

## ІНСТРУКЦІЯ

# для медичного застосування|вживанню| лікарського засобу

## КАРДІОДАРОН-ЗДОРОВ'Я (CARDIODARON-ZDOROVYE)

### **Склад:**

*діюча речовина:* amiodarone;

1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль картопляний, целюлоза мікрокристалічна, кальцію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

**Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні препарати. Антиаритмічні препарати III класу. Аміодарон. Код АТХ C01B D01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Протиаритмічні властивості. Подовження фази 3 потенціалу дії міокарда, головним чином внаслідок інгібування калієвих каналів (клас III за класифікацією Вогена-Вільямса).

Уповільнення серцевого ритму завдяки пригніченню автоматизму синусового вузла. Цей ефект не блокується атропіном.

Неконкурентна альфа- та бета-антиадренергічна дія.

Уповільнення синоатріальної, передсердної та вузлової провідності, яке стає більш вираженим при прискоренні серцевого ритму.

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 (AV) 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.

Був виконаний метааналіз даних 13 проспективних, рандомізованих, контрольованих досліджень, у яких взяли участь 6553 пацієнти, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда (78 %) або хронічну серцеву недостатність (22 %).

Середня тривалість спостереження за пацієнтами була в діапазоні від 0,4 до 2,5 років. Середня добова підтримуюча доза препарату варіювала від 200 до 400 мг.

Цей метааналіз продемонстрував, що аміодарон статистично значущо знижує загальну кількість летальних випадків на 13 % (95 % ДІ [довірчий інтервал]: 0,78-0,99;  $p = 0,030$ ) та летальних випадків, спричинених порушеннями ритму, на 29 % (95 % ДІ: 0,59-0,85;  $p = 0,0003$ ).

Проте ці результати слід інтерпретувати з обережністю у зв'язку з гетерогенністю різних досліджень (відмінності пов'язані головним чином із включеними у дослідження популяціями, тривалістю періоду спостереження за пацієнтами, використаною методологією та результатами досліджень).

Відсоток пацієнтів, яким було припинено застосування препарату, в групі прийому аміодарону був вищий (41 %), ніж у групі плацебо (27 %).

У 7 % пацієнтів, які приймали аміодарон, розвинувся гіпотиреоз, порівняно з 1 % у групі плацебо. Гіпертиреоз був діагностований у 1,4 % пацієнтів групи прийому аміодарону порівняно з 0,5 % у групі плацебо.

Інтерстиційна пневмопатія розвинулася у 1,6 % пацієнтів групи прийому аміодарону порівняно з 0,5 % у групі плацебо.

Педіатрична популяція. Контрольованих клінічних досліджень у дітей не проводили. Згідно з опублікованими даними, безпека застосування аміодарону досліджувалася серед 1118 дітей з різними типами аритмій.

У рамках клінічних досліджень дітям застосовували наступні дозування препарату:

- навантажувальна доза: 10-20 мг/кг/добу впродовж 7-10 днів (тобто 500 мг/м<sup>2</sup>/добу в перерахуванні на площу поверхні тіла);
- підтримуюча доза: застосовували мінімальну ефективну дозу – залежно від індивідуальної відповіді вона коливалася у межах від 5 до 10 мг/кг/добу (тобто 250 мг/м<sup>2</sup>/добу в перерахуванні на площу поверхні тіла).

Фармакокінетика. Аміодарон – сполука, для якої властиві повільне транспортування та

висока тканинна афінність.

Його біодоступність при пероральному прийомі залежно від індивідуальних особливостей пацієнта може бути від 30 % до 80 % (у середньому - 50 %). Після одноразового прийому дози препарату максимальні концентрації в плазмі крові досягаються протягом 3-7 годин.

Терапевтична активність проявляється в середньому протягом одного тижня прийому препарату (від кількох днів до двох тижнів).

Період напіввиведення аміодарону тривалий та характеризується значною міжіндивідуальною варіабельністю (від 20 до 100 днів). Під час перших днів лікування препарат кумулюється у більшості тканин організму, особливо у жировій тканині. Елімінація розпочинається через кілька днів, і співвідношення надходження/виведення препарату досягає рівноваги протягом одного або кількох місяців, залежно від пацієнта.

Такі характеристики обґрунтовують застосування навантажувальних доз для швидкого досягнення рівня захоплення препарату тканинами, необхідного для прояву його терапевтичної активності.

Частина йоду відділяється від сполуки та виводиться із сечею у вигляді йодиду; при застосуванні аміодарону в добовій дозі 200 мг виведення йоду становить 6 мг/24 год. Решта сполуки і, відповідно, більша частина йоду екскретуються з калом після печінкового транспорту.

Оскільки із сечею елімінується незначна кількість препарату, пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати звичайні дози.

Після відміни препарату його елімінація продовжується протягом кількох місяців. Слід зазначити, що залишкова активність препарату може виявлятися протягом періоду часу від 10 днів до 1 місяця.

Аміодарон переважно метаболізується за участю цитохрому CYP3A4, а також за участю цитохрому CYP2C8. Аміодарон та його метаболіт дезетиламідарон в умовах *in vitro* є потенційними інгібіторами цитохромів CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 та CYP2C8. Аміодарон та дезетиламідарон можуть також інгібувати функцію транспортних білків, таких як Р-глікопротеїн та органічний катіонний транспортер 2-го типу (ОСТ2). Результати одного дослідження свідчать про збільшення концентрації креатиніну на 1,1 % (субстрат ОСТ2).

Дані досліджень *in vivo* свідчать про взаємодію між аміодароном і субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та Р-глікопротеїну.

Педіатрична популяція. Серед дітей не проводилось жодних контрольованих клінічних досліджень. Наявні обмежені дані не свідчать про відмінність у фармакокінетичних параметрах між дорослими і дітьми.

Дані доклінічних досліджень. Результати 2-річного дослідження канцерогенності у тварин показали, що аміодарон збільшує кількість фолікулярних пухлин щитовидної залози (аденом

і/або карцином) у тварин обох статей при клінічно значущих експозиціях.

Оскільки результати дослідження мутагенності були негативними, розвиток цього типу пухлин пояснюється швидше епігенетичним, а не генотоксичним механізмом.

Результати досліджень на тваринах не свідчать про розвиток карцином, проте відзначали дозозалежну фолікулярну гіперплазію щитовидної залози. Вказані ефекти на щитовидну залозу в тварин, можливо, були зумовлені впливом аміодарону на синтез і/або вивільнення тиреоїдних гормонів. Ці дані не мають великої значущості для застосування препарату у людей.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Профілактика рецидивів:

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

Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.

Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка (див. розділ «Фармакодинаміка»).

### ***Протипоказання.***

Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця, за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора.

Синдром слабкості синусового вузла (ризик зупинки синусового вузла), за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора.

Тяжкі порушення AV-провідності, за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора.

Гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону.

Відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин.

Другий та третій триместри вагітності.

Період годування груддю.

Комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «*torsades de pointes*» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону):

- антиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби ІІІ класу (соталол, дофетилід, ібутилід);
- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон внутрішньовенно (в/в), домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- теллапревір;
- кобіцистат.

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

#### Антиаритмічні препарати.

Багато антиаритмічних препаратів пригнічують серцевий автоматизм, провідність та скоротливість міокарда.

Одночасне застосування антиаритмічних засобів, які належать до різних класів, може бути корисним, але найчастіше лікування такою комбінацією потребує ретельного клінічного та ЕКГ-моніторингу. Одночасне застосування антиаритмічних засобів, які можуть індукувати виникнення «*torsades de pointes*» (таких як аміодарон, дизопірамід, хінідинові сполуки, соталол та інші), протипоказане.

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

Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, які чинять негативну інотропну дію, сприяє брадикардії та/або уповільнює АВ-провідність, тому 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 антиаритмічних препаратів, чи ні. Сприятливими факторами є гіпокаліємія (див. підрозділ «Препарати, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Препарати, що уповільнюють серцевий ритм») або вроджене чи набуте попередньо існуюче подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть зумовлювати розвиток «*torsades de pointes*», належать, зокрема, антиаритмічні препарати Іа і ІІІ класів та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкаміну така взаємодія виникає тільки при застосуванні лікарських форм для внутрішньовенного введення.

Одночасне застосування двох лікарських засобів, кожен з яких є препаратом, що сприяє виникненню «*torsades de pointes*», зазвичай протипоказане.

Проте метадон, протипаразитарні препарати (галофантрин, люмефантрин, пентамідин) та нейролептики, застосування яких вважається абсолютно необхідним, не протипоказані, але не рекомендуються до застосування одночасно з іншими засобами, що сприяють виникненню «*torsades de pointes*».

Препарати, що уповільнюють серцевий ритм.

Багато лікарських засобів можуть зумовлювати брадикардію, зокрема, антиаритмічні препарати Іа класу, бета-блокатори, деякі антиаритмічні препарати ІІІ класу, деякі блокатори кальцієвих каналів, препарати наперстянки, пілокарпін та антихолінестеразні препарати.

Ефекти аміодарону на інші лікарські засоби.

Аміодарон і/або його метаболіт дезетиламідарон інгібують СYP1A1, СYP1A2, СYP3A4, СYP2C9, СYP2D6 та Р-глікопротеїн і можуть збільшувати експозицію їхніх субстратів. Враховуючи довгу тривалість ефекту аміодарону, такі взаємодії можуть спостерігатись впродовж кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

Ефекти інших лікарських засобів на аміодарон.

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

Інгібітори СYP3A4 (наприклад, грейпфрутовий сік та деякі лікарські засоби), як правило, не слід застосовувати під час лікування аміодароном.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).

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

- антиаритмічні засоби Іа класу (*хінідин, гідрохінідин, дизопірамід*);
- антиаритмічні засоби ІІІ класу (*дофетилід, ібутилід, соталол*);
- інші лікарські засоби, такі як: *сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедарон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен.*

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

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

*Кобіцистат.* Є ризик збільшення частоти аміодарон-індукованих побічних ефектів внаслідок зниження метаболізму.

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

*Софосбувір.* Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, які містять софосбувір, може спричинити тяжку симптоматичну брадикардію. Таку комбінацію слід застосовувати, лише якщо немає альтернативних методів лікування. В цьому разі рекомендований ретельний моніторинг стану пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

*Субстрати CYP3A4.* Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації субстратів CYP3A4 в плазмі крові, що призводить до потенційного збільшення токсичності цих субстратів.

*Циклоспорин.* Збільшення сироваткових концентрацій циклоспорину через зниження його метаболізму в печінці, із ризиком прояву нефротоксичних ефектів.

Під час лікування аміодароном слід проводити кількісне визначення концентрацій циклоспорину в крові, моніторування ниркової функції та коригування дози циклоспорину.

*Дилтіазем для ін'єкцій.* Ризик розвитку брадикардії та AV-блокади.

Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, слід здійснювати ретельний клінічний нагляд та безперервний моніторинг ЕКГ.

*Фінголімод.* Потенціювання індукованих брадикардією ефектів, можливо з летальним наслідком. Особливо це актуально для бета-блокаторів, які інгібують механізми адренергічної компенсації. Після застосування першої дози препарату повинен здійснюватись клінічний нагляд та безперервний моніторинг ЕКГ впродовж 24 годин.

*Верапаміл для ін'єкцій.* Ризик розвитку брадикардії та AV-блокади.

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

*Протипаразитарні препарати, які можуть індукувати «torsades de pointes» (галофантрин, люмефантрин, пентамідин).* Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes». Якщо можливо, слід відмінити один із двох препаратів. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо виконати попередню оцінку інтервалу QT та здійснення моніторингу ЕКГ.

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

*Метадон.* 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*».

*Стимулюючі послаблюючі засоби.* Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії «*torsades de pointes*» (при цьому провокуючим фактором виступає гіпокаліємія). Перед застосуванням препарату потрібно провести корекцію будь-якої гіпокаліємії та здійснювати моніторинг ЕКГ та клінічний нагляд разом із контролем рівнів електролітів.

*Фідаксоміцин.* Підвищення концентрацій фідаксоміцину в плазмі крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

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

*Препарати наперстянки.* Пригнічення автоматизму (надмірна брадикардія) та порушення AV-провідності.

При застосуванні дигоксину спостерігається збільшення рівня дигоксину в крові через зменшення кліренсу дигоксину, що потребує моніторинг ЕКГ та клінічного стану. Якщо необхідно, слід моніторувати рівень дигоксину в крові та коригувати дозу дигоксину.

*Дабігатран.* Збільшення плазмових концентрацій дабігатрану з підвищенням ризику геморагічних явищ. Якщо дабігатран застосовується після проведення хірургічного втручання, потрібно проводити клінічний моніторинг та коригування дози дабігатрану за необхідності, але не перевищувати 150 мг/добу.

Оскільки амідарон має тривалий період напіввиведення, то взаємодії можуть виникати впродовж декількох місяців після припинення лікування амідароном.

*Субстрати CYP 2C9.* Амідарон збільшує плазмові концентрації речовин, які є субстратами CYP 2C9, таких як антагоністи вітаміну К або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P450 2C9.

*Антагоністи вітаміну К.* Посилення ефектів антагоністів вітаміну К та підвищення ризику кровотечі. Моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) повинен здійснюватись більш часто. Дозу антагоніста вітаміну К слід коригувати під час лікування амідароном та впродовж 8 днів після завершення лікування.

*Фенітоїн (шляхом екстраполяції – також і фосфенітоїн).* Збільшення плазмових концентрацій фенітоїну з ознаками передозування, особливо неврологічними ознаками (пригнічення метаболізму фенітоїну в печінці). Слід проводити клінічний моніторинг, моніторування концентрацій фенітоїну в плазмі крові та, якщо необхідно, коригувати дозу фенітоїну.

### *Субстрати CYP2D6:*

- *Флекаїнід*. Аміодарон підвищує плазмові концентрації флекаїніду шляхом інгібування цитохрому CYP2D6. Тому слід проводити корекцію дози флекаїніду.

*Субстрати CYP3A4*: аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрацію в плазмі субстратів даного цитохрому, як результат – підвищує токсичну дію цих субстратів.

- *Статини (симвастатин, аторвастатин, ловастатин)*. При одночасному застосуванні аміодарону та статинів, які метаболізуються за допомогою CYP3A4, таких як симвастатин, аторвастатин та ловастатин, підвищується ризик виникнення м'язової токсичності (наприклад, рабдоміоліз). При одночасному застосуванні з аміодароном рекомендовано застосовувати статини, які не метаболізуються за допомогою CYP3A4.

*Інші лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP3A4 (лідокаїн, сиролімус, такролімус, силденафіл, мідазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин, тріазолам)*. Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації цих молекул в плазмі крові, що призводить до потенційного підвищення їхньої токсичності.

*Лідокаїн*. Ризик збільшення плазмових концентрацій лідокаїну, який може призвести до неврологічних та кардіальних побічних ефектів внаслідок пригнічення аміодароном печінкового метаболізму. Слід проводити клінічний та ЕКГ моніторинг, а також, при необхідності, кількісне визначення плазмових концентрацій лідокаїну. Може бути потрібне коригування дози лідокаїну на тлі лікування аміодароном та після його відміни.

*Такролімус*. Збільшення концентрацій такролімусу в крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Слід проводити кількісне визначення концентрацій такролімусу у крові, моніторування функції нирок та коригування дози такролімусу при одночасному його застосуванні з аміодароном і після припинення застосування останнього.

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

*Бета-блокатори, які застосовуються з приводу серцевої недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небіволол)*. Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірної брадикардії. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*». Рекомендований регулярний клінічний та ЕКГ моніторинг.

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

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

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

*Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин)*. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*». Рекомендовано ЕКГ та клінічне

моніторингу на тлі одночасного застосування цих препаратів з аміодароном.

*Препарати, що знижують вміст калію: діуретики, що знижують вміст калію (ізолювано або у комбінації), стимулюючі проносні, амфотерицин В (при в/в 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 клінічний моніторинг.

*Препарати, що уповільнюють серцевий ритм.* Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*». Рекомендований клінічний та ЕКГ моніторинг.

*Орлістат.* Ризик зменшення плазмових концентрацій аміодарону та його активного метаболіту. Рекомендований клінічний моніторинг та, у разі необхідності, моніторинг ЕКГ.

*Тамсулозин.* Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці. Слід проводити клінічний моніторинг та, у випадку необхідності, потрібно провести 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 та моніторинг ЕКГ, а у разі необхідності провести корекцію дози аміодарону.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

*Пілокарпін.* Ризик розвитку надмірної брадикардії (адитивні ефекти препаратів, які уповільнюють серцевий ритм).

### **Особливості застосування.**

*Ефекти з боку серця.* До початку застосування препарату необхідно зробити ЕКГ.

У пацієнтів літнього віку на тлі прийому препарату може посилюватися сповільнення частоти серцевих скорочень.

Аміодарон індукує зміни ЕКГ. Ці зміни включають подовження інтервалу QT внаслідок подовженої реполяризації, з можливою появою зубця U. Це є ознакою терапевтичної дії препарату, а не його токсичності.

Виникнення на тлі лікування AV-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади вимагає відміни препарату. Розвиток AV-блокади I ступеня вимагає посилення нагляду за пацієнтом.

Повідомлялося про випадки появи нової аритмії або погіршення вже існуючої аритмії, яку лікують (див. розділ «Побічні реакції»).

Такий проаритмогенний ефект може спостерігатись особливо за наявності факторів, які сприяють подовженню інтервалу QT, зокрема застосування певних комбінацій лікарських засобів та гіпокаліємія (див. розділи «Побічні реакції» та «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»). Ризик появи індукованої прийомом лікарських засобів тахікардії «*torsades de pointes*» при застосуванні аміодарону вважається нижчим порівняно з іншими антиаритмічними препаратами у пацієнтів з однаковим ступенем подовження інтервалу QT.

*Порушення з боку щитовидної залози.* Цей лікарський засіб містить йод, у зв'язку з чим впливає на результати деяких показників функції щитовидної залози (поглинання радіоактивного йоду, рівні білково-зв'язаного йоду). Але показники функції щитовидної залози Т3, Т4, високочутливий аналіз на ТТГ залишаються інтерпретованими.

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

*Порушення з боку легень.* Поява задишки або непродуктивного кашлю, як ізольованих, так і асоційованих з погіршенням загального стану, має розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності препарату, наприклад розвитку інтерстиціального пневмоніту, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).

*Порушення з боку печінки.* Регулярне монітування функції печінки рекомендоване на початку прийому препарату, далі періодично протягом лікування аміодароном (див. розділ «Побічні реакції»).

*Нервово-м'язові порушення.* Аміодарон може спричиняти периферичну сенсорно-моторну або змішану 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 офтальмоскопію. Розвиток нейропатії або неврити зорового нерва, зумовлених аміодароном, вимагає відміни препарату, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоты (див. розділ «Побічні реакції»).

*Тяжкі шкірні реакції.* Можливий розвиток небезпечних для життя і навіть летальних шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса–Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. У разі появи ознак або симптомів, що вказують на ці стани (наприклад, прогресуючий висип на шкірі з утворенням пухирів або ураженнями слизової оболонки), слід негайно припинити лікування аміодароном.

*Тяжка брадикардія та порушення серцевої провідності.* У пацієнтів, які приймали аміодарон у комбінації з софосбувіром та іншими противірусними препаратами прямої дії (ПППД) для лікування гепатиту С, такими як даклатасвір, симепревір або ледипасвір, спостерігалися випадки виникнення тяжкої, потенційно небезпечної для життя брадикардії та порушень провідності.

Брадикардія зазвичай виникала протягом кількох годин чи кількох днів, проте в окремих випадках симптоми з'являлися пізніше, здебільшого протягом 2 тижнів після початку противірусного лікування гепатиту С.

Пацієнти, які отримують лікування препаратами, що містять софосбувір, повинні приймати аміодарон лише у разі непереносимості або протипоказання до інших

антиаритмічних засобів.

Якщо одночасне застосування аміодарону з цими лікарськими засобами є необхідним, пацієнтам рекомендується кардіомоніторинг в умовах стаціонару протягом перших 48 годин одночасного застосування цих медичних препаратів. Надалі слід здійснювати моніторинг амбулаторно або проводити самостійний моніторинг частоти серцевих скорочень щодня протягом щонайменше перших 2 тижнів лікування.

З огляду на тривалий час напіввиведення аміодарону кардіомоніторинг, описаний вище, також необхідно проводити пацієнтам, які припинили приймати аміодарон протягом останніх декількох місяців і мають розпочати лікування препаратами, що містять софосбувір, окремо або в комбінації з іншими ПППД.

Усі пацієнти, які зараз приймають або нещодавно приймали аміодарон у комбінації з лікарськими засобами, що містять софосбувір, повинні бути попереджені про симптоми брадикардії і порушень серцевої провідності, а також їм необхідно рекомендувати у разі виникнення таких симптомів негайно звернутися за медичною допомогою.

*Порушення, пов'язані із взаємодіями з іншими лікарськими засобами.* Комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») з такими препаратами, як:

- бета-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.

Одночасне застосування аміодарону не рекомендується з такими лікарськими засобами:

циклоспорин, дилтіазем (для ін'єкцій) або верапаміл (для ін'єкцій), деякі протипаразитарні засоби (галофантрин, люмефантрин та пентамідин), деякі нейролептики (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол), фторхінолони (за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину), стимулюючі проносні засоби, метадон або фінголімод (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Порушення, пов'язані з допоміжними речовинами.* Препарат містить лактозу, тому, якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

*Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія:* важливо враховувати будь-яку ситуацію, при якій у пацієнта виникає ризик гіпокаліємії, оскільки гіпокаліємія може провокувати проаритмогенні ефекти. Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування аміодарону.

Небажані ефекти, зазначені нижче, найчастіше пов'язані з надмірним прийомом лікарського засобу; їх можна уникнути або мінімізувати ретельним дотриманням мінімальної підтримуючої дози.

Під час лікування препаратом пацієнтам рекомендовано уникати сонячного опромінення або вживати захисні заходи проти сонячного опромінення.

Безпека та ефективність аміодарону у дітей не оцінювалися у контрольованих клінічних дослідженнях.

Через можливе підвищення порога дефібриляції та/або порога стимуляції у пацієнтів з імплантованими серцевими дефібриляторами або кардіостимуляторами необхідно перевіряти цей поріг до застосування аміодарону та кілька разів після початку його застосування, а також кожного разу при коригуванні дози препарату.

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

Побічні ефекти хронічного лікування аміодароном може посилювати гемодинамічний ризик, пов'язаний із загальною або місцевою анестезією. Ці ефекти включають, зокрема, брадикардію, артеріальну гіпотензію, зменшення серцевого викиду та порушення серцевої провідності.

Крім того, деякі випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому спостерігалися у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, які отримували аміодарон. У зв'язку з цим рекомендовано здійснювати за такими пацієнтами ретельний нагляд під час штучної вентиляції легень (див. розділ «Побічні реакції»).

*Трансплантація.* У ретроспективних дослідженнях у реципієнтів трансплантата застосування аміодарону перед трансплантацією серця асоціювалося з підвищенням ризику первинної дисфункції трансплантата (ПДТ).

ПДТ є небезпечним для життя ускладненням після трансплантації серця, яке проявляється у перші 24 години після трансплантації дисфункцією лівого шлуночка, правого шлуночка або обох шлуночків, коли не може бути ідентифікована ніяка вторинна причина (див. розділ «Особливості застосування»). Тяжка ПДТ може бути необоротною.

Слід розглянути можливість якнайшвидшого призначення альтернативного антиаритмічного препарату пацієнтам, які очікують трансплантацію серця.

### ***Застосування|вживання| у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність.* У дослідженнях на тваринах не було виявлено жодних тератогенних ефектів, тому не очікується ефектів мальформації у людей. На сьогоднішній день речовини, які спричиняють виникнення вад розвитку у людей, виявилися тератогенними у тварин під час добре проведених досліджень у двох видів.

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

Оскільки щитовидна залоза плода починає зв'язувати йод з 14 тижня, не очікується ніякого впливу на ембріональну щитовидну залозу, якщо препарат застосовувався до цього часу.

Надмірна кількість йоду, що надходить до організму при застосуванні даного лікарського засобу, в період прийому препарату може призвести до виникнення

гіпотиреозу у плода або навіть до розвитку клінічної картини гіпотиреозу плода (розвиток зоба).

Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний з другого триместру вагітності.

*Період годування груддю.* Аміодарон та його метаболіти, разом із йодом, екскретуються в грудне молоко у більшій кількості, ніж він наявний у плазмі матері. З огляду на ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*** Слід врахувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору.

### ***Спосіб застосування та дози.***

*Початкове лікування.* Звичайна рекомендована доза лікарського засобу - по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках пацієнту можуть бути потрібні більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але виключно протягом короткого періоду та під електрокардіографічним контролем.

*Підтримуюче лікування.* Слід застосовувати мінімальну ефективну дозу, яка буде індивідуальною для кожного пацієнта і може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

***Діти.*** Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не встановлені, тому застосування препарату дітям не рекомендується. Наявні на цей час дані наведені в розділі «Фармакологічні властивості».

***Передозування.*** Випадки гострого передозування аміодарону при прийомі всередину недостатньо задокументовані. Зафіксовано кілька випадків виникнення синусової брадикардії, шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*», та ураження печінки. Лікування має бути симптоматичним. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього препарату, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо функції серця, протягом досить тривалого періоду.

Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

***Побічні реакції.*** Побічні ефекти класифіковані за системами органів та частотою виникнення: дуже часто ( $\geq 10\%$ ); часто ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ); нечасто ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ); рідко ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ); дуже рідко ( $< 0,01\%$ ); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

### Розлади 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 з кольоровими гало в осліплюючому світлі або із затуманенням зору.

Мікродепозити у рогівці являють собою складні ліпідні відкладення та завжди є повністю оборотними після відміни препарату.

*Дуже рідко.* Нейропатія зорового нерва (неврит зорового нерва), з нечіткістю та погіршенням зору, а також, за результатами огляду очного дна, з набряком соска зорового нерва, що може прогресувати до більш або менш важкого зниження гостроти зору. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом аміодарону на сьогоднішній день не встановлений. Проте у разі відсутності інших очевидних причин розвитку цього побічного явища рекомендовано відмінити аміодарон.

### Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

*Дуже часто.* Фотосенсибілізація. Рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом.

*Часто.* Пігментації шкіри синюшного або синюшно-сірого кольору, які виникають на тлі тривалого прийому високих добових доз препарату та повільно зникають після відміни препарату (протягом 10–24 місяців).

*Дуже рідко.* Еритема на тлі променевої терапії. Шкірні висипання, зазвичай неспецифічні. Ексофоліативний дерматит, хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом препарату на сьогодні чітко не встановлений. Алопеція.

*Частота невідома.* Екзема. Тяжкі, іноді летальні, шкірні реакції, зокрема токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла) та синдром Стівенса–Джонсона. Бульозний дерматит. Синдром DRESS (медикаментозна реакція з еозинофілією та системною симптоматикою).

### Ендокринні розлади. Побічні ефекти з боку щитовидної залози.

*Дуже часто.* За винятком випадків, коли присутні клінічні ознаки дисфункції щитовидної залози, не пов'язані з прийомом препарату зміни вмісту гормонів щитовидної залози у крові (збільшений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3) не вимагають відміни препарату.

*Часто.* Гіпотиреоз обумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівнів ТТГ підтверджує цей діагноз. Після припинення лікування препаратом нормальна функція щитовидної залози поступово відновлюється впродовж періоду від 1 до 3 місяців. Відміна препарату не обов'язкова: у разі, коли застосування аміодарону необхідне, лікування цим препаратом можна продовжувати у комбінації із замісною гормональною терапією гормонами щитовидної залози із застосуванням левотироксину. Дози L-тироксину можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ.

Гіпертиреоз встановити важче: симптоматика менш виражена (незначне зменшення маси тіла, що не має причини, недостатня ефективність антиангіальних та/або антиаритмічних 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 антитиреоїдних препаратів зумовлює необхідність рекомендувати прийом високих доз кортикостероїдів (1 мг/кг) протягом достатньо тривалого періоду (3 місяці). Повідомлялося про випадки гіпертиреозу тривалістю до кількох місяців після відміни аміодарону.

#### Інші ендокринні розлади.

Дуже рідкісні випадки СНСАГ (синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону), особливо якщо аміодарон застосовують одночасно з лікарськими засобами, які можуть індукувати гіпонатріємію. Також див. «Результати досліджень».

#### Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.

*Часто.* Повідомлялося про випадки дифузного інтерстиціального або альвеолярного пневмоніту та облітеруючого бронхіоліту з пневмонією склеротичного типу, інколи з летальним наслідком. Поява задишки при фізичному навантаженні або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану (підвищена втомлюваність, зниження маси тіла та невелике підвищення температури тіла), потребує рентгенологічного обстеження та, при необхідності, відміни препарату, оскільки ці захворювання легень можуть призводити до легеневого фіброзу.

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

Зафіксовано кілька випадків розвитку плевриту, зазвичай асоційованого з інтерстиційною пневмопатією.

*Дуже рідко.* Бронхоспазм у пацієнтів з гострою дихальною недостатністю, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою. Гострий респіраторний дистрес-синдром, в окремих випадках – з летальним наслідком, іноді у ранньому періоді після хірургічного втручання (підозрювалася можлива взаємодія з високими дозами кисню) (див. розділ «Особливості застосування»).

*Частота невідома.* Повідомлялося про випадки легеневої кровотечі, яка інколи може проявлятися кровохарканням. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані з пневмопатією, індукованою аміодароном.

#### Розлади з боку нервової системи.

*Часто.* Тремор або інша екстрапірамідна симптоматика. Порушення сну, в тому числі нічні жахи. Периферична сенсорно-моторна або змішана периферична нейропатія.

*Нечасто.* Міопатія. Периферична сенсорна, моторна або змішана нейропатія та міопатія

можуть розвинутися через кілька місяців лікування, але іноді вони виникають через кілька років. Ці побічні явища, як правило, оборотні після припинення лікування. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення прийому препарату.

*Дуже рідко.* Мозочкова атаксія. Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль. При виникненні ізольованого головного болю необхідно виконати обстеження для визначення її можливої причини.

*Частота невідома.* Синдром паркінсонізму, паросмія.

#### Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Повідомлялося про випадки ураження печінки; ці випадки діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові. Спостерігалися такі побічні явища:

*Дуже часто.* Зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5–3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно.

*Часто.* Гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ у сироватці крові та/або з жовтяницею, включаючи печінкову недостатність, іноді летальне, яке вимагає відміни препарату.

*Дуже рідко.* Хронічне ураження печінки, яке вимагає тривалого лікування. Гістологічні зміни відповідають картині псевдоалкогольного гепатиту або цирозу печінки. Оскільки клінічні та лабораторні ознаки не чітко виражені (варіабельна гепатомегалія, рівні трансаміназ у крові у 1,5–5 разів перевищують норму), показане моніторування функції печінки. У разі підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після прийому препарату протягом більш ніж 6 місяців, необхідно запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні зміни зазвичай зникають після відміни препарату. Зафіксовано кілька оборотних випадків таких змін.

#### Розлади з боку серця.

*Часто.* Брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна.

*Нечасто.* Порушення провідності міокарда (сिनотріальна блокада, AV-блокада різного ступеня).

*Дуже рідко.* Виражена брадикардія та, вкрай рідко, відмова синусового вузла, про яку повідомлялося у кількох випадках (на тлі дисфункції синусового вузла, у пацієнтів літнього віку). Виникнення або погіршення існуючої аритмії, яка іноді супроводжується зупинкою серця.

*Частота невідома.* Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «torsades de pointes».

#### Розлади з боку травного тракту.

*Дуже часто.* Помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози.

*Частота невідома.* Панкреатит / гострий панкреатит, сухість у роті, запори.

Розлади з боку молочних залоз та репродуктивної системи.

*Дуже рідко.* Епідидиміт. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом аміодарону на сьогодні чітко не встановлений.

*Частота невідома.* Зниження лібідо.

Розлади з боку судин.

*Дуже рідко.* Васкуліт.

Результати досліджень.

*Рідко.* Рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток СНСАГ.

*Дуже рідко.* Ураження нирок з підвищенням рівнів креатиніну в сироватці.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

*Дуже рідко.* Гемолітична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія.

*Частота невідома.* Нейтропенія, агранулоцитоз.

Розлади з боку імунної системи.

*Частота невідома.* Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку та/або кропив'янки. Анафілактичний шок / анафілактоїдна реакція, зокрема шок.

Загальні розлади.

*Частота невідома.* Зафіксовано випадки гранульоми, головним чином гранульоми кісткового мозку.

Порушення з боку обміну речовин і харчування.

*Частота невідома.* Зниження апетиту.

Порушення психіки.

*Часто.* Зниження лібідо.

*Частота невідома.* Сплутаність свідомості, марення, галюцинації.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини.

*Частота невідома.* Червоний вовчак.

Травми, отруєння та ускладнення процедур.

*Частота невідома.* Первинна дисфункція трансплантата після трансплантації серця, потенційно летальна (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати

контролювати співвідношення користь/ризик для цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

-

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Таблетки № 30 (10×3) у блістерах у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП».

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

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я»)

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП»)