

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**КОРДАРОН®**  
**(CORDARONE®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* аміодарон;

1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, магнію стеарат, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний.

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

**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 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 щитоподібної залози.

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

Комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes»:

- протиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід),
- протиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід),
- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яка, 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»).

**Спосіб застосування та дози.**

*Початкове лікування.* Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази 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 під електрокардіографічним контролем.

*Підтримуюче лікування.* Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від  $\frac{1}{2}$  таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

**Побічні реакції.** Побічні ефекти класифіковані за системою 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 ( $< 0,01\%$ ).

#### 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 виключних 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 оборотними після відміни препарату.

*Дуже рідко.* 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 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 фоні тривалого прийому високих добових доз препарату та повільно зникають після відміни препарату (протягом 10-24 місяців).

*Дуже рідко.* Еритема на фоні променевої терапії. Шкірні висипання, зазвичай неспецифічні. Екسفоліативний дерматит, хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом препарату на сьогоднішній день чітко не встановлений. Алопеція. Кропив'янка.

#### Ендокринні розлади.

##### Побічні ефекти з боку щитовидної залози

*Дуже часто.* Деяка «невідповідність» рівня тиреоїдних гормонів (збільшення рівня Т4 при нормальному або дещо зниженому рівні Т3), за відсутності клінічних ознак дисфункції щитовидної залози, не потребує припинення лікування.

*Часто.* Гіпотиреоз обумовлює 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 прийому препарату. Відміна препарату не обов'язкова: у випадку, коли застосування аміодарону має обґрунтовані показання, лікування цим препаратом може продовжуватися у комбінації із замісною гормональною 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 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 обумовлює необхідність рекомендувати прийом високих доз кортикостероїдів (1 мг/кг) протягом достатньо тривалого періоду часу (3 місяців). Повідомлялося про випадки гіпертиреозидизму протягом періоду тривалістю до кількох місяців після відміни амідарону.

#### Інші ендокринні розлади.

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

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

*Часто.* Спостерігалися випадки виникнення дифузної інтерстиційної або альвеолярної пневмопатії та облітеруючого бронхіоліту з пневмонією, іноді з летальним кінцем. 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 амідарону, 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).

Повідомлялося про 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 післяопераційному періоді після хірургічного втручання (підозрювалася можлива взаємодія з високими дозами кисню) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

#### Розлади 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 розвинутиися через кілька місяців лікування, але іноді вони виникають через кілька років. Ці побічні явища, як правило, оборотні 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.

#### Розлади 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 навіть спонтанно.

*Часто.* Гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ в 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, підвищення рівнів трансаміназ у крові у 1,5-5 разів від норми), показане регулярне моніторування функції печінки. У випадку 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. Повідомлялося про кілька оборотних випадків таких змін.

#### Розлади з боку серця.

*Часто.* Брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна.

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

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

*Частота невідома.* Пароксизмальна шлуночкова тахікардія *torsade de pointes*.

#### Розлади 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.

#### Розлади з боку молочних залоз та репродуктивної системи.

*Дуже рідко.* Епідидиміт. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом цього лікарського засобу на сьогоднішній день чітко не встановлений. Імпотенція.

#### Розлади з боку судин.

*Дуже рідко.* Васкуліт.

#### Результати досліджень.

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

*Дуже рідко.* Ураження нирок з помірним підвищенням рівнів креатиніну.

#### Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

*Дуже рідко.* Гемолітична та апластична анемії, тромбоцитопенія.

#### Розлади з боку імунної системи.

*Частота невідома (не може бути оцінена за доступними даними).* Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку.

**Передозування.** Інформація щодо передозування аміодарону обмежена. 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.** Зважаючи на вплив на щитоподібну залозу плоду, аміодарон протипоказаний під час вагітності, окрім випадків коли користь переважає ризик.

**Годування груддю.** Аміодарон екскретуються в грудне молоко у значних кількостях, тому годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

**Діти.** Безпека та ефективність застосування аміодарону дітям не оцінювалися, тому застосування препарату дітьми не рекомендується.

#### **Особливості застосування.**

*Ефекти з боку серця.* До початку застосування препарату необхідно зробити ЕКГ та визначити рівень калію у сироватці.

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

Аміодарон індукує зміни ЕКГ. Ці індуковані кордароном 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 фоні лікування AV-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади вимагає відміни препарату. 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 фоні 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 викликати подовження інтервалу QT, його здатність провокувати пароксизмальну шлуночкову тахікардію torsade 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 (Т3, Т4, вч-ТТГ) при цьому може виконуватися.

Аміодарон може обумовлювати 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 сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих з погіршенням загального стану, має розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності препарату, наприклад, розвитку інтерстиційної пневмопатії, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно переглянути доцільність застосування аміодарону, оскільки інтерстиційний пневмоніт, як правило, є оборотним за умов ранньої відміни аміодарону.

*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 три 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 неврити зорового нерва, обумовлених аміодароном, вимагає відміни препарату, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоты («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.

Одночасне застосування аміодарону не рекомендується з такими лікарськими засобами: бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, які знижують частоту серцевих скорочень (верапаміл, дилтіазем) проносні засоби, які можуть спричиняють 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.** Цей лікарський засіб містить лактозу, тому він не рекомендується до 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 препарату.

Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування аміодарону.

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

Пацієнтів слід попередити про те, що під час лікування вони не перебували на сонці та користувалися 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 препарату.

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

Тривале застосування аміодарону може підвищувати гемодинамічний ризик, пов'язаний з загальною або місцевою анестезією, та 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 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.** Не існує даних щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги. Однак слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору.

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

**Протиаритмічні препарати.** Багато протиаритмічних препаратів пригнічують серцевий автоматизм, провідність та скоротливість міокарду.

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 та інші), протипоказане.

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

Одночасне 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, чи належать вони до протиаритмічних препаратів або ні. Сприятливими факторами є гіпокаліємія (див. підрозділ «Препарати, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Препарати, що уповільнюють серцевий ритм») або вроджене чи набуте 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 застосуванні їхніх лікарських форм, які вводяться в/в шляхом.

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

Проте метадон і деякі підгрупи препаратів є виключенням 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 уповільнюють 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 антихолінергічних препаратів.

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»):

- 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 (внутрішньовенно), еритроміцин (внутрішньовенно), мізоластин, вінкаміцин (внутрішньовенно), моксифлоксацин, спіраміцин (внутрішньовенно), тореміфен.

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

Не рекомендовані комбінації (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

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

Кількісне визначення сироваткових концентрацій циклоспорину, моніторингу ниркової функції та коригування дози циклоспорину на фоні лікування аміодароном.

Фторхінолони. Впродовж 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.

*Противопаразитарні 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 моніторування ЕКГ.

*Нейролептики, які можуть індукувати torsades de pointes (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, 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.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні

*Пероральні антикоагулянти.* Посилення антикоагулянтного ефекту та збільшення ризику кровотеч. Більш частий контроль міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС). Можливе коригування дози перорального антикоагулянту на фоні лікування аміодароном та протягом 8 діб 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 з приводу серцевої недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небіволол).* Порушення автоматизму та провідності міокарду 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 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. Очікується, що при одночасному застосуванні з субстратами Р-глікопротеїну буде збільшуватися їх концентрація у крові.

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

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

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. ЕКГ та клінічне моніторування.

*Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин).* Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо torsades de pointes.

ЕКГ та клінічне моніторування на фоні 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 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 *torsade de pointes* не слід застосовувати антиаритмічні засоби (необхідно розпочати шлуночкову кардіостимуляцію; можливе внутрішньовенне введення препаратів 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 препарату у печінці. Клінічне та ЕКГ моніторування, а також, при необхідності, кількісне визначення плазмових концентрацій лідокаїну. У разі 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 – також і фосфенітоїн).* Збільшення плазмових концентрацій фенітоїну з ознаками передозування, особливо неврологічними ознаками (пригнічення метаболізму фенітоїну у печінці). Клінічне моніторування, кількісне визначення плазмових концентрацій фенітоїну та можливе коригування дози.

*Симвастатин.* Збільшення ризику виникнення побічних ефектів (концентрацієзалежне), 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. Кількісне визначення концентрацій такролімусу у крові, моніторування функції нирок та коригування дози такролімусу на фоні одночасного застосування аміодарону та при його відміни.

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

*Флекаїнід.* Аміодарон підвищує плазмові рівні флекаїніду шляхом інгібування цитохрому СYP2D6. Тому слід проводити корекцію дози флекаїніду.

*Препарати, які метаболізуються цитохромом P4503A4.* Коли такі лікарські засоби застосовуються одночасно з аміодароном, інгібітором СYP3A4, це може призводити до підвищення їх плазмових рівнів та може призводити до підвищення їхньої токсичності.

- *Циклоспорин:* комбінація з аміодароном може призводити до підвищення рівня циклоспорину у плазмі. Потрібно 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 лов астатин, підвищується ризик виникнення м'язової токсичності. При одночасному застосуванні з аміодароном рекомендовано 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 СYP 2C9.* 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 препаратів, які уповільнюють серцевий ритм).

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

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

#### Протиаритмічні властивості.

Подовження 3 фази потенціалу дії кардіоміоцитів обумовлено головним чином зменшенням току іонів калію (клас III за класифікацією Воген-Вільямса).

Уповільнення серцевого ритму 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 швидше ритм.

Відсутність змін з боку внутрішньощлуночкової провідності.

Збільшення рефрактерного періоду та зменшення збудливості міокарда на передсердному, вузловому та шлуночковому рівнях.

Уповільнення провідності та подовження рефрактерних періодів у додаткових атріовентрикулярних провідних шляхах.

#### Інші властивості.

Зменшення споживання кисню через помірне зменшення периферичного опору судин та зменшення частоти серцевих скорочень.

Збільшення коронарного кровотоку завдяки прямій дії на гладенькі м'язи судин міокарда та підтримання серцевого викиду на фоні 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 у 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 смертність на 13 % (95 % ДІ: 0,78-0,99;  $p = 0,030$ ) та смертність з причин, пов'язаних з 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, для яких була застосована відміна препарату, у групі прийому аміодарону був вищим (41 %), ніж у групі плацебо (27 %).

У 7 % пацієнтів, які приймали аміодарон, розвинувся гіпотиреоїдизм, порівняно із 1 % в групі плацебо. Гіпертиреоїдизм був діагностований у 1,4 % пацієнтів групи прийому аміодарону порівняно із 0,5 % в групі плацебо.

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

#### *Фармакокінетика.*

Аміодарон є сполукою, 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 однократного прийому дози препарату максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 3-7 годин. Терапевтична активність проявляється в середньому протягом одного тижня прийому препарату (від кількох днів до 2 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 використання навантажувальних доз для швидкого досягнення рівня захоплення препарату тканинами, необхідного для прояву його терапевтичної активності.

Відбувається вивільнення деякої кількості йоду, який виводиться з 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 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.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** круглі таблетки від білого до злегка кремового кольору, з розподільчою рискою та гравіюванням символу у вигляді серця та «200» з однієї сторони.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище +30 °С.

#### **Упаковка.**

№ 30 (10x3): по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

№ 30 (15x2): по 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

ХІНОІН Завод Фармацевтичних та Хімічних Продуктів Прайвіт Ко. Лтд., Угорщина/  
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd., Hungary.

#### **Місцезнаходження.**

2112 Верешедьхаз, Леваї у. 5, Угорщина/2112 Veresegyhaz, Levai u. 5, Hungary.

#### **Власник торгової ліцензії.**

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна/«Sanofi-Aventis Ukraine» LLC, Ukraine.