

# ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АМІДАРОН

## **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний; натрію кроскармелоза; повідон; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою, білого або майже білого кольору.

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

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

### Протиаритмічні властивості.

Подовження III фази потенціалу дії кардіоміоцитів зумовлено, головним чином, зменшенням току іонів калію (клас III за класифікацією Воген-Вільямса).

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

Неконкурентна альфа- та бета-антиадренергічна дія.

Уповільнення синоатріального, передсердного та вузлового проведення імпульсу у міокарді, яке тим більше виражене, чим швидший ритм.

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; підтримання серцевого викиду на тлі зниженого артеріального тиску і периферичного опору судин, а також при відсутності негативних інотропних ефектів.

## *Фармакокінетика.*

Аміодарон є сполукою, для якої властиві повільне транспортування та висока тканинна афінність.

Його біодоступність при пероральному застосуванні залежно від індивідуальних особливостей пацієнта може складати від 30 % до 80 % (у середньому – 50 %). Після однократного застосування дози лікарського засобу максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 3-7 годин. Терапевтична активність проявляється, у середньому протягом 1 тижня застосування лікарського засобу (від кількох днів до 2 тижнів).

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

Такі характеристики обґрунтовують використання навантажувальної дози для швидкого досягнення рівня захоплення лікарського засобу тканинами, необхідного для прояву його терапевтичної активності.

Відбувається вивільнення деякої кількості йоду, який виводиться із сечею у вигляді йодиду; при застосуванні аміодарону у добовій дозі 200 мг виведення йоду становить 6 мг/24 години. Решта сполуки і відповідно більша частина йоду екскретуються з калом після метаболізму в печінці.

Оскільки з сечею елімінується незначна кількість лікарського засобу, пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати звичайні дози.

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

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Профілактика рецидивів:

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

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

Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

## **Протипоказання.**

Синусова брадикардія, 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. Порушення функції щитовидної залози.

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

Комбінація з лікарськими засобами, здатними спричинити пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу *torsades de pointes*:

- протиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- протиаритмічні засоби ІІІ класу (соталол, дофетилід, ібутилід);
- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласетрон (внутрішньовенно), еритроміцин (внутрішньовенно), мізоластин, вінкамін (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен, деякі нейролептики (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

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

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

Однчасне застосування з лікарськими засобами, які мають негативну інотропну дію, сприяє уповільненню серцевого ритму та/або уповільнює атріовентрикулярну провідність, тому потребує ретельного клінічного та ЕКГ моніторингу.

Лікарські засоби, що можуть індукувати розвиток *torsades de pointes*. Ця аритмія може бути індукована деякими лікарськими засобами, незалежно від того, належать вони до протиаритмічних лікарських засобів чи ні. Сприятливими факторами є гіпокаліємія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Лікарські засоби, що уповільнюють серцевий ритм») або вроджене чи набуте подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть зумовлювати розвиток *torsades de pointes*, належать

протиаритмічні лікарські засоби Іа і ІІІ класів та деякі нейролептики. Для еритроміцину, спіраміцину та вінкаміцину ця взаємодія реалізується лише при застосуванні лікарських форм, які вводяться в/в шляхом.

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

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

– протипаразитарні лікарські засоби (галофантрин, люмефантрин, пентамідин) лише не рекомендовані до застосування разом із 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, бета-блокаторів, деяких протиаритмічних лікарських засобів ІІІ класу, деяких блокаторів кальцієвих каналів, лікарських засобів наперстянки, пілокарпіну та антихолінестеразних лікарських засобів.

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

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

Нерекомендовані комбінації.

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

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

*Фторхінолони.* Упродовж лікування аміодароном потрібно уникати застосування фторхінолонів.

*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.

*Верапаміл 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 один з одночасно

застосовуваних лікарських засобів. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо виконати попередню оцінку інтервалу QT та здійснити моніторування ЕКГ.

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

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

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні

*Пероральні антикоагулянти.* Посилення антикоагулянтного ефекту та збільшення ризику кровотечі. Необхідний частіший контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Можливе коригування дози перорального антикоагулянту на тлі лікування аміодароном та протягом 8 днів після відміни лікарського засобу.

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

*Бета-блокатори, які застосовуються з приводу серцевої недостатності (біспролол, карведилол, метопролол, небіволол).* Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірного сповільнення серцевого ритму. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*. Необхідні клінічне та регулярне ЕКГ моніторування.

*Дабігатран.* Збільшення плазмових концентрацій дабігатрану з підвищенням ризику геморагічних явищ. Необхідні клінічне моніторування та коригування дози дабігатрану у разі необхідності, але не вище за 150 мг/добу.

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

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

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

При застосуванні дигоксину спостерігається збільшення рівнів дигоксину у крові через зменшення кліренсу дигоксину.

Необхідні ЕКГ та клінічне моніторування, кількісне визначення рівнів дигоксину у крові та, при необхідності, коригування дози дигоксину.

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

*Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин).* Збільшення ризику розвитку

шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.

Необхідні 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. Необхідні ЕКГ та клінічне моніторування.

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

*Лікарські засоби, 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.* Необхідно запобігати виникненню гіпокалемії (та проводити корекцію гіпокалемії); слід ретельно контролювати тривалість інтервалу QT. У випадку виникнення пароксизмальної шлуночкової тахікардії *torsades de pointes* не слід застосовувати антиаритмічні засоби (необхідно розпочати шлуночкову кардіостимуляцію; можливе внутрішньовенне введення лікарських засобів магнію). Збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes* (гіпокаліємія є сприятливим фактором). Необхідно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та здійснювати моніторування ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне моніторування.

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

*Орлістат.* Ризик зменшення плазмових концентрацій аміодарону та його активного метаболіту. Необхідні клінічне моніторування та, за потреби, моніторування ЕКГ.

*Фенітоїн (шляхом екстраполяції – також і фосфенітоїн).* Збільшення плазмових концентрацій фенітоїну з ознаками передозування, особливо неврологічними ознаками (пригнічення метаболізму фенітоїну у печінці). Необхідні клінічне моніторування, кількісне визначення плазмових концентрацій фенітоїну, також можливе коригування дози.

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

*Такролімус.* Збільшення концентрацій такролімусу у крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Необхідні кількісне визначення концентрацій такролімусу у крові, моніторування функції нирок та коригування дози такролімусу на тлі одночасного застосування аміодарону та при його відміні.

*Лікарські засоби, що уповільнюють серцевий ритм.* Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*. Необхідні клінічне та ЕКГ моніторування.

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

*Лікарські засоби, які метаболізуються цитохромом P4503A4.* Одночасне застосування таких

лікарських засобів з аміодароном, інгібітором СYP3A4, може призводити до підвищення їх плазмових рівнів, а також до підвищення їхньої токсичності.

– *Циклоспорин*: комбінація з аміодароном може призводити до підвищення рівня циклоспорину у плазмі крові. Слід проводити корекцію дози.

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

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

– Інші лікарські засоби, які метаболізуються за допомогою СYP3A4: лідокаїн, такролімус, силденафіл, мідазолам, тріазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин.

*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 уповільнення серцевого ритму (адитивні ефекти лікарських засобів, які уповільнюють серцевий ритм).

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

### **Особливості застосування.**

*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 застосування лікарського засобу може посилюватися сповільнення частоти серцевих скорочень.

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

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

Повідомлялося про випадки, іноді летальні, появи нової аритмії або погіршення вже існуючої та лікованої аритмії (див. розділ «Побічні реакції»).

Аритмогенний ефект аміодарону слабкий або навіть нижчий за такий, що спостерігається у більшості протиаритмічних засобів, і зазвичай проявляється на тлі застосування деяких комбінацій лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій») або у разі наявності порушень електролітної рівноваги. Незважаючи на те, що аміодарон може спричинити подовження інтервалу QT, його здатність провокувати

пароксизмальну шлуночкову тахікардію *torsades de pointes* є слабкою. Упродовж лікування рекомендовано проводити ЕКГ.

*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 (ТЗ, Т4, вч-ТТГ) при цьому може виконуватися.

Аміодарон може зумовлювати порушення функцій щитовидної залози, особливо у пацієнтів із дисфункцією щитовидної залози в анамнезі. Кількісне визначення вмісту ТТГ рекомендоване для всіх пацієнтів перед початком застосування лікарського засобу, потім регулярно під час лікування та протягом кількох місяців після відміни лікарського засобу, а також у випадку клінічної підозри на дисфункцію щитовидної залози.

*Порушення з боку легень.* Поява задишки або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих з погіршенням загального стану, має розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності лікарського засобу, наприклад, розвитку інтерстиційної пневмопатії, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта. Необхідно переглянути доцільність застосування аміодарону, оскільки інтерстиційний пневмоніт, як правило, є оборотним за умов ранньої відміни аміодарону.

*Порушення з боку печінки.* Регулярне моніторування функцій печінки рекомендоване на початку застосування лікарського засобу, далі – періодично протягом лікування аміодароном. Необхідно зменшити дозу аміодарону або відмінити цей лікарський засіб, якщо рівні трансаміназ зростають більш ніж у 3 рази порівняно з показниками норми. 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 невриту зорового нерва, зумовлених аміодароном, вимагає відміни лікарського засобу, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоты.

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

Не рекомендується одночасне застосування аміодарону з такими лікарськими засобами: бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, які знижують частоту серцевих скорочень (верапаміл, ділтіазем), проносні засоби, які можуть спричинити гіпокаліємію.

Застосування аміодарону не рекомендоване у комбінації із циклоспорином, дилтіаземом (для



ін'єкцій) та верапамілом (для ін'єкцій), деякими протипаразитарними засобами (галофантрин, люмефантрин та пентамідин), деякими нейролептиками (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол) та метадоном (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Порушення, пов'язані із допоміжними речовинами.* Даний лікарський засіб містить лактозу, тому він не рекомендується для застосування пацієнтам із непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози і галактози (рідкісні спадкові захворювання).

Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія: важливо враховувати ситуації, які можуть бути асоційованими із гіпокаліємією, що може сприяти прояву проаритмічних ефектів лікарського засобу.

Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування аміодарону.

Небажані ефекти, зазначені нижче, найчастіше пов'язані із надмірним вживанням лікарського засобу; їх можна уникнути або мінімізувати за допомогою ретельного дотримання мінімальної підтримуючої дози.

Пацієнтів слід попередити про необхідність уникати перебування на сонці під час лікування лікарським засобом, а також про необхідність користування сонцезахисними засобами.

Безпека та ефективність застосування аміодарону дітям не оцінювалися у контрольованих клінічних дослідженнях.

Через можливе збільшення порогу 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.

*Анестезія.* Перед операцією слід попередити анестезіолога про те, що пацієнт застосовує аміодарон.

Тривале застосування аміодарону може підвищувати гемодинамічний ризик, пов'язаний з загальною або місцевою анестезією, та ризик виникнення побічних ефектів, особливо таких як 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 ретельний нагляд за такими пацієнтами під час штучної вентиляції легень.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Зважаючи на вплив на щитовидну залозу плода, аміодарон протипоказаний у період вагітності, окрім випадків, коли користь для матері переважає ризик для плода.

*Годування груддю.* Аміодарон проникає у грудне молоко у значних кількостях, тому застосування лікарського засобу у період годування груддю протипоказане.

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

Дані щодо впливу лікарського засобу на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги, відсутні. Однак слід враховувати 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 для початкового лікування можна використовувати більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

**Підтримуюче лікування.** Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції пацієнта на застосування лікарського засобу підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

**Діти.** Безпека та ефективність застосування аміодарону дітям не оцінювалися, тому застосування лікарського засобу цієї категорії пацієнтів не рекомендується

### **Передозування.**

Інформація щодо передозування аміодарону обмежена.

**Симптоми.** Наявні дані про кілька випадків виникнення синусової брадикардії, шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*, та ураження печінки.

**Лікування.** Симптоматичне. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього лікарського засобу, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо серцевої функції, протягом досить тривалого періоду часу. Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

### **Побічні реакції.**

**З боку органів зору:** мікрівідкладення 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 – це складні ліпідні відкладення, вони завжди є повністю оборотними після відміни лікарського засобу.

Нейропатія зорового нерва (неврит зорового нерва), яка може прогресувати до повної сліпоти, а також, за результатами огляду очного дна, з набряком соска зорового нерва, що може прогресувати до більш або менш серйозного зниження гостроти зору. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища із застосуванням аміодарону на сьогодні не встановлений.

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

**З боку шкіри та підшкірної клітковини:** фотосенсибілізація. Рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування лікарським засобом.

Пігментації шкіри синюшного або синюшно-сірого кольору, які виникають на тлі тривалого застосування високих добових доз лікарського засобу та повільно зникають після відміни лікарського засобу (протягом 10-24 місяців).

Еритема на тлі променевої терапії; шкірні висипання, зазвичай неспецифічні; ексфолюативний

дерматит (хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища із застосуванням лікарського засобу на даний час чітко не встановлений); алопеція; кропив'янка.

*З боку ендокринної системи:* деяка «невідповідність» рівня тиреоїдних гормонів (збільшення рівня Т4 при нормальному або дещо зниженому рівні Т3), у разі відсутності клінічних ознак дисфункції щитовидної залози, не потребує припинення лікування.

Гіпотиреоз зумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівнів ТТГ підтверджує цей діагноз. Еутиреоз зазвичай досягається протягом 1-3 місяців після припинення застосування лікарського засобу. Відміна лікарського засобу не обов'язкова: у випадку, коли застосування аміодарону має обґрунтовані показання, лікування цим лікарським засобом може продовжуватися у комбінації з терапією гормонами щитовидної залози із застосуванням левотироксину. Дози левотироксину можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ.

Гіпертиреоз діагностувати важче, оскільки 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 негайно 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 лікарських засобів обумовлює необхідність рекомендувати застосування високих доз кортикостероїдів (1 мг/кг) протягом достатньо тривалого періоду часу (3 місяців). Повідомлялося про випадки гіпертиреозу впродовж кількох місяців після відміни аміодарону.

Дуже рідкісні випадки СНСАГ (синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону), особливо якщо лікарський засіб застосовувати одночасно з лікарськими засобами, які можуть індукувати гіпонатріємію.

*З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння:* спостерігалися випадки виникнення дифузної інтерстиціальної або альвеолярної пневмопатії та облітеруючого бронхіоліту з пневмонією, іноді з летальним наслідком. 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, у разі необхідності, відміни лікарського засобу, 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; покращення рентгенологічної картини та легеневої функції відбувається повільніше (протягом кількох місяців).

Відомо про кілька випадків розвитку плевриту, зазвичай асоційованого з інтерстиційною пневмопатією.

Бронхоспазм у пацієнтів з гострою дихальною недостатністю, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою. Гострий респіраторний дистрес-синдром, в окремих випадках – 3

летальним наслідком, іноді у ранньому післяопераційному періоді після хірургічного втручання (можливо, через взаємодію з високими дозами кисню).

Є дані про випадки легеневої кровотечі, які у деяких випадках можуть маніфестувати кровохарканням. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані із пневмопатією, індукованою аміодароном.

*З боку нервової системи:* тремор або інша екстрапірамідна симптоматика; порушення сну, у тому числі нічні кошмари; сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія; міопатія. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія та міопатія можуть розвинутися через кілька місяців лікування, але іноді вони виникають через кілька років. Ці побічні явища, як правило, оборотні після відміни лікарського засобу. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення застосування лікарського засобу.

Мозочкова атаксія; доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія; головний біль. При виникненні поодиноких випадків головної болі необхідно виконати обстеження для визначення їхньої можливої причини.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* є дані про випадки ураження печінки (ці випадки діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові); зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози лікарського засобу або навіть спонтанно; гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ в крові та/або з жовтяницею, включаючи печінкову недостатність, іноді летальне, яке вимагає відміни лікарського засобу; 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, підвищення рівнів трансаміназ у крові у 1,5-5 разів від норми), показане регулярне монітування функції печінки.

У випадку підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після застосування лікарського засобу протягом більше 6 місяців, існує імовірність розвитку хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні зміни зазвичай зникають після відміни лікарського засобу. Зареєстровано декілька випадків необоротних наслідків.

*З боку серцево-судинної системи:* брадикардія (зазвичай помірна та дозозалежна); порушення провідності міокарда (синаотріальна блокада, АВ-блокада різного ступеня); виражена брадикардія та, у виняткових випадках, відмова синусового вузла (на тлі дисфункції синусового вузла, у пацієнтів літнього віку); виникнення або погіршення існуючої аритмії, яка іноді супроводжується зупинкою серця; пароксизмальна шлуночкова тахікардія *torsadesdepointes*; васкуліт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* невеликі розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування лікарським засобом та зникають після зменшення його дози.

*З боку молочних залоз та репродуктивної системи:* епідидиміт (причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища із застосуванням даного лікарського засобу на даний час чітко не встановлений); імпотенція.

*З боку крові та лімфатичної системи:* гемолітична та апластична анемії, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* можливі випадки ангіоневротичного набряку.

**Дослідження:** рідкісні випадки гіпонатріємії (можуть свідчити про розвиток СНСАГ); ураження нирок з помірним підвищенням рівнів креатиніну.

**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 блістері; по 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

