

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РОТАРИТМІЛ
(ROTARITMIL)

Склад:

діюча речовина: amiodarone;

1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат; повідон (К 90); магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; крохмаль прежелатинізований.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки білого кольору з роздільною рисою.

Фармакотерапевтична група.

Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина препарату, аміодарон, належить до основних представників класу III протиаритмічних засобів (клас інгібіторів реполяризації).

Протиаритмічні властивості аміодарону.

Подовження фази 3 потенціалу дії міокарда, головним чином внаслідок інгібування калієвих каналів (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 синоатріальної, передсердної та вузлової провідності, яке стає більш вираженим

при прискоренні серцевого ритму.

Відсутність змін з боку внутрішньошлуночкової провідності.

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

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

Інші властивості аміодарону.

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

Збільшення коронарного кровотоку завдяки прямій дії на гладенькі м'язи судин міокарда та підтримання серцевого викиду на тлі зниженого артеріального тиску і периферичного опору судин та при відсутності негативних інотропних ефектів.

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

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

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

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

Відсоток пацієнтів, у яких була застосована відміна препарату, в групі прийому аміодарону був вищий (41 %), ніж у групі плацебо (27 %).

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

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

Педіатрична популяція.

Серед дітей не проводилось жодних контрольованих клінічних досліджень. За даними літератури безпека застосування аміодарону досліджувалася серед 1118 дітей із різними типами аритмій.

У рамках клінічних досліджень серед дітей застосовували такі дозування препарату:

- навантажувальна доза: 10-20 мг/кг/добу впродовж 7-10 днів (тобто 500 мг/м²/добу в перерахуванні на площу поверхні тіла);
- підтримуюча доза: мінімальна ефективна доза; на підставі індивідуальної відповіді вона може коливатись у межах від 5 до 10 мг/кг/добу (тобто 250 мг/м²/добу в перерахуванні на площу поверхні тіла).

Фармакокінетика.

Аміодарон – сполука, для якої властиві повільне транспортування та висока тканинна афінність.

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

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

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

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

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

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

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

Аміодарон головним чином метаболізується за участю цитохрому CYP450A4, а також за участю цитохрому CYP2C8. Аміодарон та його метаболіт, дезетиламідарон, в умовах *in vitro* є потенційними інгібіторами цитохромів CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 та CYP2C8. Аміодарон та дезетиламідарон можуть також інгібувати функцію транспортних білків, таких як Р-глікопротеїн та органічний катіонний транспортер 2-го типу (ОСТ2). Результати одного дослідження свідчать про збільшення концентрації креатиніну на 1,1 % (субстрат ОСТ2).

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

Педіатрична популяція.

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

Дані доклінічних досліджень.

Результати 2-річного дослідження канцерогенності у тварин показали, що аміодарон призводить до збільшення кількості фолікулярних пухлин щитовидної залози (аденом і/або карцином) у тварин обох статей при клінічно значущих експозиціях.

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

Результати досліджень на тваринах не свідчать про розвиток будь-яких карцином, проте відзначалась дозозалежна фолікулярна гіперплазія щитовидної залози. Дані ефекти на щитоподібну залозу у тварин, можливо, були зумовлені впливом аміодарону на синтез і/або вивільнення тиреоїдних гормонів. Ці дані мають низьку значущість для застосування препарату у людей.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого (лікування слід 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 засоби не виявляють 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.

Відома підвищена чутливість до йоду, аміодарону або до інших компонентів препарату.

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

Синдром слабкості синусового вузла (ризик зупинки синусового вузла), за винятком випадків

наявності імплантованого кардіостимулятора.

Тяжкі порушення атріовентрикулярної провідності, за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора.

Гіпертиреоз.

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

антиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

антиаритмічні засоби ІІІ класу (соталол, дофетилід, ібутилід);

інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з талапревіром, кобіцистатом.

ІІ та ІІІ триместри вагітності.

Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антиаритмічні засоби.

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

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

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

Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, які чинять негативну інотропну дію, сприяє брадикардії та/або уповільнює атріовентрикулярну провідність, тому потребує ретельного клінічного моніторингу та моніторингу ЕКГ.

Засоби, що можуть індукувати розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу torsades de pointes.

Ця серйозна аритмія може бути індукована деякими лікарськими засобами, незалежно від того, чи належать вони до антиаритмічних препаратів, чи ні. Сприятливими факторами є гіпокаліємія (див. підрозділ «Засоби, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Засоби, що уповільнюють серцевий ритм») або вроджене чи набуте попередньо існуюче подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть обумовлювати розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу *torsades de pointes*, належать, зокрема, антиаритмічні препарати Ia і III класів та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкамину така взаємодія виникає тільки при застосуванні лікарських форм для внутрішньовенного введення.

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

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

Засоби, що уповільнюють серцевий ритм.

Багато лікарських засобів можуть обумовлювати брадикардію, зокрема антиаритмічні препарати Ia класу, бета-блокатори, деякі антиаритмічні препарати III класу, деякі блокатори кальцієвих каналів, препарати наперстянки, пілокарпін та антихолінестеразні препарати.

Ефекти аміодарону на інші лікарські засоби.

Аміодарон і/або його метаболіт, дезетиламіодарон, інгібують CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та P-глікопротеїн та можуть збільшувати експозицію їхніх субстратів. Враховуючи довгу тривалість ефекту аміодарону, такі взаємодії можуть спостерігатися впродовж кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

Ефекти інших лікарських засобів на аміодарон.

Інгібітори CYP3A4 та CYP2C8 потенційно можуть пригнічувати метаболізм аміодарону і, таким чином, збільшувати його експозицію.

Інгібітори CYP3A4 (наприклад, грейпфрутовий сік та деякі лікарські засоби) зазвичай не застосовують під час лікування аміодароном.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).

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

- антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби III класу (дофетилід, ібутилід, соталол);
- інші лікарські засоби (сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрям, есциталопрям, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в,

тореміфен).

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

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

Кобіцистат. Є ризик збільшення частоти аміодароніндукованих побічних ефектів внаслідок зниження метаболізму.

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

Софосбувір. Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, які містять софосбувір, може спричинити тяжку симптоматичну брадикардію. Слід застосовувати лише у разі відсутності альтернативних методів лікування. Ретельний моніторинг рекомендований при одночасному застосуванні цих лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

Дилтіазем для ін'єкцій. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади.

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

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

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

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

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

Нейролептики, які можуть індукувати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу *torsades de pointes* (*амісульприд*, *хлорпромазин*, *ціамемазин*, *дроперидол*, *флупентиксол*, *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*.

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

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

Фідаксоміцин. Підвищення концентрації фідаксоміцину в плазмі крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

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

Препарати наперстянки. Пригнічення автоматизму (надмірна брадикардія) та порушення атріовентрикулярної провідності.

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

Дабігатран. Збільшення плазмових концентрацій дабігатрану із підвищенням ризику геморагічних явищ. Якщо дабігатран застосовують після проведення хірургічного втручання, потрібно проводити клінічне моніторування та коригування дози дабігатрану за необхідності, але не вище за 150 мг/добу.

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

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

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

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

Субстрати CYP2D6:

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

Субстрати CYP3A4. Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрацію у плазмі субстратів даного цитохрому, як результат – підвищує токсичну дію цих субстратів.

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

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

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

Такролімус. Збільшення концентрації такролімусу в плазмі крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Слід проводити кількісне визначення концентрації такролімусу у плазмі крові, моніторування функції нирок та коригування дози такролімусу при одночасному його застосуванні з аміодароном та після відміни останнього.

Бета-блокатори, окрім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація, яка вимагає запобіжних заходів при застосуванні). Порушення автоматизму та провідності (пригнічення компенсаторних симпатичних механізмів). Рекомендований клінічний моніторинг та моніторинг ЕКГ.

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

Есмолол. Порушення скоротливості, автоматизму та провідності (пригнічення компенсаторних симпатичних механізмів). Рекомендований клінічний моніторинг та моніторинг ЕКГ.

Дилтіазем для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії або AV-блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. Рекомендований клінічний моніторинг та моніторинг ЕКГ.

Верапаміл для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії та AV-блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. Рекомендований клінічний моніторинг та моніторинг ЕКГ.

Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*. Рекомендований клінічний моніторинг та моніторинг ЕКГ на тлі одночасного застосування цих препаратів.

Препарати, що знижують вміст калію: *діуретики, що знижують вміст калію (ізолювано або у комбінації), стимулюючі проносні, амфотерицин В (при в/в введенні), глюкокортикоїди (при системному застосуванні), тетракозактид.*

Збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes* (гіпокаліємія є сприятливим фактором). Необхідно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та здійснювати моніторування ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне моніторування.

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

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

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

Вориконазол. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії *torsades de pointes*, оскільки може відзначатись зниження метаболізму аміодарону. Потрібно здійснювати клінічний нагляд та моніторинг ЕКГ та, у випадку необхідності, провести корекцію дози аміодарону.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

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

Особливості застосування.

Ефекти з боку серця.

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.

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

Зафіксовано випадки розвитку нової аритмії або погіршення вже існуючої аритмії (див. розділ «Побічні реакції»). Такий проаритмогенний ефект може спостерігатись особливо за наявності факторів, які сприяють подовженню інтервалу QT, зокрема застосування певних комбінацій лікарських засобів та гіпокаліємія (див. розділи «Побічні реакції» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ризик появи індукованої прийомом лікарських засобів тахікардії *torsades de pointes* при застосуванні аміодарону вважається нижчим порівняно з іншими антиаритмічними препаратами у пацієнтів з однаковим ступенем подовження інтервалу QT.

Перед застосуванням препарату слід зробити ЕКГ.

У разі розвитку AV-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади слід припинити застосування препарату. Розвиток AV-блокади I ступеня вимагає

посилення нагляду за пацієнтом.

Порушення з боку щитовидної залози.

Аміодарон може спричиняти порушення функції щитовидної залози, особливо у пацієнтів з її дисфункцією в анамнезі.

Рекомендується здійснювати кількісне визначення вмісту тиреотропного гормону (ТТГ) перед застосуванням 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»).

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

Порушення з боку легенів.

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

Порушення з боку печінки.

Регулярний моніторинг функції печінки рекомендований на початку застосування препарату та далі періодично протягом лікування амідароном (див. розділ «Побічні реакції»).

Нервово-м'язові порушення.

Аміодарон може спричиняти периферичну сенсорно-моторну або змішану нейропатію і міопатію (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку органів зору.

У разі розвитку під час застосування препарату погіршення чіткості зору або зниження гостроти зору слід негайно провести повне офтальмологічне обстеження, у тому числі офтальмоскопію. У разі розвитку нейропатії або неврити зорового нерва, обумовлених амідароном, слід припинити застосування препарату, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень аж до сліпоты («Побічні реакції»).

Тяжкі шкірні реакції.

Під час застосування амідарону можуть виникати небезпечні для життя або навіть летальні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. У разі розвитку симптомів, які вказують на розвиток цих станів (наприклад прогресуюче шкірне висипання з пухирями або ураження слизових оболонок), слід негайно припинити застосування препарату.

Порушення, пов'язані із взаємодією з софосбувіром (ризик тяжкої брадикардії)

У пацієнтів, які приймали амідарон у комбінації із софосбувіром окремо або у комбінації з

іншими засобами прямої протівірусної дії для лікування гепатиту С, такими як даклатасвір, симепревір або ледипасвір, повідомляли про виникнення тяжкої, потенційно небезпечної для життя брадикардії та тяжких порушень серцевої провідності. Брадикардія зазвичай виникала протягом періоду від декількох годин до декількох днів, проте спостерігалися випадки появи симптомів через довший час, здебільшого протягом 2 тижнів після початку протівірусного лікування гепатиту С (ВГС).

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

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

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

Пацієнти, які отримують дані лікарські засоби для лікування гепатиту С у комбінації з аміодароном, незалежно від прийому інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, повинні бути попереджені про симптоми, які виникають при брадикардії та тяжких порушеннях серцевої провідності, та повинні бути повідомлені про те, що у випадку їх появи необхідно звернутися за невідкладною медичною допомогою.

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

Одночасне застосування препарату слід розглядати лише для профілактики небезпечних для життя шлуночкових аритмій з наступними лікарськими засобами:

бета-блокатори, окрім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація, яка вимагає запобіжних заходів при застосуванні), верапаміл та дилтіазем.

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

Електролітні порушення.

Важливо враховувати будь-яку ситуацію, при якій у пацієнта може бути ризик виникнення гіпокаліємії, оскільки гіпокаліємія може провокувати проаритмогенні ефекти. Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування препарату.

Застосування під час анестезії.

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

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

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

Трансплантація.

У ретроспективних дослідженнях у реципієнтів трансплантата застосування аміодарону перед виконанням трансплантації серця було асоційоване з підвищенням ризику первинної дисфункції трансплантата (ПДТ).

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

Необхідно розглянути можливість якомога більш раннього призначення альтернативного антиаритмічного препарату перед трансплантацією пацієнтам, які очікують отримання серцевого трансплантата.

Порушення, пов'язані з допоміжними речовинами.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози і галактози (рідкісні спадкові захворювання).

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

Під час лікування препаратом пацієнтам рекомендовано уникати сонячного опромінення або вживати захисні заходи проти сонячного опромінення. Безпека та ефективність аміодарону у дітей не оцінювалися у контрольованих клінічних дослідженнях. Через можливе підвищення порога дефібриляції та/або порога стимуляції у пацієнтів з імплантованими серцевими дефібриляторами або кардіостимуляторами необхідно перевіряти цей поріг до застосування аміодарону та кілька разів після початку його застосування, а також кожного разу при коригуванні дози препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

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

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

Надмірна кількість йоду, що надходить до організму при застосуванні аміодарону може призвести до виникнення гіпотиреозу у плода або навіть до розвитку клінічної картини гіпотиреозу плода (розвиток зоба).

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

Період годування груддю.

Аміодарон та його метаболіти разом із йодом екскретуються у грудне молоко у більшій кількості, ніж він наявний у плазмі матері. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період застосування препарату.

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

Під час застосування препарату слід врахувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування.

Препарат слід застосовувати тільки за призначенням лікаря.

Таблетки слід приймати внутрішньо перед вживанням їжі та запивати достатньою кількістю води.

Дорослі.

Початкове лікування.

Звичайна рекомендована доза препарату становить 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 діб.

У деяких випадках для початкового лікування застосовуються вищі дози (4-5 таблеток на

добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під контролем ЕКГ.

Підтримуюче лікування.

Препарат слід застосовувати у мінімальній ефективній дозі. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 доби) до 2 таблеток на добу.

Діти.

Безпека та ефективність застосування аміодарону дітям не встановлені, тому застосування препарату цієї категорії пацієнтів не рекомендується.

Передозування.

Симптоми.

Випадки гострого передозування аміодарону при застосуванні внутрішньо недостатньо документовані. Зафіксовано кілька випадків виникнення синусової брадикардії, шлуночкових аритмій, особливо типу *torsades de pointes*, та ураження печінки.

Лікування.

У разі передозування слід проводити симптоматичну терапію. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього препарату, рекомендований моніторинг стану пацієнта, особливо функції серця, протягом досить тривалого періоду.

Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

Побічні реакції.

Побічні ефекти класифіковані за системою органів та частотою виникнення:

дуже часто (> 10 %); часто (> 1 %, < 10 %); нечасто (> 0,1 %, < 1 %); рідко (> 0,01 %, < 0,1%); дуже рідко (< 0,01 %), невідомо (частоту не можна визначити за наявними даними).

З боку органів зору.

Дуже часто – мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають припинення застосування аміодарону. У виключних випадках вони асоційовані з кольоровими гало в осліплюючому світлі або із затуманенням зору.

Мікродепозити у рогівці представляють собою складні ліпідні відкладення та завжди є повністю оборотними після припинення застосування 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 до більш або менш тяжкого зниження гостроти зору. Причинно-

наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом аміодарону дотепер не встановлений. Проте у разі відсутності інших очевидних причин розвитку цього побічного явища рекомендовано припинити застосування аміодарону.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже часто – фотосенсибілізація. Рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання у цілому) під час застосування препарату.

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

Дуже рідко – еритема на тлі променевої терапії. Шкірні висипання, зазвичай неспецифічні. Ексфоліативний дерматит, хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом препарату дотепер чітко не встановлений. Алопеція.

Невідомо – екзема. Тяжкі, іноді летальні шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) та синдром Стівенса-Джонсона. Бульозний дерматит. Синдром DRESS (медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами).

З боку ендокринної системи.

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 щитовидної залози у крові (збільшений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3) не вимагають припинення застосування препарату.

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

Гіпертиреоз встановити важче: симптоматика менш виражена (незначне зменшення маси тіла, що не має причини, недостатня ефективність антиангінальних та/або антиаритмічних лікарських засобів); у пацієнтів літнього віку спостерігаються психічні симптоми, навіть тиреотоксикоз.

Значне зниження рівнів високочутливого ТТГ підтверджує цей діагноз. У такому випадку необхідно обов'язково припинити застосування препарату, чого зазвичай 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 (3 місяців). Повідомляли про випадки гіпертиреозу тривалістю до кількох місяців після припинення застосування аміодарону.

Інші ендокринні розлади.

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння.

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

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

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

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

Невідомо – повідомляли про випадки легеневої кровотечі, які у деяких випадках можуть маніфестувати кровохарканням. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані з пневмопатією, індукованою аміодароном.

З боку нервової системи.

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

Нечасто – міопатія. Периферична сенсорна, моторна або змішана нейропатія та міопатія можуть розвинутиися через кілька місяців лікування, але іноді вони виникають через кілька років. Ці побічні явища зазвичай оборотні після припинення лікування аміодароном. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення застосування препарату.

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

Невідомо – синдром паркінсонізму, паросмія.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Зафіксовано випадки ураження печінки; ці випадки діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у плазмі крові. Повідомляли 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 аміодарону або навіть спонтанно.

Часто – гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ у плазмі крові та/або з жовтяницею, включаючи печінкову недостатність, іноді з летальним наслідком, яке вимагає припинення застосування 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 плазмі крові у 1,5-5 разів від норми), показаний регулярний моніторинг функції печінки. У випадку підвищення рівнів трансаміназ у плазмі крові, навіть помірного, що виникає після прийому препарату протягом більше ніж 6 місяців, необхідно запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Ці клінічні та біологічні зміни зазвичай зникають після припинення застосування препарату. Зафіксовано кілька необоротних випадків таких змін.

З боку серця.

Часто – брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна.

Нечасто – порушення провідності міокарда (синаотріальна блокада, AV-блокада різного ступеня).

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

Невідомо – пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу *torsade de pointes* (див. розділ «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З боку травного тракту.

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

Невідомо – панкреатит/гострий панкреатит, сухість у роті, запор.

З боку молочних залоз та репродуктивної системи.

Дуже рідко – епідидиміт. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом аміодарону дотепер чітко не встановлений.

З боку судин.

Дуже рідко – васкуліт.

Результати досліджень.

Рідко – рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток СНСАГ.

Дуже рідко – ураження нирок з помірним підвищенням рівня креатиніну.

З боку крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко – тромбоцитопенія, гемолітична анемія, апластична анемія.

Невідомо – нейтропенія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи.

Невідомо – ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка. Анафілактична/анафілактоїдна реакція, і навіть шок.

Загальні розлади.

Невідомо – гранульоми, головним чином гранульоми кісткового мозку.

З боку метаболізму та харчування.

Невідомо – зниження апетиту.

З боку психіки.

Часто – зниження лібідо.

Невідомо – сплутаність свідомості, делірій, галюцинації.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.

Невідомо – червоний вовчак.

Травми, отруєння та ускладнення процедур.

Невідомо – первинна дисфункція трансплантата після трансплантації серця, потенційно летальна (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за співвідношенням користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ривофарм СА/

Rivopharm SA.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Чентро Інсема, 6928 Манно, Швейцарія/

Centro Insema, 6928 Manno, Switzerland.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.