

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### МІОРИТМІЛ®-ДАРНИЦЯ (MIORITMIL-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.

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

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Профілактика рецидиву:

- небезпечної для життя шлуночкової тахікардії: препарат призначають лише в умовах стаціонару під наглядом;
- документованої симптомної та інвалідизуючої шлуночкової тахікардії;
- документованої надшлуночкової тахікардії, якщо потреба у призначенні препарату 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.

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

У комбінації з лікарськими засобами, які можуть індукувати виникнення піруетної шлуночкової тахікардії (*torsades de pointes*):

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

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

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

**Початкове лікування.**

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

У деяких випадках для початкового лікування використовуються 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.

### ***Побічні реакції.***

Побічні ефекти класифікувалися за категоріями «Система-Орган-Клас» та за частотою наступним чином: Дуже часто (> 10 %); часто (> 1 %, < 10 %); нечасто (> 0,1 %, < 1 %); рідко (> 0,01 %, < 0,1 %); дужерідко (< 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 у осліплюючому світлі або із затуманенням зору. Мікродепозити у рогівці представляють собою складні ліпідні відкладення та завжди є повністю зворотними після відміни препарату; 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 сьогоднішній день не встановлений. Проте у разі відсутності інших очевидних причин розвитку цього побічного явища рекомендовано відмінити аміодарон.

*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. Екзофоліативний дерматит, хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом препарату на сьогоднішній день чітко не встановлений. Алопеція.

### *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 з боку вмісту гормонів щитоподібної залози у крові (збільшений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3) не вимагають відміни препарату; часто – гіпотиреоїдизм обумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівнів ТТГ підтверджує цей діагноз. Еутиреїдизм зазвичай досягається протягом 1-3 місяців після припинення прийому препарату. Відміна препарату не обов'язкова: у випадку, коли застосування аміодарону має обґрунтовані показання, лікування цим препаратом може продовжуватися у комбнації з замісною гормональною терапією гормонами щитоподібної залози з використанням левотироксину. Дози левотироксину можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ. Гіпертиреїдизм 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 фатальними, необхідно невідкладно розпочати належну терапію.

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

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

### Інші ендокринні розлади.

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

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

організуючою пневмонією (ОБОП), іноді фатальні. 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 препарату, 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, у окремих випадках – із летальним наслідком, іноді у ранньому післяопераційному періоді після хірургічного втручання (підозрювалася можлива взаємодія з високими дозами кисню) (див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «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 нервової системи:* часто – тремор або інша екстрапірамідна симптоматика. Порушення сну, у тому числі нічні кошмари. Сенсорна, моторна або змішана периферична нейропатія; нечасто – 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, зворотні після відміни препарату.

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 поодиноких головних болів необхідно виконати обстеження для визначення їхньої можливої причини.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* повідомлялося про випадки ураження печінки; ці випадки діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові. Повідомлялося про наступні 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 спонтанно; часто – гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ в крові та/або з жовтяницею, іноді фатальне, яке вимагає відміни препарату; 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 монітування функції печінки.

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

*З боку серця:* часто – брадикардія, зазвичай помірною та дозозалежною; нечасто – порушення провідності міокарда (сिनотріальна 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 чи погіршення проявів аритмії, що супроводжується нападами стенокардії.

*З боку травного тракту:* дуже часто – невеликі розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози.

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

*З боку судин:* дуже рідко – васкуліт.

*Результати досліджень:* рідко – рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ), особливо якщо препарат застосовується одночасно з лікарськими засобами, які можуть індукувати гіпонатріємію; дуже рідко – ураження нирок з помірним підвищенням рівнів креатиніну.

*З боку крові та лімфатичної системи:* дуже рідко – тромбоцитопенія, гемолітична анемія.

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

### **Передозування.**

Випадки гострого прийому всередину високих доз аміодарону 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 препарату, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо серцевої функції, протягом досить тривалого періоду часу. Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

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

*Вагітність.* Застосування препарату у період вагітності протипоказане, починаючи з II триместру вагітності.

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

### **Діти.**

Безпека та ефективність застосування аміодарону дітям на сьогоднішній день не оцінювалися, тому призначення цього препарату дітям не рекомендується.

### **Особливості застосування.**

*Ефекти з боку серця.* До початку застосування препарату необхідно виконати 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 АВ-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади вимагає відміни препарату. Розвиток АВ-блокади I ступеня вимагає інтенсифікації нагляду за пацієнтом.

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

Аритмогенний ефект аміодарону слабкий або навіть нижчий за такий більшості протиаритмічних засобів і зазвичай проявляється на тлі застосування деяких комбінацій лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій») або за наявності порушень електролітної рівноваги.

*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, блково-зв'язаного йоду). Але визначення показників функції щитовидної залози (Т3, Т4, вч-ТТГ) при цьому може виконуватися.

Аміодарон може обумовлювати порушення функції щитовидної залози, особливо у пацієнтів з 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 сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану, має розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності препарату, наприклад розвитку інтерстиційної пневмопатії, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).

**Порушення з боку печінки.** Регулярне моніторування функції печінки рекомендоване на початку прийому препарату, далі періодично протягом лікування аміодароном (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно зменшити дозу аміодарону або відмінити цей препарат, якщо рівні трансаміназ зростають більш як у 3 рази у порівнянні з нормальними значеннями цих показників.

**Нервово-м'язові порушення.** Аміодарон може обумовлювати сенсорну, моторну або змішану периферичну нейропатію і міопатію (див. розділ «Побічні реакції»).

**Порушення з боку органу зору.** При виникненні нечіткості зору або зниження гостроти зору необхідно негайно виконати повне офтальмологічне обстеження, в тому числі фундоскопію. Розвиток нейропатії або неврити зорового нерва, обумовлених аміодароном, вимагає відміни препарату, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень аж до сліпоти (див. розділ «Побічні реакції»).

**Порушення, пов'язані із взаємодіями з іншими лікарськими засобами.** Комбінації (див. розділ «Взаємодія з 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, мають розглядатися лише для профілактики небезпечних для життя шлуночкових аритмій. Використання 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, 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.** Цей лікарський засіб містить лактозу. У зв'язку з цим він не рекомендований до застосування пацієнтам з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази саамів 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 препарату. Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування аміодарону. Необхідно проводити моніторинг рівня калію у сироватці крові.

Небажані ефекти, зазначені нижче, найчастіше пов'язані із надмірним вживанням 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.

Безпечність та ефективність аміодарону у дітей 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 препарату.

#### 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»).

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

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

**Протиаритмічні препарати.** Багато протиаритмічних препаратів 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 тощо), 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 препаратів. Сприятливими факторами є гіпокаліємія (див. підрозділ «Препарати, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Препарати, що сповільнюють серцевий ритм») або вроджене чи набуте попередньо існуюче подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть обумовлювати розвиток *torsades de pointes*, зокрема, належать протиаритмічні препарати Ia і III класів та деякі нейролептики. Для 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 препаратом, що сприяє виникненню *torsades de pointes*, зазвичай протипоказане.

Проте метадон і деякі підгрупи препаратів є винятком із цього правила:

- протипаразитарні препарати (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.

Препарати, що сповільнюють серцевий ритм.

Багато лікарських засобів можуть обумовлювати брадикардію. Це, зокрема, стосується протиаритмічних препаратів Ia класу, бета-блокаторів, деяких протиаритмічних препаратів III класу, деяких блокаторів кальцієвих каналів, препаратів наперстянки, пілокарпіну та антихолінестеразних препаратів.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»)

- *Лікарські засоби, які можуть індукувати виникнення *torsades de pointes* (за винятком протипаразитарних препаратів, нейролептиків та метадону; див. підрозділ «Нерекомендовані комбінації»):*
- *протиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід),*
- *протиаритмічні засоби III класу (дофетилід, ібутилід, соталол),*
- *інші лікарські засоби, такі як: сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, дифеманіл, доласетрон внутрішньовенне, еритроміцин внутрішньовенне, мізоластин, вінкаміцин внутрішньовенне, моксифлоксацин, спіраміцин внутрішньовенне, тореміфен.*

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

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

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

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

*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 моніторингування 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 моніторингування 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 1 або 2 препарати. 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, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, 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 геморагічних ускладнень.

Більш частий контроль МНВ. Можливе коригування дози перорального антикоагулянту наглі лікування аміодароном та протягом 8 дб після відміни препарату.

*Бета-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.

*Бета-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.

Клінічне моніторування та коригування дози дабігатрану при необхідності, але не вище за 150 мг/добу.

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

При використанні дигоксину спостерігається збільшення рівнів дигоксину в крові через зменшення кліренсу.

ЕКГ та клінічне моніторування, кількісне визначення рівнів дигоксину в крові та, у разі необхідності, 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 препаратів.

*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.

*Препарати, 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 моніторування ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне моніторування.

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

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

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

*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.

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

*Флекаїнід.* Аміодарон підвищує концентрації флекаїніду в 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 препаратів у плазмі крові, і, як наслідок, можливе посилення їх токсичності.

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

Комбінації, які потребують особливої уваги.

*Пілокарпін.* Ризик надмірного сповільнення серцевого ритму (адитивні ефекти препаратів, які сповільнюють серцевий ритм).

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Антиаритмічний засіб III класу. Виявляє 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 альфа- та бета-антиадренергічна дія;
- сповільнення синоатріального, передсердного та вузлового проведення імпульсу у міокарді, яке, чим швидше ритм, тим більше виражене;
- відсутність змін з боку внутрішньошлуночкової провідності;
- збільшення рефрактерного періоду та зменшення збудливості міокарда на передсердному, вузловому та шлуночковому рівнях;
- сповільнення 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 препарату (від кількох днів до 2 тижнів).

Період напіввиведення аміодарону тривалий, має досить високий рівень міжіндивідуальної варіабельності (від 20 до 100 днів). Упродовж перших днів лікування цей препарат 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 препарату у тканинах організму, що необхідно для досягнення терапевтичного ефекту. Частина йоду вивільняється з препарату та виявляється у сечі у формі йодиду; 6 мг йоду за добу відповідає добовій дозі аміодарону 200 мг. Решта препарату, тобто більша частина йоду, виводиться з фекаліями після метаболізму у печінці.

Незначне виведення препарату 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 препарату його дія продовжується від 10 днів до 1 місяця.

**Фармацевтичні характеристики.**

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

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження.**

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