

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «05» _____ 10 _____ 2016_ г.
№ N004219

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Кордарон®

Торговое название

Кордарон®

Международное непатентованное название

Амиодарон

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного введения 150 мг/3 мл

Состав

3 мл раствора содержат

активное вещество амиодарона гидрохлорид 150 мг,
вспомогательные вещества: спирт бензиловый, полисорбат 80,
вода для инъекций.

Описание

Прозрачная жидкость бледно-желтого цвета, без видимых механических включений.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердца. Антиаритмические препараты I и III классов. Антиаритмические препараты III класса. Амиодарон.

Код АТХ C01BD01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Содержание введенного амиодарона быстро снижается в крови, в то время как достигается насыщение тканей и рецепторных зон лекарственным

средством. Эффекты достигают своего максимума, приблизительно, через 15 минут и ослабевают в течение 4 часов.

Как правило, амиодарон метаболизируется цитохромом CYP3A4 и цитохромом CYP2C8. Амиодарон и его метаболит дезэтил-амиодарон являются потенциальными *in vitro* ингибиторами цитохромов CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и дезэтил-амиодарон могут также ингибировать транспортные белки, такие как Р-гп и транспортёр органических катионов 2(ОСТ2). Одно исследование показало повышение концентрации креатинина на 1,1% (субстрат ОСТ2).

Данные исследований *in vivo* демонстрируют взаимодействие между амиодароном и CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и субстратами Р-гп.

Пациенты детского возраста

Не проводилось контролируемых исследований в педиатрии. В ограниченных доступных литературных данных не было отмечено различий фармакокинетических параметров в педиатрической популяции по сравнению с взрослыми.

Фармакодинамика

Антиаритмические свойства Кордарона:

- удлинение 3-й фазы потенциала сердечной активности без влияния на его высоту или скорость подъема (класс III по Vaughan Williams). Изолированное удлинение 3-й фазы потенциала активности обусловлено замедлением активности калиевых каналов, без изменений в натриевых или кальциевых каналах - эффект брадикардии в результате снижения автоматизма синусового узла. Этот эффект не снимается атропином.
- неконкурентного типа альфа- и бета-антиадренергический эффект
- замедленная синоатриальная, атриальная (предсердная) и узловая проводимость, которая тем более выражена, чем быстрее ритм.
- отсутствие изменений в желудочковой проводимости
- увеличение рефрактерных периодов и уменьшение возбудимости миокарда на атриальном, узловом и желудочковом уровнях
- замедление проводимости и удлинение рефрактерных периодов в вспомогательных атриовентрикулярных путях
- отсутствие отрицательных инотропных эффектов.

Показания к применению

- лечение тяжёлых типов аритмии в случае невозможности лечения пероральным путём:
 - аритмия предсердий с учащенным желудочковым ритмом
 - тахиаритмия при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта
 - документально подтвержденная симптоматическая и инвалидизирующая желудочковая аритмия

- кардиопульмональная реанимация в случае остановки сердца, связанной с фибрилляцией желудочков, резистентной к электроимпульсной терапии.

Способ применения и дозы

Строго в стационаре под наблюдением врача

Для внутривенного введения не следует использовать концентрации меньше, чем 2 ампулы в 500 мл 5% раствора глюкозы. Следует применять только изотонический раствор глюкозы. Не добавляйте другие препараты в готовый инфузионный раствор.

Кордарон[®] нужно вводить через центральную вену (центральный венозный доступ), за исключением кардиопульмональной реанимации в случае остановки сердца, связанной с фибрилляцией желудочков резистентной к электроимпульсной терапии. В таких случаях, если введение через центральную вену невозможно, можно воспользоваться периферическим венозным доступом.

Тяжелые аритмии, когда лечение пероральным путём не подходит, за исключением кардиопульмональной реанимации в случае остановки сердца, связанной с желудочковой фибрилляцией, резистентной к электроимпульсной терапии:

Инфузия через центральный венозный доступ

- *нагрузочная доза*: в среднем 5 мг/кг в растворе глюкозы, предпочтительно используя электрический шприц, вводить на протяжении от 20 минут до 2 часов; введение повторить 2 или 3 раза в течение 24-часового периода времени. Короткая продолжительность действия лекарственного препарата требует непрерывности инфузии.

- *поддерживающая доза*: 10-20 мг/кг/день (в среднем 600-800 мг/24 часа, может быть увеличена до 1,2 г/24 часа) в 250 мл раствора глюкозы, в течение нескольких дней.

К переходу на лечение пероральным путем (3 таблетки по 200 мг в день) приступают, начиная с первого дня инфузии. Эту дозу можно увеличить до 4 или даже 5 таблеток в день.

Кардиопульмональная реанимация в случае остановки сердца, связанной с желудочковой фибрилляцией, резистентной к электроимпульсной терапии

При приеме лекарственного препарата в этой ситуации рекомендуется использование центрального венозного катетера при его немедленной доступности; в противном случае, лекарственный препарат можно вводить через периферический венозный доступ, используя самую крупную периферическую вену с самым сильным кровотоком.

- начальная внутривенная доза - 300 мг (или 5 мг/кг), разведённая в 20 мл 5% раствора глюкозы, вводить быстро.

- добавочная доза 150 мг (или 2,5 мг/кг), введенная внутривенно, может быть использована в случае, если фибрилляция желудочков сохраняется.

- не добавляйте в шприц никаких других лекарственных средств.

Побочные действия

очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\% - < 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\% - < 1\%$), редко ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$)

Очень часто

- тошнота
- приливы крови
- заболевания щитовидной железы: при отсутствии каких-либо клинических признаков дисфункции щитовидной железы, «диссоциированный» уровень тиреоидных гормонов (повышенный Т4, нормальный или немного сниженный Т3) не должен быть причиной завершения лечения с применением данного препарата

Часто

- брадикардия
- воспалительные реакции, такие как поверхностный флебит при введении непосредственно через периферическую вену, реакции в месте введения (боль, эритема, отек, некроз, экстравазация, инфильтрация, воспаление, флебит и целлюлит)
- обычно умеренное и преходящее снижение артериального давления, случаи тяжелой гипотензии или коллапса, в частности, после передозировки или после слишком быстрого введения препарата
- гипотиреоз (снижение активности щитовидной железы), как правило, сопровождающийся такими симптомами как набор веса, чувствительность к холоду, апатия, сонливость, явное увеличение уровня тиреотропного гормона (функция щитовидной железы приходит в норму в течение 1-3 месяцев после прекращения лечения); отмена препарата не является обязательной, если лечение Кордароном необходимо, в таком случае возможно продолжение применения препарата в комбинации с заместительной терапией гормонов щитовидной железы с применением L-тироксина, используя уровень тиреотропного гормона для определения дозировки
- гипертиреоз (повышение активности щитовидной железы), как правило, сопровождающийся слабо выраженной симптоматикой: необъяснимая потеря веса, снижение антиангинальной и/или антиаритмической эффективности, психические симптомы у пожилых пациентов, тиреотоксикоз. Снижение уровня тиреотропного гормона подтвердит диагноз. Следует прекратить применение Кордарона до восстановления клинической картины в течение 3-4 недель. В тяжелых случаях возможен смертельный исход, в срочном порядке необходимо назначить соответствующее лечение. При тиреотоксикозе может быть рекомендована кортикостероидная терапия (1 мг/кг) на протяжении около 3 месяцев. Случаи гипертиреоза были зарегистрированы в периоде до нескольких месяцев после прекращения применения амиодарона.

Очень редко

- выраженная брадикардия и еще реже остановка синусового узла, в особенности у больных пожилого возраста
 - проаритмический эффект
 - острое поражение печени с высоким уровнем трансаминаз в сыворотке крови и/или желтуха (иногда со смертельным исходом); лечение Кордароном должно быть прекращено
 - умеренное, изолированное повышение уровня трансаминаз (в 1.5-3.0 раза выше нормального диапазона), приходит в норму после снижения дозировки или самопроизвольно
 - хроническое поражение печени в течение длительного лечения (перорально). Гистологические данные соответствуют данным по псевдоалкогольному гепатиту. Поскольку лабораторные и клинические признаки непостоянны (непостоянная гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови в 1,5 - 5 раз выше нормы), оправдан регулярный мониторинг функции печени. Диагноз хронического поражения печени следует рассматривать в случае, если наблюдается повышение, даже умеренное, уровня трансаминаз в крови в течение периода лечения, превышающего 6 месяцев. Клинические и лабораторные отклонения от нормы х, как правило, приходят в норму после отмены лечения. Было зарегистрировано несколько случаев необратимых изменений.
 - анафилактический шок
 - доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль мозга)
 - синдром острого респираторного дистресса, как правило, связанного с интерстициальной пневмопатией, в отдельных случаях с летальным исходом, иногда непосредственно после хирургического вмешательства (предполагается возможность взаимодействия с высокими дозами кислорода); следует рассмотреть вопрос об отмене Кордарона и целесообразности лечения кортикостероидами
 - бронхоспазм и/или апноэ в случае тяжелой дыхательной недостаточности, в частности у больных астмой
 - усиленная потливость, выпадение волос
 - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
 - приливы
- Не известно*
- отек Квинке, крапивница, лохорадка
 - боль в пояснице, боль в спине
 - желудочковая тахикардия типа «пируэт» (torsades de pointes)
 - случаи ангионевротического отека и/или аллергической сыпи
 - экзема, тяжелые, иногда со смертельным исходом, кожные реакции: эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона
 - буллезный дерматит

- синдром DRESS (лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями)
- панкреатит, острый панкреатит
- нейтропения, агранулоцитоз
- состояние спутанности сознания, заблуждения, галлюцинации
- потеря либидо
- тяжелая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, иногда со смертельным исходом

Противопоказания

- синусовая брадикардия или синоатриальная блокада у пациентов без искусственного водителя ритма
- синдром слабости синусового узла у пациентов без искусственного водителя ритма (риск остановки синусового узла)
- высокая степень нарушения атриовентрикулярной проводимости у пациентов без искусственного водителя ритма
- гипертиреоз вследствие возможного обострения, спровоцированного Кордароном
- известная повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или какому-либо из вспомогательных веществ
- циркуляторный коллапс
- сердечная недостаточность, кардиомиопатия
- тяжелая дыхательная недостаточность
- тяжёлая гипотензия
- недоношенные и доношенные новорожденные, дети младше 3-летнего возраста из-за наличия бензилового спирта
- беременность и период лактации
- комбинация с торсадогенными (способными вызывать тахикардию типа «пируэт») лекарственными препаратами (кроме антипаразитарных препаратов, нейролептиков, метадона):
 - *антиаритмические средства класса Ia* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
 - *антиаритмические средства класса III* (соталол, дофетилид, ибутилид)
 - *другие лекарственные препараты*, такие как соединения мышьяка, бепридил, цисаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, эритромицин в/в, левофлоксацин, меквитазин, мизоластин, моксифлоксацин, прусалоприд, спирамицин в/в, торемифен, винкамин в/в (см. «Лекарственные взаимодействия»)
 - теллапревир
 - кобицистат

Данные противопоказания не применимы для использования Кордарона у пациентов в целях реанимации при остановке сердца, связанной с

фибрилляцией желудочков, в случаях, когда применение дефибриллятора не остановило фибрилляцию желудочков.

Лекарственные взаимодействия

Антиаритмические препараты

Многие антиаритмические препараты оказывают подавляющий эффект на автоматизм, проводимость и сократимость миокарда. Совместное использование антиаритмических препаратов различных классов может быть полезным, но этот терапевтический подход часто оказывается проблематичным и требует ЭКГ и тщательного клинического контроля. Совместное использование антиаритмических препаратов, вызывающих двунаправленную тахикардию (тахикардию типа «пируэт») (амиодарон, дизопирамид, хинидины, соталол и т.д.), противопоказано.

Совместное использование антиаритмических агентов одного и того же класса не рекомендуется, кроме исключительных случаев, из-за более высокого риска неблагоприятных побочных эффектов на сердце.

Использование амиодарона в сочетании с лекарственными препаратами с отрицательными инотропными свойствами, вызывающими брадикардию и/или медленную атриовентрикулярную проводимость, проблематично, и требует клинического и ЭКГ мониторинга.

Лекарственные препараты, способные вызывать тахикардию типа «пируэт»

Эта серьёзная аритмия может быть вызвана многими лекарственными препаратами, независимо от того, являются ли они антиаритмическими препаратами или нет. Гипокалиемия является предрасполагающим фактором, как и брадикардия, а также врождённый или приобретённый, предшествующий синдром удлиненного интервала QT.

Такие лекарственные препараты, включают, антиаритмические средства классов Ia и III и некоторые нейролептики. Для доласетрона, эритромицина, спирамицина и винкамина это взаимодействие происходит только с внутривенными формами препарата. В целом использование двух торсадогенных лекарств, способных вызывать тахикардию типа «пируэт», одновременно противопоказано.

Однако, это не применимо по отношению к некоторым из этих агентов, которые считаются абсолютно необходимыми и, вместо противопоказания, просто не рекомендуется их применение в сочетании с другими торсадогенными лекарственными препаратами, способными вызывать тахикардию типа «пируэт». Они включают:

- метадон
- антипаразитарные лекарственные препараты (галофантрин, люмефантрин, пентамидин)
- нейролептики.

Средства, вызывающие брадикардию

Многие лекарственные средства могут вызывать брадикардию, в частности, антиаритмические средства класса Ia, бета-блокаторы, некоторые антиаритмические средства класса III, некоторые антагонисты кальция, препараты наперстянки, пилокарпин и антихолинэстеразные средства.

Эффект амиодарона на другие лекарственные препараты

Амиодарон и/или его метаболит, дезетил-амиодарон, ингибируют CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-гликопротеин и могут усилить воздействие их субстратов.

Учитывая эффект длительного действия амиодарона, эти взаимодействия могут наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения лечения.

Эффект других лекарственных препаратов на амиодарон

Ингибиторы CYP3A4 и ингибиторы CYP2C8 могут потенциально ингибировать метаболизм амиодарона, и, таким образом, увеличить воздействие.

Ингибиторы CYP3A4 (например, грейпфрутовый сок и определенные лекарственные препараты) предпочтительно не должны использоваться во время лечения амиодароном.

Противопоказанные комбинации

Лекарственные препараты, способные вызывать тахикардию типа «пируэт» (кроме антипаразитарных, нейролептиков, и метадона, см. «*Нерекомендуемые комбинации*»):

- антиаритмические средства класса Ia (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмические средства класса III (дофетилид, ибутилид, соталол)
- другие лекарственные препараты, такие как соединения мышьяка, бепридил, цисаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, эритромицин в/в, левофлоксацин, меквитазин, мизоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин в/в, торемифен, винкамин в/в.

Повышается риск желудочковых аритмий, в частности, тахикардии типа «пируэт».

Телапревир

Нарушения проводимости и автоматизма сердца с риском усиления брадикардии.

Кобицистат

Повышение риска побочных эффектов, вызванных амиодароном, из-за сниженного метаболизма.

Нерекомендуемые комбинации

Софосбувир

Только у пациентов, получающих двойную терапию даклатазвир / софосбувир или ледипазвир / софосбувир возможно развитие брадикардии, симптоматической или даже смертельной.

Если использование данных сочетаний нельзя избежать, необходимы клинический контроль и ЭКГ, особенно в течение первых нескольких недель двойной терапии.

СYP3A4 субстраты

Амиодарон является ингибитором СYP3A4 и увеличивает плазменные концентрации субстратов СYP3A4, потенциально увеличивая токсичность данных субстратов.

Циклоспорин

Повышение концентрации циклоспорина в крови, обусловленное снижением метаболизма в печени, с риском развития нефротоксических эффектов.

Должен проводиться анализ концентрации циклоспорина в крови, мониторинг функции почек и корректирование дозировки циклоспорина во время лечения Кордароном.

Инъекционный дилтиазем

Риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады сердца. Если нельзя избежать применения этой комбинации, необходимы строгое клиническое наблюдение и непрерывный мониторинг ЭКГ.

Финголимод

Потенцирование вызывающих брадикардию эффектов с возможным летальным результатом. В особенности это относится к бета-блокаторам, которые ингибируют адренергические механизмы компенсации.

Необходим контроль клинических показателей и непрерывный контроль ЭКГ в течение 24 часов после приёма первой дозы.

Инъекционный верапамил

Риск брадикардии и атриовентрикулярной блокады сердца. Если нельзя избежать применения этой комбинации, необходимы строгое клиническое наблюдение и непрерывный мониторинг ЭКГ.

Противопаразитарные средства, способные спровоцировать тахикардию типа «пируэт» (галофантрин, люмефантрин, пентамидин)

Повышенный риск желудочковых аритмий, в частности тахикардии типа «пируэт». По возможности необходимо отменить одно из двух видов лечения. Если нельзя избежать применения этой комбинации, необходимы предварительное измерение интервала QT и мониторинг ЭКГ в ходе лечения.

Нейролептики, способные спровоцировать тахикардию типа «пируэт»:

амисульприд, хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сульприд, сультоприд, тиаприд, зуклопентиксол.

Повышенный риск желудочковых аритмий, в частности тахикардии типа «пируэт».

Метадон

Повышенный риск желудочковых аритмий, в частности, тахикардии типа «пируэт».

Фторхинолоны кроме левофлоксацина и моксифлоксацина (противопоказанные комбинации):

Повышенный риск желудочковой аритмии, особенно типа «пируэт».

Стимулирующие слабительные средства

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, особенно типа «пируэт» (гипокалиемия является предрасполагающим фактором).

Перед приёмом лекарственного препарата необходима коррекция любой гипокалиемии, снять ЭКГ, провести клинический контроль вместе с контролем электролита.

Фидаксомидин

Увеличение концентрации фидоксомицина в плазме крови.

Комбинации, требующие принятия мер предосторожности при использовании

P- гликопротеиновые субстраты

Амиодарон является ингибитором P-гликопротеина (P-гп).

Комбинированное назначение с субстратами P-гп может привести к повышенному воздействию данных субстратов.

Препараты наперстянки

Подавление автоматизма (значительная брадикардия) и нарушение атриовентрикулярной проводимости.

При использовании дигоксина, его уровень в крови может увеличиваться по причине медленного выведения дигоксина из организма, требуется проведение ЭКГ и клиническое наблюдение.

При необходимости, можно контролировать уровень дигоксина в крови и корректировать дозировку дигоксина.

Дабигатран

Увеличение концентраций дабигатрана в плазме, высокий риск кровотечения.

Если дабигатран используется в послеоперационный период, следует проводить клиническое наблюдение и, при необходимости, корректировать дозировку дабигатрана; дозировка не должна превышать 150 мг/сутки.

Субстраты CYP2C9

Амиодарон увеличивает концентрацию субстратов CYP2C9 в плазме крови, таких как антагонисты витамина К и фенитоин.

Антагонисты витамина К

Повышенное действие антагониста витамина К и высокий риск кровотечения.

Следует чаще проверять международный коэффициент нормализации (INR). Дозировка агониста витамина К должна быть скорректирована в течение периода лечения амиодароном и в течение 8 дней после прекращения лечения.

Фенитоин (и с экстраполяцией, фосфенитоин)

Увеличение концентрации фенитоина в плазме с проявлением симптомов передозировки, в частности, неврологических симптомов (снижение метаболизма фенитоина в печени).

Следует проводить клиническое наблюдение и контролировать концентрацию фенитоина в плазме и, при необходимости, скорректировать дозировку фенитоина.

Субстраты CYP2D6

- Флекаинид

Амиодарон увеличивает концентрацию флекаинида в плазме посредством ингибирования цитохрома CYP2D6. Дозировку флекаинида следует скорректировать.

Субстраты CYP3A4

Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и увеличивает концентрацию субстратов данного цитохрома в плазме, что потенциально повышает токсичность данных субстратов.

Статины (симвастатин, аторвастатин, ловастатин)

Риск мышечной токсичности (например, рабдомиолиз) повышается по причине совместного назначения амиодарона, так как статины распадаются под воздействием CYP3A4. Рекомендуется применение другой статины, который не подвергается воздействию данного взаимодействия.

Другие препараты, метаболизирующиеся под воздействием CYP3A4 (лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин, триазолам)

Амиодарон является ингибитором CYP3A4 и увеличивает концентрации данных молекул в плазме, потенциально повышая риск токсичности данных веществ.

- Лидокаин

Риск повышенной концентрации лидокаина в плазме, что может привести к неврологическим и кардиологическим побочным эффектам по причине сниженного амиодароном печеночного метаболизма.

Необходимо провести клиническое наблюдение и ЭКГ и, при необходимости, наблюдение за концентрацией лидокаина в плазме. При необходимости, следует скорректировать дозировку лидокаина в течение периода лечения и после завершения применения амиодарона.

- Такролимус

Увеличение концентрации такролимуса в крови по причине ингибирования амиодароном его метаболизма.

В течение периода комбинированного лечения с применением амиодарона и после завершения лечения данным препаратом следует проводить анализ на уровень концентрации такролимуса в крови, наблюдать за почечной функцией, скорректировать дозировку такролимуса.

Бета-блокаторы (за исключением эсмолола и соталола)

Нарушения автоматизма и проводимости сердца (компенсаторные симпатические механизмы подавлены). Клинический и ЭКГ мониторинг.

Бета-блокаторы (кроме эсмолола и соталола)

Нарушения автоматизма и сердечной проводимости (подавление симпатических компенсаторных механизмов). Необходим клинический и ЭКГ мониторинг.

Бета-блокаторы при сердечной недостаточности (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол)

Нарушения автоматизма и сердечной проводимости с риском значительной брадикардии. Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в частности, тахикардии типа «пируэт». Клинический и регулярный ЭКГ мониторинг.

Эсмолол

Нарушение сократительной способности, автоматизма и проводимости (подавление компенсаторных симпатических механизмов). ЭКГ и клинический мониторинг необходимы.

Дилтиазем для перорального приема

Риск возникновения брадикардии или предсердно-желудочковой блокады сердца, особенно у пожилых пациентов. Требуется ЭКГ и клинический мониторинг.

Пероральный верапамил

Риск возникновения брадикардии или атриовентрикулярной блокады сердца, в частности у пожилых пациентов. Требуется ЭКГ и клинический мониторинг.

Некоторые макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин)

Повышенный риск желудочковой аритмии, в частности, тахикардии типа «пируэт». Следует проводить клиническое наблюдение и ЭКГ в течение комбинированного лечения с применением амиодарона.

Гипокалиемические средства: гипокалиемические диуретики (отдельно или в комбинации), амфотерицин В (в/в), глюкокортикостероиды (системный путь), тетракозактид

Повышенный риск развития желудочковой аритмии, в частности, тахикардии типа «пируэт» (гипокалиемия является предрасполагающим фактором).

Привести уровень калия в крови в норму до назначения лекарственного препарата, проводить ЭКГ и клиническое наблюдение, а также контролировать содержание электролитов.

Средства, вызывающие брадикардию

Повышенный риск желудочковой аритмии, в частности тахикардия типа «пируэт». Следует проводить клиническое наблюдение и ЭКГ.

Орлистат

Риск снижения концентрации амиодарона и его активного метаболита в плазме.

Следует проводить клиническое наблюдение, и, при необходимости, ЭКГ.

Тамсулозин

Риск неблагоприятных воздействий, вызванных тамсулозином, по причине ингибирования (замедления) печеночного метаболизма.

Следует проводить клиническое наблюдение и скорректировать дозировку тамсулозина в течение периода лечения с применением ингибитора фермента и после завершения применения, при необходимости.

Вориконазол

Повышенный риск желудочковой аритмии, в частности тахикардии типа «пируэт», так как метаболизм амиодарона может быть снижен.

Следует проводить клиническое наблюдение и ЭКГ и, при необходимости, скорректировать дозировку амиодарона.

Следует обратить внимание на следующие комбинации

Пилокарпин

Риск значительной брадикардии (общие неблагоприятные эффекты, вызванные брадикардией).

Особые указания

Предостережения, касающиеся способа введения

Инфузия через центральный венозный доступ: при тяжёлых видах аритмии, когда лечение пероральным путем не применимо, за исключением случаев кардиопульмональной реанимации при фибрилляции желудочков резистентной к электроимпульсной терапии у пациентов с остановкой сердца.

Кордарон[®], раствор для инъекций нужно вводить через центральный венозный путь, потому что введение через периферическую вену может вызывать местные реакции, такие как поверхностный флебит. Кордарон[®], раствор для инъекций нужно вводить исключительно в виде инфузии. Даже очень медленная инъекция непосредственно в вену может усилить гипотензию, сердечную недостаточность и тяжёлую дыхательную недостаточность (см. «Побочные действия»).

Кардиопульмональная реанимация при фибрилляции желудочков резистентной к электроимпульсной терапии у пациентов с остановкой сердца

- введение через периферическую вену, как правило, не рекомендуется вследствие гемодинамического риска (тяжёлая гипотензия, сосудистый коллапс); инфузию нужно вводить через центральную вену, всегда, когда это возможно

- рекомендовано применение центрального венозного катетера, если он доступен незамедлительно; в противном случае лекарственный препарат можно ввести через периферическую вену, используя самую крупную периферическую вену с максимально возможным кровотоком
- как можно скорее должен быть установлен контроль в отделении интенсивной терапии с непрерывным мониторингом артериального давления и ЭКГ
- не добавляйте в шприц никаких других лекарственных средств
- если лечение Кордароном должно быть продолжено, тогда его нужно вводить в виде инфузии через центральную вену при непрерывном мониторинге артериального давления и ЭКГ.

Расстройства сердечной деятельности

- сообщались случаи развития новой аритмии и ухудшение ранее существовавшей аритмии (см. «Побочные действия»)
- проаритмогенный эффект амиодарона может возникнуть, особенно при наличии факторов, способствующих удлинению интервал QT, таких как взаимодействие с другими лекарственными препаратами (см. «Лекарственные взаимодействия») и/или при гипокалиемии. Риск тахикардии типа «пируэт» ниже у амиодарона по сравнению с другими противоритмическими средствами у пациентов с таким же уровнем удлинения интервала QT.

Серьезные нарушения кожного покрова

Могут возникнуть угрожающие жизни или даже смертельные кожные реакции, такие как синдром Стивена-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. В случае признаков или симптомов, указывающих на такие состояния (например, развивающаяся кожная сыпь с волдырями или поражения слизистой), прием амиодарона следует немедленно прекратить.

Тяжелая брадикардия

Сообщалось о тяжелой, возможно угрожающей жизни брадикардии и серьезных нарушениях проводимости сердца у пациентов, принимающих амиодарон в сочетании с софосбувиром или другими противовирусными препаратами прямого действия (ДАА), предназначенными для лечения гепатита С, такими как даклатазвир, симепревивир или ледипазвир. Совместное применение данных препаратов с амиодароном не рекомендуется.

Если сопутствующего приема данных препаратов с амиодароном невозможно избежать, необходимо внимательно следить за состоянием пациентов с начала его приема с софосбувиром или в сочетании с другими ДАА. После начала приема софосбувира пациенты с высоким риском брадиаритмии должны быть под соответствующим, непрерывным наблюдением в течение минимум 48 часов после начала приема софосбувира. Ввиду длительного действия амиодарона необходимо вести

соответствующее наблюдение за пациентами, которые прекратили его прием в течение последних нескольких месяцев до начала лечения исключительно софосбувиром или в сочетании с другими ДАА.

Необходимо предупредить пациентов, принимающих данные лекарственные препараты для лечения гепатита С в сочетании с амиодароном, а также с или без других лекарственных средств, снижающих сердечный ритм, о симптомах брадикардии и тяжелых нарушениях проводимости сердца. Также необходимо предупредить пациентов незамедлительно обращаться к врачу в случае обнаружения таких симптомов.

Нарушения со стороны лёгких

Известно несколько случаев развития интерстициального пневмонита после внутривенного введения препарата Кордарон. Развитие одышки или сухого кашля, как сопровождающихся, так и не сопровождающихся ухудшением общего состояния, указывает на возможность лёгочной токсичности, такой как интерстициальная пневмопатия, и требует рентгенологического обследования (см. «Побочные действия»).

Кроме того, наблюдалось несколько случаев острого респираторного дистресс синдрома непосредственно после хирургической операции у больных, лечившихся амиодароном. В связи с этим, во время искусственной вентиляции лёгких рекомендуется проводить строгий мониторинг таких больных.

Нарушения со стороны печени

Тяжёлое гепатоцеллюлярное поражение, иногда летальное, может развиваться в течение 24 часов после начала лечения инъекционным амиодароном (см. «Побочные действия»). Регулярный контроль функции печени рекомендован в начале лечения и далее, регулярно на протяжении всего лечения Кордароном (см. «Побочные действия»).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 60 мг бензилового спирта в ампуле объемом 3 мл. Бензиловый спирт может вызвать токсические или анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3-летнего возраста.

При приеме лекарственных препаратов, содержащих бензиловый спирт, недоношенными и доношенными новорожденными возможно развитие синдрома фатальной асфиксии у новорождённых с летальными случаями (с признаками внезапного появления синдрома одышки, гипотонии, брадикардии и сердечно-сосудистого коллапса).

Особые меры предосторожности при использовании

- электролитные нарушения, особенно гипокалиемия: важно учитывать состояния, связанные с риском гипокалиемии, гипокалиемия может способствовать проявлению проаритмического эффекта. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения амиодарона.

- не считая экстренных ситуаций, инъекционный амиодарон следует вводить только в специализированных стационарных условиях и при непрерывном мониторинге (ЭКГ, АД).

Анестезия

Перед хирургической операцией анестезиолог должен быть проинформирован о том, что больной находится на лечении Кордароном. Длительное лечение амиодароном увеличивает риск нарушения гемодинамики, связанный с общей или местной анестезией. К нежелательным реакциям относятся, в частности, брадикардия, гипотензия, снижение сердечного выброса и нарушения проводимости сердца.

Комбинация Кордарона (см. «Лекарственные взаимодействия») с бета-блокаторами, кроме соталола (противопоказанная комбинация) и эсмолола (комбинация, требующая принятия мер предосторожности при использовании), верапамила и дилтиазема, возможна только для профилактики желудочковых аритмий, представляющих угрозу для жизни, и при проведении кардиопульмональной реанимации в случае остановки сердца, связанной с фибрилляцией желудочков, резистентной к электроимпульсной терапии.

Беременность

В результате исследований на животных не было выявлено тератогенных воздействий, таким образом, не ожидается появление пороков развития у человека. До настоящего времени, исследования на животных показали, что вещества вызывающие пороки развития у человека являются тератогенными для животных.

На данный момент отсутствуют достаточные клинические данные для оценки возможного тератогенного воздействия амиодарона при его назначении человеку в первом триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод с 14 недели от начала аменореи, не ожидается эффекта амиодарона на щитовидную железу плода, в случае его применения до этого периода.

Избыток йода при применении амиодарона после этого периода может привести к гипотериозу, что может быть видно по лабораторным анализам или даже по клиническому проявлению зоба.

Таким образом, применение данного лекарственного препарата противопоказано со второго триместра беременности.

Следует соблюдать меры предосторожности при применении растворов для инъекций с содержанием бензилового спирта во время беременности, так как бензиловый спирт проникает через плацентарный барьер.

Лактация

Амиодарон и его метаболит в сочетании с йодом выводятся в грудное молоко в более высоких концентрациях, чем в материнской плазме. В

виду риска гипотериоза у младенца при применении данного лекарственного препарата грудное вскармливание противопоказано.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Не применимо.

Передозировка

Симптомы: отсутствует какая-либо информация о передозировке внутривенного Кордарона. Имеется очень мало информации об острой передозировке пероральным Кордароном. Было зарегистрировано несколько случаев синусной брадикардии, желудочковых аритмий, в частности, тахикардии типа «пируэт» и поражение печени.

Лечение: симптоматическое. Учитывая фармакокинетический профиль препарата, рекомендуется в течение достаточно длительного времени контролировать состояние больного, в особенности его сердечную деятельность. Амиодарон и его метаболиты не поддаются диализу.

Форма выпуска и упаковка

По 3 мл раствора в ампулы из бесцветного стекла в форме бутылки с номинальным объемом 5 мл с точечной меткой для вскрытия.

По 6 ампул вкладывают в контурную ячейковую упаковку.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Раствор для инъекций предназначен для применения только в стационаре.

Производитель/Упаковщик

Санofi Винтроп Индустрия, Франция

Адрес местонахождения: 1, rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, 33565, CARBON BLANC CEDEX, France

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения
Санофи-авентис Франция, Франция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, ул. Фурманова 187Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi-aventis.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187Б

телефон: 8 (727) 244-50-96

факс: 8 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com