

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

РОТАРИТМІЛ (ROTARITMIL)

Склад:

діюча речовина: аміодарону гідрохлорид;

1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, лактоза, моногідрат, повідон (K90), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль прежелатинізований.

Лікарська форма.

Таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Кардіологічні препарати. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТС C01B D01.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Тахіаритмії, пов'язані з синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта;
- тріпотіння та фібриляція шлуночків, коли неможливе застосування інших лікарських засобів;
- усі види пароксизмальної тахікардії, включаючи суправентрикулярну, вузлову та вентрикулярну тахікардії, фібриляцію передсердь, коли інші препарати не можна застосовувати.

Таблетовану форму препарату застосовують тільки для лікування тяжких порушень ритму, які являють собою небезпеку для життя хворого та резистентні до інших медикаментів або якщо інші препарати протипоказані.

Лікування слід розпочинати та контролювати тільки в умовах стаціонару або під наглядом фахівця.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до компонентів препарату і йоду;
- синусова брадикардія, синоатріальна блокада, за винятком випадків, коли підключено штучний водій ритму (небезпека зупинки синусового вузла);
- атріовентрикулярна блокада II–III ступеня і блокада ніжок пучка Гіса (за відсутності кардіостимулятора);
- вроджене або набуте подовження інтервалу QT;
- тяжка серцева недостатність;
- виражена артеріальна гіпотензія, колапс, шок;
- одночасний прийом з препаратами, здатними подовжувати інтервал QT і спричиняти розвиток пароксизмальних тахікардій, включаючи поліморфну шлуночкову тахікардію типу "пірует" (torsade de pointes);
- інтерстиціальне захворювання легень;
- одночасний прийом інгібіторів MAO;
- дисфункція щитовидної залози (гіпо- і гіпертиреоз);
- гіпокаліємія, гіпомагніємія;
- період вагітності та годування груддю.

Спосіб застосування та дози. *Препарат слід приймати тільки за призначенням лікаря!*

Ротаритміл приймають внутрішньо до прийому їжі і запивають достатньою кількістю води.

Дорослі.

Доза насичення.

Лікування зазвичай розпочинають з 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом тижня, зменшуючи дозу до 200 мг 2 рази на добу протягом наступного тижня.

Підтримуюча доза.

Слід застосовувати мінімальні ефективні дози залежно від реакції пацієнта на застосування препарату. Після періоду насичення дозу можна зменшити до 200 мг або 100 мг на добу. Зрідка пацієнт може потребувати більш високої підтримуючої дози. Підтримуючу дозу слід регулярно передивлятися, особливо якщо вона перевищує 200 мг на добу.

Занадто високі дози під час підтримуючої терапії можуть спричинити побічні ефекти, які, як вважається, пов'язані з високими рівнями аміодарону та його метаболітів у тканинах організму.

Оскільки Ротаритміл має дуже тривалий період напіввиведення, його можна приймати через день (200 мг препарату можна приймати через день, а 100 мг рекомендується приймати щодня). Можна робити перерви в прийомі препарату 2 дні на тиждень. Режим прийому препарату визначають індивідуально.

Пацієнти літнього віку.

Як і для всіх пацієнтів, дуже важливо застосовувати мінімальні ефективні дози. Пацієнти літнього віку можуть виявляти підвищену чутливість до дії Ротаритмілу навіть при призначенні звичайних доз препарату. Особливу увагу слід приділити моніторингу функції щитовидної залози.

Побічні реакції.

Побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за органами і системами та частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ та $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ та $< 1\%$); рідко ($\geq 0,01\%$ та $< 0,1\%$); дуже рідко ($< 0,01\%$).

З боку серцево-судинної системи:

- часто: брадикардія (в основному помірної тяжкості і дозозалежна); нечасто - розвиток або посилення аритмій, іноді до зупинки серця; порушення провідності (синоатріальна блокада AV-блокада різного ступеня). В основному ці побічні реакції можуть виникнути при одночасному застосуванні з препаратами, які подовжують період реполяризації шлуночків серця або при порушеннях електролітного балансу;
- дуже рідко: виражена брадикардія та, у виняткових випадках, зупинка синусового вузла, яка потребує відміни лікування, особливо у людей літнього віку та/або у пацієнтів із дисфункцією синусового вузла; васкуліт.

З боку органів зору:

- дуже часто: мікрівідкладення епітелії рогівки, зазвичай в ділянці під зіницею, що складаються зі складних жирових нашарувань, зникають після відміни препарату і не вимагають припинення лікування. Іноді вони можуть спричинити порушення зору у вигляді появи кольорового ореолу або нечіткості контурів при яскравому освітленні;
- дуже рідко: неврит/невропатія зорового нерва, тому при появі нечіткості зору або зниженні гостроти зору на тлі прийому аміодарону рекомендується провести повне офтальмологічне обстеження, включаючи фундоскопію, і у разі виявлення неврити зорового нерва припинити прийом препарату.

З боку травної системи:

- дуже часто: нудота блювання, зниження апетиту, притуплення або втрата смакових відчуттів, відчуття тяжкості в епігастральній області, особливо на початку лікування, що зникає після зменшення дози.

Кров та лімфатична система:

- дуже рідко: гемолітична анемія, апластична анемія, тромбоцитопенія;
- у пацієнтів, які приймали аміодарон, спостерігалися випадки розвитку гранульом кісткового мозку. Клінічне значення цього не відоме.

Гепатобіліарна система:

- дуже часто: ізольоване підвищення активності трансаміназ у сироватці крові на початку лікування, зазвичай помірне (в 1,5-3 рази вище норми). Нормалізація цих показників відбувається при зниженні дози або навіть спонтанно;
- часто: гострі розлади функції печінки (включаючи печінкову недостатність), іноді летальні, з високим рівнем активності трансаміназ у сироватці крові та/або з жовтяницею. При значному підвищенні рівня трансаміназ лікування слід припинити. У процесі лікування аміодароном рекомендується періодичний контроль функції печінки;
- дуже рідко: хронічні захворювання печінки (псевдоалкогольні гепатити, цироз), іноді з летальним наслідком.

З боку дихальної системи:

- часто: токсичний вплив на легеневу тканину, іноді фатальний (гіперсенситивний пневмоніт, альвеолярний /інтерстиціальний пневмоніт чи фіброз, плеврит, облітеруючий бронхіоліт, пов'язаний із пневмонією). Легеневі порушення, в основному оборотні при ранній відміні препарату. Клінічні симптоми зазвичай зникають протягом 3-4 тижнів, а потім відбувається більш повільне відновлення рентгенологічної картини і функції легень (протягом кількох місяців). Тому у таких випадках потрібно розглянути необхідність відміни аміодарону і доцільність призначення глюкокортикостероїдів;
- дуже рідко: бронхоспазм у пацієнтів з тяжкою дихальною недостатністю, передусім у хворих на бронхіальну астму; гострий респіраторний дистрес-синдром, іноді з летальним наслідком, найчастіше безпосередньо після операції (можливо, після взаємодії з високими дозами кисню).

Повідомлялося про випадки легеневої кровотечі (точна частота невідома).

Ендокринні порушення:

- часто: гіпотиреозидизм, гіпертиреозидизм, іноді з летальним наслідком;
- дуже рідко: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

З боку шкірних покривів:

- дуже часто: фотосенсибілізація;
- часто: сіривата або блакитнувата пігментація відкритих ділянок шкіри, особливо обличчя, у випадках тривалого лікування високими дозами препарату; після припинення лікування ця пігментація повільно зникає (протягом 10-12 місяців);
- дуже рідко: еритема під час радіотерапії; висипання, зазвичай неспецифічні; ексфоліативний дерматит; алопеція;
- кропив'янка (частота невідома).

З боку центральної нервової системи:

- часто: тремор або інші екстрапірамідні симптоми, порушення сну, зокрема нічне марення;
- нечасто: сенсомоторна, моторна і змішана периферична невропатія та/або міопатія, зазвичай оборотні після відміни препарату;
- дуже рідко: мозочкові атаксія, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина головного мозку), головний біль, запаморочення.

Імунна система:

- ангіоневротичний набряк (було кілька повідомлень, точна частота невідома).

Репродуктивна система:

- дуже рідко: епідидиміти, орхіти, імпотенція.

Передозування. При появі ознак передозування, як правило, достатньо зменшити дозу препарату або тимчасово припинити його прийом.

У разі одночасного прийому великої дози препарату можуть відмічатися порушення функції печінки, синусова брадикардія, зупинка серця, напади шлуночкової тахікардії, пароксизмальної тахікардії типу "пірует". Можливе уповільнення атріовентрикулярної провідності, погіршення наявної серцевої недостатності.

Лікування: промивання шлунка і призначення активованого вугілля у випадку, якщо препарат був прийнятий нещодавно. Специфічного антидоту не існує. Аміодарон і його метаболіти не видаляються в ході діалізу. У решті випадків лікування симптоматичне. При розвитку брадикардії можливе призначення бета-адреностимуляторів або встановлення кардіостимулятора, при тахікардії типу "пірует" – внутрішньовенне введення солей магнію або кардіостимуляція.

З огляду на фармакокінетичний профіль аміодарону, рекомендується контролювати стан пацієнта (особливо серцеву діяльність) протягом тривалого часу.

Аміодарон та його метаболіти не виводяться при гемодіалізі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності Ротаритміл призначають тільки у виняткових випадках та за життєвими показаннями, оскільки препарат впливає на щитовидну залозу плода.

При необхідності застосування препарату в період годування груддю слід припинити грудне вигодовування.

Діти.

Для дітей (віком до 18 років) ефективність і безпека застосування Ротаритмілу не встановлені.

Особливі заходи безпеки.

Пацієнтам з порушеннями толерантності до вуглеводів, такими як вроджена галактоземія, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції, лактазна недостатність, протипоказане його застосування через вміст у препараті лактози.

Аміодарон може спричинити серйозні побічні реакції з боку органів зору, серця, легенів, печінки, щитовидної залози, шкіри, периферичної нервової системи. Оскільки виникнення цих реакцій може бути відстрочено в часі, стан пацієнтів при тривалому лікуванні слід ретельно контролювати. Також враховуючи, що небажані прояви є дозозалежними, при підтримуючій терапії слід застосовувати мінімальні ефективні дози.

Перед хірургічною операцією необхідно обов'язково попередити анестезіолога, що пацієнт отримував /отримує аміодарон (загроза респіраторного дистрес-синдрому).

Для запобігання небажаним ефектам необхідно ретельно призначати супутню терапію, враховуючи клінічно значущі взаємодії аміодарону.

Особливості застосування.

Слід застосовувати з обережністю особам літнього віку, пацієнтам, які отримують серцеві глікозиди, через ризик розвитку тяжкої брадикардії, тяжких порушень провідності з можливим виникненням ідіовентрикулярного ритму, особливо при застосуванні високих доз. При виникненні таких станів лікування Ротаритмілом необхідно припинити, можуть бути застосовані бета-адреноміметики або глюкагон, при необхідності – кардіостимуляція.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону, якщо брадикардія є тяжкою, потрібно розглянути доцільність підключення штучного водія ритму.

Застосування таблетованої форми аміодарону не протипоказано при латентній чи маніфестуючій серцевій недостатності, проте слід проявляти обережність, оскільки існуюча серцева недостатність може посилитися. В таких випадках Ротаритміл потрібно застосовувати в комплексі з відповідними препаратами.

На тлі лікування аміодароном можливі зміни ЕКГ: подовження інтервалу QT (у зв'язку з пролонгацією реполяризації), поява зубця U, деформація зубця T. Ці зміни не є проявом токсичності препарату.

У пацієнтів літнього віку можливе значне зменшення частоти серцевих скорочень.

Лікування препаратом необхідно припинити в разі виникнення атріовентрикулярної блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади.

Аміодарон виявляє низький проаритмічний ефект, який проявляється в основному при застосуванні разом з препаратами, що подовжують період реполяризації шлуночків або при порушеннях електролітного балансу (особливо при гіпокаліємії). Порушення електролітного балансу бажано скоригувати до початку лікування Ротаритмілом. Повідомлялося про виникнення нових аритмій чи про посилення вже існуючих аритмій, іноді летальних.

Перед початком лікування кожному пацієнту необхідно провести ЕКГ, визначити рівень калію в плазмі крові. Моніторинг ЕКГ рекомендується проводити і під час лікування препаратом.

Аміодарон може спричинити поріг дефібриляції та/або поріг електрокардіостимуляції у пацієнтів з імплантованими кардіовертерами-дефібриляторами або кардіостимуляторами, що може негативно вплинути на ефективність пристрою. Рекомендовано проводити регулярні тести для забезпечення належного функціонування пристрою після початку лікування або зміни дозування.

Аміодарон може викликати порушення функції щитовидної залози (гіпотиреоз, гіпертиреоз), особливо у пацієнтів з її дисфункцією в анамнезі (у т.ч. в сімейному), у пацієнтів літнього віку. Тому до початку лікування, під час лікування (кожні 6 місяців) та протягом кількох місяців після завершення лікування необхідно проводити ретельний клінічний та лабораторний контроль функції щитовидної залози.

При підозрі на дисфункцію щитовидної залози слід вимірювати рівень ТТГ у сироватці крові.

У ситуаціях, що загрожують життю, при виникненні гіпотиреозу лікування аміодароном можна продовжити у поєднанні з левотироксином, дози якого коригуються відповідно до рівнів гормонів щитовидної залози. Еутиреоїдний стан, як правило, відновлюється через 3 місяці після припинення лікування аміодароном.

Гіпертиреоз може виникнути в ході лікування аміодароном або через кілька місяців після його припинення.

Повідомлялося про випадки летального перебігу гіпертиреозу, тому при його виникненні аміодарон потрібно відмінити. Клінічне відновлення зазвичай відбувається протягом кількох місяців.

У випадках тяжкої тиреоїдної гіперактивності необхідно розглянути доцільність застосування антитиреоїдних препаратів, можливо, у поєднанні з кортикостероїдами.

Ротаритміл містить йод, тому він може впливати на результати тестів накопичення радіоактивного йоду в щитовидній залозі, але не впливає на рівень гормонів Т3, Т4, ТТГ.

У випадку погіршення чіткості зору або зниження гостроти зору слід негайно провести повне офтальмологічне обстеження, включаючи обстеження очного дна. Необхідно припинити прийом аміодарону у випадку появи нейропатії та/або невриту зорового нерва, спричинених аміодароном, оскільки існує ризик їх прогресування до повної сліпоти. В подальшому рекомендується щорічне офтальмологічне обстеження таких пацієнтів.

Прийом аміодарону може спричинити різні реакції з боку печінки, включаючи цироз, гепатит, жовтяницю та тяжку гепатоцелюлярну недостатність, іноді з летальним наслідком (в основному при довготривалій терапії, особливо після внутрішньовенного введення аміодарону в перші 24 години). Тому до початку лікування, під час лікування Ротаритмілом рекомендується регулярно (кожні 6 місяців) перевіряти функцію печінки (активність трансаміназ) для раннього виявлення її ураження. При значному підвищенні рівня трансаміназ лікування слід припинити.

На початку лікування можливе ізольоване підвищення активності трансаміназ у сироватці крові, зазвичай помірне (в 1,5-3 рази вище норми). Нормалізація цих показників відбувається при зниженні дози або навіть спонтанно.

Повідомлялося про хронічні захворювання печінки при лікуванні препаратом понад 6 місяців (псевдоалкогольні гепатити, цироз). Клінічні симптоми та лабораторні зміни можуть бути мінімальними (можлива гепатомегалія, рівень трансаміназ, підвищений у 1,5-5 разів порівняно з нормальним). Тому в ході лікування рекомендується регулярний контроль функції печінки. Клінічні та лабораторні аномалії зазвичай зменшуються після відміни препарату, однак повідомлялося у поодиноких випадках про летальний наслідок.

Не бажано вживати алкоголь під час лікування Ротаритмілом, хоча повідомлень про потенціювання негативного впливу на печінку не було.

Аміодарон може спричинити появу периферичної сенсомоторної нейропатії та/або міопатії при тривалому застосуванні, зазвичай оборотних після відміни препарату. Однак відновлення може бути неповним, дуже повільним і виявлятися лише через кілька місяців після відміни препарату.

Виникнення задишки і непродуктивного кашлю може бути пов'язано з проявом токсичної дії аміодарону на респіраторну систему (гіперчутливий пневмоніт, альвеолярний/інтерстиціальний пневмоніт або фіброз, плеврит, облітеруючий бронхіоліт із пневмонією).

Хворим, у яких розвивається диспное або продуктивний кашель, як ізольовано, так і з погіршенням загального стану (втома, зменшення маси тіла, підвищення температури), слід провести рентгенографію грудної клітки та, у разі необхідності, відмінити препарат.

Такі випадки пневмопатії можуть призвести до фіброзу легень, однак вони в основному оборотні при ранній відміні аміодарону як при застосуванні кортикостероїдів, так і без них. Клінічні симптоми зазвичай зникають протягом 3-4 тижнів, а потім відбувається більш повільне відновлення рентгенологічної картини і функції легень (протягом кількох місяців).

В окремих випадках може спостерігатися плеврит, пов'язаний з інтерстиціальною пневмонією.

У хворих із тяжкими респіраторними порушеннями та особливо у хворих на астму в окремих випадках може виникати бронхоспазм.

У деяких випадках у хворих, які отримували аміодарон, спостерігався гострий дистрес-синдром безпосередньо після операцій (можлива несумісність з високою концентрацією кисню). При використанні штучної вентиляції легень рекомендується ретельний нагляд за такими хворими.

Не рекомендується застосовувати Ротаритміл з бета-блокаторами (крім соталолу та есмололу), деякими блокаторами кальцієвих каналів (верапаміл, ін'єкційна форма дилтіазему), проносними, які стимулюють моторику кишечника та можуть спричинити гіпокаліємію. Також при одночасному застосуванні з Ротаритмілом флекаїніду необхідно, з огляду на підвищення плазматичного рівня останнього, відповідно зменшувати дозу флекаїніду та ретельно моніторувати стан пацієнта.

Під час лікування аміодароном не рекомендується вживати грейпфрутовий сік через ризик підвищення концентрації аміодарону в крові.

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

У період лікування Ротаритмілом рекомендується утриматися від керування автомобілем і потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації з препаратами, здатними спричиняти поліморфну шлуночкову тахікардію типу "пірует" (torsade de pointes) (при їх поєднанні з аміодароном збільшується ризик розвитку потенційно летальної шлуночкової тахікардії типу "пірует"):

- *протиаритмічні засоби*: класу 1А (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід, прокаїнамід), класу III (дофетилід, ібутилід, бретилію тозилат), соталол;

- *інші (непротиаритмічні) препарати*, такі як бепридил; вінкамін; деякі нейролептики: фенотіазини (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіорідазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензаміди (амісульприд, сультоприд, сульприд, тіаприд, вераліприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пімозид; трициклічні антидепресанти; цизаприд; макролідні антибіотики (еритроміцин при внутрішньовенному введенні, спіраміцин); азоли; протималарійні засоби (хінін, хлорохін, мефлохін, галофантрин, лумефантрин); пентамідин при парентеральному введенні; дифеманілу метилсульфат; мізоластин; астемізол; терфенадин; фторхінолони (зокрема моксифлоксацин).

Нерекомендовані комбінації

- з бета-адреноблокаторами, з блокаторами "повільних" кальцієвих каналів, що уповільнюють ЧСС (верапаміл, дилтіазем), оскільки існує ризик розвитку порушень автоматизму (вираженої брадикардії) і провідності;

- з послаблюючими, стимулюючими перистальтику кишечника засобами, які можуть спричиняти гіпокаліємію, що збільшує ризик розвитку шлуночкової тахікардії типу "пірует". У комбінації з аміодароном слід застосовувати послаблюючі засоби інших груп.

Комбінації, що вимагають обережності при застосуванні

- *З препаратами, здатними спричиняти гіпокаліємію*: діуретики, що спричиняють гіпокаліємію (для монотерапії або в комбінації), амфотерицин В (внутрішньовенно), системні глюкокортикостероїди, тетракозактид. Збільшення ризику розвитку шлуночкових порушень ритму, особливо шлуночкової тахікардії типу "пірует" (гіпокаліємія є сприяючим фактором). Необхідний контроль за рівнем електролітів у крові, у разі необхідності – корекція гіпокаліємії і постійне клінічне та електрокардіографічне спостереження за пацієнтом. У разі розвитку шлуночкової тахікардії типу "пірует" не слід застосовувати протиаритмічні засоби (слід розпочати шлуночкову кардіостимуляцію, можливе внутрішньовенне введення солей магнію).

- *З прокаїнамідом*: аміодарон може підвищувати концентрацію прокаїнаміду і його метаболіту N-ацетилпрокаїнаміду в плазмі, що може підвищувати ризик розвитку побічних ефектів прокаїнаміду.

- *З антикоагулянтами непрямої дії* при комбінації *варфарину* з аміодароном можливе підсилення дії непрямого антикоагулянту, що збільшує ризик розвитку кровотеч. Слід частіше контролювати протромбіновий час (МНС) та здійснювати корекцію доз антикоагулянту як під час лікування аміодароном, так і після його відміни.

- *З серцевими глікозидами (препаратами наперстянки)*: можливість виникнення порушень автоматизму (виражена брадикардія) і передсердно-шлуночкової провідності. Крім того, при застосуванні комбінації *дигоксину* з аміодароном можливе збільшення концентрації дигоксину в плазмі крові (через зниження його кліренсу). Тому при поєднанні дигоксину з аміодароном необхідно визначати концентрацію дигоксину в крові і контролювати можливі клінічні і електрокардіографічні прояви інтоксикації глікозидами наперстянки. Може виникнути необхідність зменшення доз дигоксину.

- *З есмололом*: порушення скоротності, автоматизму і провідності (пригнічення компенсаторних реакцій симпатичної нервової системи). Необхідний клінічний та ЕКГ-контроль.

- *З фенітоїном* і, відповідно, *з фосфенітоїном*: при поєднанні фенітоїну з аміодароном можливий розвиток передозування фенітоїну, що може призводити до появи неврологічних симптомів. Необхідний клінічний моніторинг і, при появі перших ознак передозування, зниження дози фенітоїну, бажане визначення концентрації фенітоїну в плазмі крові.

- *З флекаїнідом*: аміодарон підвищує концентрацію флекаїніду в плазмі, у зв'язку з чим необхідна корекція доз флекаїніду.

- *З препаратами, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 3A4*: можливе підвищення концентрацій даних препаратів у плазмі, що може призвести до збільшення їх токсичності та/або підсилення фармакодинамічних ефектів і може вимагати зниження їх доз:

циклоспорин – можливе підсилення нефротоксичної дії циклоспорину. Необхідне визначення концентрації циклоспорину в крові, контроль функції нирок і корекція схеми лікування циклоспорином в період лікування аміодароном та після відміни препарату;

фентаніл – комбінація з аміодароном може підсилити фармакодинамічні ефекти фентанілу і підвищити ризик розвитку його токсичних ефектів.

Інші препарати, які метаболізуються за допомогою СYP 3A4 лідокаїн — ризик розвитку синусної брадикардії і неврологічних симптомів) *такролімус* (ризик нефротоксичності), *силденафіл* (ризик підсилення побічних ефектів силденафілу) *мідазолам* (ризик розвитку психомоторних ефектів) *триазолам*, *дигідроерготамін*, *ерготамін*, *симвастатин та інші статини*, які метаболізуються за допомогою СYP 3A4 (збільшення ризику м'язової токсичності, рабдоміолізу, у зв'язку з чим доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу, при її неефективності слід перевести хворого на прийом іншого статину, що не метаболізується за допомогою СYP 3A4).

- *З орлістатом*: ризик зниження концентрації аміодарону та його активного метаболіту в плазмі крові. Слід здійснювати клінічний і, у разі необхідності, ЕКГ-контроль.

- *З клонідином, гуанфацином, інгібіторами холінестерази (донепезил, галантамін, ривастигмін, такрин, амбенонію хлорид, піридостигміну бромід, неостигміну бромід), пілокарпіном*. ризик розвитку надмірної брадикардії (кумулятивні ефекти).

- *З циметидином, грейпфрутовим соком*: сповільнення метаболізму аміодарону і підвищення його концентрації в плазмі, можливе підсилення фармакодинамічних і побічних ефектів аміодарону.

- *З препаратами для інгаляційного наркозу*: існує можливість розвитку таких тяжких ускладнень у пацієнтів, які приймають аміодарон, при введенні їм загального наркозу: брадикардія (резистентна до введення атропіну), артеріальна гіпотензія, порушення провідності, зниження серцевого викиду. Спостерігалися дуже рідкісні випадки тяжких ускладнень з боку дихальної системи.

- *З радіоактивним йодом*: аміодарон може порушувати поглинання радіоактивного йоду, що може спотворювати результати радіоізотопного дослідження щитовидної залози.

- *З рифампіцином*: при сумісному застосуванні з аміодароном він може знижувати концентрації аміодарону і дезетиламіодарону в плазмі.

- *З препаратами звіробою*: теоретично можливе зниження концентрації аміодарону в плазмі і зменшення його ефекту (клінічні дані відсутні).

- *З інгібіторами ВІЛ* (у тому числі індинавіром): при одночасному застосуванні з аміодароном може підвищуватися концентрація аміодарону в крові.

- *З клопідогрелем*: можливе зниження ефективності клопідогрелю.

- *З декстрометорфаном*: теоретично аміодарон може підвищувати концентрацію декстро-меторфану в плазмі.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ротаритміл є основним представником класу ІІІ протиаритмічних препаратів (клас інгібіторів реполяризації), здійснює антиангіальний, коронаророзширюючий, альфа- і бета-адреноблокуючий ефект.

Механізм дії аміодарону обумовлений блокадою іонних каналів клітинних мембран кардіоміоцитів (головним чином, калієвих, дуже незначною мірою — кальцієвих і натрієвих), зменшенням автоматизму синусного вузла, а також неконкурентним пригніченням α - і β -адренергічної активності.

Антиаритмічна дія аміодарону пов'язана з його здатністю істотно подовжувати потенціал дії (фазу 3) і, таким чином, збільшувати тривалість рефрактерних періодів і зменшувати збудливість міокарда передсердя і шлуночків, збільшувати тривалість рефрактерних періодів у додаткових пучках передсердно-шлуночкового проведення, атріовентрикулярного вузла, що призводить до зниження автоматизму синусного вузла, уповільнення проведення імпульсу по всіх ділянках провідної системи серця (уповільнює синоатріальну, передсердну та атріовентрикулярну провідність), зниження збудливості. При цьому відсутні зміни провідності шлуночків.

Антиангіальна дія препарату обумовлена зменшенням потреби міокарда в кисні (за рахунок зменшення частоти серцевих скорочень ЧСС і помірного зниження периферичного опору) і збільшенням коронарного кровотоку за рахунок прямого впливу на гладку мускулатуру коронарних артерій. Підтримує серцевий викид, знижуючи тиск в аорті і периферичний судинний опір.

Препарат дещо знижує периферичний судинний опір і системний артеріальний тиск; не здійснює істотного впливу на скоротність міокарда. Відсутність негативного інотропного ефекту дає змогу застосовувати Ротаритміл при серцевій недостатності.

За своєю структурою аміодарон подібний до тиреоїдних гормонів, тому препарат здійснює вплив на обмін тиреоїдних гормонів: інгібує перетворення Т3 на Т4 (блокада тироксин-5-дейодинази) і блокування захоплення цих гормонів кардіоцитами і гепатоцитами, що призводить до ослаблення стимулювального впливу тиреоїдних гормонів на міокард.

Фармакокінетика. Фармакокінетика відрізняється значними індивідуальними варіаціями.

Після прийому внутрішньо аміодарон повільно всмоктується, біодоступність варіює в межах 30-80 % (у середньому близько 50 %). Після одноразового прийому максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 3-7 год. Однак терапевтична дія звичайно розвивається через тиждень після початку прийому препарату (від декількох днів до двох тижнів). Аміодарону властивий досить великий та варіюючий об'єм розподілу у зв'язку з обширним накопиченням в різних тканинах (жирова тканина, інтенсивно перфузовані органи, такі як печінка, легені і селезінка). Елімінація розпочинається через декілька днів, і стабільна концентрація в плазмі крові досягається протягом одного або декількох місяців. Аміодарон метаболізується в печінці. Його основний метаболіт — дезетиламіодарон — фармакологічно активний і може підсилювати протиаритмічний ефект основної сполуки. Аміодарону властивий тривалий період напіввиведення зі значною індивідуальною варіабельністю (тому при виборі дози, наприклад її збільшенні або зменшенні, слід пам'ятати, що повинен пройти принаймні 1 місяць для стабілізації нової концентрації аміодарону в плазмі). Аміодарон в основному виводиться з жовчю і калом. Екскреція із сечею незначна, що дає можливість призначати препарат у звичайних дозах хворим з нирковою недостатністю. Аміодарон і його метаболіти не виводяться в ході гемодіалізу.

З урахуванням особливостей фармакокінетики для отримання терапевтичного ефекту слід застосовувати початкову насичувальну дозу з метою забезпечення накопичення препарату в тканинах. Наявність кумулятивного ефекту забезпечує тривалість дії протягом 10–45 днів після припинення лікування. Кожна доза аміодарону (200 мг) містить 75 мг йоду. Частина йоду вивільняється з препарату і виявляється в сечі у вигляді йодиду (6 мг за 24 години при добовій дозі аміодарону 200 мг). Значна частина йоду, що залишається у складі препарату, виводиться з каловими масами після проходження через печінку, однак при тривалому прийомі аміодарону концентрації йоду можуть досягати 60-80 % від концентрації аміодарону.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

круглі таблетки білого кольору з роздільною рисою.

Термін придатності.

3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Власником торгової марки і сертифікату реєстрації є компанія «РОТАФАРМ» Великобританія («ROTAPHARM», Great Britain).

Виготовлено: «Ривофарм СА»/«Rivopharm SA».

Місцезнаходження.

Чентро Інсема, 6928 Манно, Швейцарія
(«Rivopharm SA», Centro Insema, 6928 Manno, Switzerland)