосування альтернативного антиаритмічного засобу якомога раніше перед трансплантацією.

#### *Порушення з боку щитовидної залози.*

Цей лікарський засіб містить йод, у зв'язку з чим впливає на результати деяких показників функції щитовидної залози (зв'язування радіоактивного йоду, білково-зв'язаного йоду). Але визначення показників функції щитовидної залози (Т3, Т4, вч-ТТГ) при цьому може проводитися.

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

#### *Порушення з боку легень.*

Поява задишки або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану, має розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності лікарського засобу, наприклад розвитку інтерстиційної пневмопатії, та вимагає рентгенологічного

обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Порушення з боку печінки.*

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

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

#### *Нервово-м'язові порушення.*

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

#### *Порушення з боку органів зору.*

При виникненні нечіткості зору або зниження гостроти зору необхідно негайно виконати повне офтальмологічне обстеження, у тому числі фундоскопію. Розвиток нейропатії або неврити зорового нерва, зумовлених аміодароном, вимагає відміни лікарського засобу, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень аж до сліпоти (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Тяжка брадикардія.*

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

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

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

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

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

Комбінації (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій») з такими лікарськими засобами, як  $\beta$ -блокатори, окрім *соталолу* (протипоказана комбінація) та *есмололу* (комбінація, яка вимагає запобіжних заходів при застосуванні), *верапаміл* та *дилтіазем*, слід розглядати лише для профілактики небезпечних для життя шлуночкових аритмій.

Застосування *аміодарону* не рекомендоване у комбінації з *циклоспорином*, *дилтіаземом* (для ін'єкцій) та *верапамілом* (для ін'єкцій), деякими протипаразитарними засобами (*галофантрин*, *люмефантрин* та *пентамідин*), деякими нейролептиками (*амісульприд*, *хлорпромазин*, *ціамемазин*, *дроперидол*, *флупентиксол*, *флуфеназин*, *галоперидол*, *левопромазин*, *пімозид*, *піпамперон*, *піпотіазин*, *сертиндол*, *сульпірид*, *сультоприд*, *тіаприд*, *зуклопентиксол*), *фторхінолонами* (за винятком *левофлоксацину* та *моксифлоксацину*), стимулювальними проносними засобами, *метадоном* або *фінголімодом* (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія.*

Гіпокаліємія може сприяти прояву проаритмічних ефектів лікарського засобу.

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

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

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

Безпечність та ефективність *аміодарону* у дітей не оцінювалися у контрольованих клінічних дослідженнях.

Через можливе збільшення порога дефібриляції та/або стимуляції імплантованими серцевими дефібриляторами або штучними водіями ритму необхідно перевіряти цей поріг до лікування *аміодароном* та кілька разів після початку його застосування, а також кожного разу при коригуванні дози лікарського засобу.

*Вплив на шкіру і підшкірну клітковину.*

Під час лікування *аміодароном* пацієнтам рекомендовано уникати ультрафіолетового опромінення.

*Тяжкі бульозні реакції.*

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

*Анестезія.*

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

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

*Порушення, пов'язані із допоміжними речовинами.*

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

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

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

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

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

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

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

***Спосіб застосування та дози.***

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

### *Початкове лікування.*

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

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

### *Підтримуюче лікування.*

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

### *Діти.*

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

### **Передозування.**

Випадки передозування аміодароном недостатньо документовані. Повідомлялося про кілька випадків виникнення синусової брадикардії, шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*, та ураження печінки. Лікування має бути симптоматичним. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього лікарського засобу, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо серцевої функції, протягом досить тривалого періоду часу. АМІОДАРОН-ДАРНИЦЯ та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

### **Побічні реакції.**

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

*З боку органів зору:* дуже часто – мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону. У виняткових випадках вони асоційовані із кольоровими гало в осліплюючому світлі або із затуманенням зору.

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

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

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* часто – повідомлялося про випадки інтерстиційного або дифузного альвеолярного захворювання легень

та облітеруючого бронхіоліту з організуючою пневмонією (ОБОП), іноді летальні. Поява задишки при фізичному навантаженні або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану здоров'я (підвищена втомлюваність, зниження маси тіла та невелике підвищення температури тіла), потребує рентгенологічного обстеження та, при необхідності, відміни лікарського засобу, оскільки ці захворювання легень можуть призводити до легеневого фіброзу.

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

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

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

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

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

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

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

*З боку нервової системи:* часто – тремор або інша екстрапірамідна симптоматика. Порушення сну, у тому числі нічні кошмари. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія; рідко – міопатія. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія та міопатія можуть розвинутиися через кілька місяців лікування, але іноді вони виникають через кілька років. Ці побічні явища, як правило, зворотні після відміни лікарського засобу.

Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька

місяців після припинення прийому лікарського засобу; дуже рідко – мозочкова атаксія. Добраякісна внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль. При виникненні поодиноких головних болів необхідно виконати обстеження для визначення їхньої можливої причини.

*З боку психіки:* часто – зниження лібідо; невідомо – галюцинації.

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

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

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

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

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

*Травми, отруєння та ускладнення процедур.*

Частота невідомо: первинна дисфункція трансплантата після трансплантації серця (див. розділ «Особливості застосування»).

*Лабораторні показники:* рідко – рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ), особливо якщо АМІОДАРОН-ДАРНИЦЯ застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які можуть індукувати гіпонатріємію; дуже рідко – ураження нирок з помірним підвищенням рівнів креатиніну.

*З боку ендокринної системи:* дуже часто – за винятком випадків, коли присутні клінічні ознаки дисфункції щитовидної залози, «не пов'язані з прийомом лікарського засобу» зміни з боку вмісту гормонів щитоподібної залози у крові (збільшений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3) не вимагають відміни лікарського засобу; часто – гіпотиреозидизм зумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівнів ТТГ підтверджує цей діагноз. Еутиреозидизм зазвичай досягається



протягом 1-3 місяців після припинення прийому лікарського засобу. Відміна аміодарону не обов'язкова: у випадку, коли застосування аміодарону має обґрунтовані показання, лікування цим лікарським засобом може продовжуватися у комбінації з замісною гормональною терапією гормонами щитоподібної залози з використанням левотироксину. Дози левотироксину можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ. Гіпертиреозидизм встановити важче: симптоматика менш виражена (невелике безпричинне зменшення маси тіла, недостатня ефективність антиангінальних та/або протиаритмічних лікарських засобів); у пацієнтів літнього віку спостерігаються психічні симптоми, навіть тиреотоксикоз.

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

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

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

#### Інші ендокринні розлади.

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

#### **Термін придатності.**

3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки в пачці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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