

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау және  
әлеуметтік даму министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
2016 жылғы “05” \_\_\_\_\_ 10 \_\_\_\_\_  
№ N004219 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық  
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

**Кордарон®**

**Саудалық атауы**  
Кордарон®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Амиодарон

**Дәрілік түрі**  
Вена ішіне енгізуге арналған 150 мг/3 мл ерітінді

**Құрамы**  
3 мл ерітіндінің құрамында  
*белсенді зат* 150 мг амиодарон гидрохлориді,  
*қосымша заттар*: бензил спирті, полисорбат 80,  
инъекцияға арналған су.

**Сипаттамасы**  
Көрінетін механикалық қосылыстарсыз бозғылт-сары түсті мөлдір  
сұйықтық.

**Фармакотерапиялық тобы**  
Жүрек ауруларын емдеуге арналған препараттар. Аритмияға қарсы I және  
III класс препараттары. Аритмияға қарсы III класс препараттары.  
Амиодарон.  
АТХ коды C01BD01

**Фармакологиялық қасиеттері**  
**Фармакокинетикасы**  
Тіндер мен рецепторлық аймақтар дәрілік затпен қанығуға жеткен уақытта  
енгізілген амиодарон мөлшері қанда тез төмендейді. Әсерлер өзінің

жоғары шегіне шамамен 15 минуттан соң жетеді және 4 сағат ішінде әлсірейді.

Әдетте, амиодарон CYP3A4 цитохромымен және CYP2C8 цитохромымен метаболизденеді. Амиодарон және оның дезэтил-амиодарон метаболиті CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 және CYP2C8 цитохромдарының ықтималды *in vitro* тежегіштері болып табылады. Амиодарон мен дезэтил-амиодарон Р-гп және органикалық катиондардың 2 тасымалдаушысы (OCT2) сияқты тасымалдаушы ақуыздарды да тежеуі мүмкін. Бір зерттеу креатинин концентрациясының 1,1% (OCT2 субстраты) ұлғаюын көрсетті.

*In vivo* зерттеулерінің деректері амиодарон мен CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 және Р-гп субстраттары арасындағы өзара әрекеттесуді көріністейді.

#### Балалар жасындағы пациенттер

Педиатрияда бақыланатын зерттеулер жүргізілмеген. Шектеулі қолжетімді әдеби деректерде педиатриялық қауымда, ересектермен салыстырғанда, фармакокинетикалық параметрлерінің айырмашылығы білінбеген.

#### **Фармакодинамикасы**

*Кордаронның аритмияға қарсы қасиеттері:*

- оның биіктігіне немесе көтерілу жылдамдығына ықпал етусіз жүрек белсенділік қуатының 3-ші фазасын ұзарту (Vaughan Williams бойынша III класс). Белсенділік қуатының 3-ші фазасының оқшау ұзаруы синустық түйін автоматизмінің төмендеуі нәтижесіндегі брадикардия әсерімен натрий немесе кальций өзекшелеріндегі өзгерістерсіз калий өзекшелері белсенділігінің баяулау себебінен болады. Бұл әсер атропинмен басылмайды.

- бәсекелес емес типтегі альфа- және бета-антиадренергиялық әсер
- ырғақ жылдамдаған сайын айқынырақ болатын баяулаған синоатриальді, атриальді (жүрекшелік) және түйінді өткізгіштік.
- қарыншалық өткізгіштікте өзгерістердің болмауы
- рефрактерлі кезеңдердің ұзаруы және миокард қозғыштығының атриальді, түйінді және қарыншалық деңгейлерде азаюы
- өткізгіштіктің баяулауы және атриоventрикулярлы қосалқы жолдарда рефрактерлі кезеңдердің ұзаруы
- теріс инотропты әсерлердің болмауы.

#### **Қолданылуы**

- ішу арқылы қабылдау жолымен емдеу мүмкін болмаған жағдайда аритмиялардың ауыр типтерін емдеуде:
  - қарыншалық ырғақ жиілеген жүрекше аритмиясы
  - Вольф-Паркинсон-Уайт синдромы кезіндегі тахиаритмия
- құжатты расталған симптоматикалық және мүгедектікке ұшырататын қарыншалық аритмия

- электроимпульстік емге төзімді қарыншалық фибрилляциямен байланысты жүрек тоқтап қалған жағдайда болатын кардиопульмональді реанимация.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

#### Дәрігердің қадағалауымен қатаң түрде стационарда

Вена ішіне енгізу үшін 500 мл 5% глюкоза ерітіндісіндегі 2 ампуладан аз концентрацияда пайдалануға болмайды. Глюкозаның изотониялық ерітіндісін ғана қолдану керек. Дайын инфузиялық ерітіндіге басқа препараттарды қоспаңыз.

Кордаронды<sup>®</sup>, электроимпульстік емге төзімді қарыншалық фибрилляциямен байланысты жүрек тоқтап қалған жағдайдағы кардиопульмональді реанимацияны қоспағанда, орталық вена (орталық венаға енгізетін жер) арқылы енгізу керек. Осындай жағдайларда, егер орталық вена арқылы енгізу мүмкін болмаса, шеткері венаға енгізетін жерді пайдалануға болады.

Ішу арқылы қабылдау емі жарампаған кездегі ауыр аритмиялар электроимпульстік емге төзімді қарыншалық фибрилляциямен байланысты жүрек тоқтап қалған жағдайдағы кардиопульмональді реанимацияны қоспағанда:

#### Орталық венаға енгізетін жер арқылы инфузия

- *жүктеме доза:* дұрысы электр шприцті пайдаланып, 20 минуттан 2 сағатқа дейінгі аралықта глюкоза ерітіндісінде, орта есеппен, 5 мг/кг енгізу керек; енгізуді 24 сағаттық уақыт кезеңі ішінде 2 немесе 3 рет қайталау. Дәрілік препараттың қысқа әсер ету ұзақтығы инфузияның үздіксіз болуын талап етеді.

- *демалуші доза:* бірнеше күн бойы 250 мл глюкоза ерітіндісінде күніне 10-20 мг/кг (орта есеппен, 600-800 мг/24 сағатты 1,2 г/24 сағатқа дейін арттыруға болады).

Ішу арқылы қабылдау еміне (күніне 200 мг 3 таблетка) инфузияның алғашқы күнінен бастап ауысады. Бұл дозаны күніне 4 немесе тіпті 5 таблеткаға дейін арттыруға болады.

*Электроимпульстік емге төзімді қарыншалық фибрилляциямен байланысты жүрек тоқтап қалған жағдайдағы кардиопульмональді реанимация*

Осы жағдайда дәрілік препаратты қабылдағанда, ол шұғыл қолжетімді болса, орталық веналық катетерді пайдалану ұсынылады; керісінше жағдайда дәрілік препаратты қан ағысы өте күшті ең ірі шеткері венаны пайдаланып, шеткері венаға енгізетін жер арқылы енгізуге болады.

- вена ішіне бастапқы доза – 20 мл 5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтылған 300 мг (немесе 5 мг/кг), тез енгізу керек.

- вена ішіне енгізілетін 150 мг (немесе 2,5 мг/кг) қосымша доза, егер қарыншалар фибрилляциясы сақталған жағдайда пайдалануға болады.

- шприцке ешқандай басқа дәрілік заттарды қоспаңыз.

## **Жағымсыз әсерлері**

өте жиі ( $\geq 10\%$ ), жиі ( $\geq 1\% - < 10\%$ ), жиі емес ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ ), сирек ( $\geq 0,01\% - < 0,1\%$ ), өте сирек ( $< 0,01\%$ )

### *Өте жиі*

- жүрек айну
- қан кернеулер
- қалқанша без аурулары: қалқанша без дисфункциясының қандай да бір клиникалық белгілері болмаса, тиреоидты гормондардың «диссоциацияланған» деңгейі (жоғары Т4, қалыпты немесе төмен Т3) осы препарат қолданылатын емді аяқтауға себеп болмауы тиіс

### *Жиі*

- брадикардия
- шеткері вена арқылы тікелей енгізу кезінде беткейлік флебит тәрізді қабыну реакциялары, енгізген жердегі реакциялар (ауыру, эритема, ісіну, некроз, экстравазация, инфильтрация, қабыну, флебит және целлюлит)
- артериялық қысымның, әдетте, орташа және өткінші төмендеуі, атап айтқанда, артық дозалаудан кейінгі немесе препаратты тым тезірек енгізуден кейінгі ауыр гипотензия және коллапс жағдайлары
- гипотиреоз (қалқанша без белсенділігінің төмендеуі), әдетте, салмақ жинау, суыққа сезімталдық, апатия, ұйқышылдық, тиреотропты гормон деңгейінің айқын артуы сияқты симптомдармен қатар жүреді (қалқанша без функциясы емдеуді тоқтатудан кейін 1-3 ай ішінде қалып шегіне жетеді); егер Кордаронмен емдеу қажет болса, препаратты тоқтату міндетті емес, ондай жағдайда дозасын белгілеу үшін тиреотропты гормон деңгейін пайдаланып, препаратты L-тироксин қолданылатын қалқанша без гормондарының орын басу емімен біріктірілімде жалғастыруға болады
- гипертиреоз (қалқанша без белсенділігінің жоғарылауы), әдетте, әлсіз білінетін симптоматикамен: түсініксіз салмақ жоғалту, жүрек қыспасына қарсы және/немесе аритмияға қарсы тиімділіктің төмендеуі, егде жастағы пациенттердегі психикалық симптомдар, тиреотоксикозбен қатар жүреді. Тиреотропты гормон деңгейінің төмендеуін диагноз растайды. Клиникалық көрініс 3-4 апта ішінде қалыпқа келгенше Кордарон қолдануды тоқтату керек. Ауыр жағдайларда өліммен аяқталуы мүмкін, шұғыл түрде тиісті ем тағайындау қажет. Тиреотоксикоз кезінде 3 айға жуық уақыт бойы кортикостероидты ем (1 мг/кг) ұсынуға болады. Гипертиреоз жағдайлары амиодарон қолдануды тоқтатудан кейін бірнеше айға дейінгі кезеңде тіркелген.

### *Өте сирек*

- айқын брадикардия және одан да сирек синустық түйіннің тоқтап қалуы, әсіресе егде жастағы науқастарда
- проаритмиялық әсер
- қан сарысуындағы трансаминазалардың жоғары деңгейімен бауырдың жедел зақымдануы және/немесе сарғаю (кейде өліммен аяқталатын); Кордаронмен емдеу тоқтатылуы тиіс

- трансаминазалар деңгейінің орташа, оқшау жоғарылауы (қалыпты диапазоннан 1.5-3.0 есе жоғары), дозаны азайтудан кейін немесе өздігінен қалып шегіне келеді

- ұзақ уақыт емделу кезінде (ішу арқылы) бауырдың созылмалы зақымдануы. Гистологиялық деректер жалған алкогольдік гепатитке қатысты деректерге сәйкес келеді. Зертханалық және клиникалық белгілері тұрақсыз болғандықтан (тұрақсыз гепатомегалия, қан сарысуында трансаминазалар деңгейінің қалып шегінен 1,5-5 есе жоғары артуы), бауыр функциясына жүйелі мониторинг өткізу ақталымды. Егер 6 айдан аса емделу кезеңінің ішінде қандағы трансаминазалар деңгейінің тіпті орташа жоғарылауы байқалған жағдайда, бауырдың созылмалы зақымдану диагнозын қарастыру керек. Клиникалық және зертханалық қалып шегінен ауытқулар, әдетте, емді тоқтатудан кейін қалып шегіне келеді. Қайтымсыз өзгерістердің бірнеше жағдайлары тіркелді.

- анафилаксиялық шок

- бас сүйек ішіндегі қатерсіз гипертензия (жалған ми ісігі)

- әдетте, интерстициальді пневмопатиямен байланысты, жекелеген жағдайларда өліммен аяқталатын, кейде хирургиялық араласудан кейін тікелей болатын жедел респираторлы дистресс синдромы (оттегінің жоғары дозаларымен өзара әрекеттесу мүмкіндігі жорамалданады); Кордаронды тоқтату мәселесін және кортикостероидтармен емдеудің мақсатқа сай болуын қарастыру керек.

- ауыр тыныс алу жеткіліксіздігі жағдайында, атап айтқанда, демікпемен науқастарда болатын бронх түйілуі және/немесе апноэ

- қатты тершендік, шаштың түсуі

- диурезге қарсы гормон секрециясының талапқа сай болмау синдромы

- ысынулар

*Белгісіз*

- Квинке ісінуі, есекжем, қызба

- белдің ауыруы, арқаның ауыруы

- «пируэт» типті қарыншалық тахикардиялар (torsades de pointes)

- ангионевроздық ісіну және/немесе аллергиялық бөртпе жағдайлары

- экзема, ауыр, кейде өліммен аяқталатын тері реакциялары: эпидермалық некролиз (Лайелл синдромы), Стивенс-Джонсон синдромы

- буллезді дерматит

- DRESS синдромы (эозинофилиямен және жүйелі көріністермен қатар жүретін дәрілік тері реакциясы)

- панкреатит, жедел панкреатит

- нейтропения, агранулоцитоз

- сананың шатасу, адасу күйі, елестеулер

- либидоның болмауы

- кейде өліммен аяқталатын ауыр тыныс алу жеткіліксіздігі, жедел тыныс алу жеткіліксіздігі

**Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- жасанды ырғақ жетекшісі жоқ пациенттердегі синустық брадикардия немесе синоатриальді блокада
- жасанды ырғақ жетекшісі жоқ пациенттердегі синустық түйіннің әлсіздік синдромы (синустық түйіннің тоқтап қалу қаупі)
- жасанды ырғақ жетекшісі жоқ пациенттердегі атриовентрикулярлы өткізгіштіктің жоғары дәрежеде бұзылуы
- Кордарон түрткі болуы мүмкін өршу салдарынан болатын гипертиреоз
- йодқа, амиодаронға немесе қосымша заттардың қандай да біріне белгілі жоғары сезімталдық
- айналымдық коллапс
- жүрек жеткіліксіздігі, кардиомиопатия
- ауыр тыныс алу жеткіліксіздігі
- ауыр гипотензия
- бензил спиртінің болуына орай, шала туған және мерзіміне жетіп туған нәрестелерге, 3 жасқа толмаған балаларға
- жүктілік және лактация кезеңі
- торсадогенді («пируэт» типті тахикардияны тудыруға қабілетті) дәрілік препараттармен (паразитке қарсы препараттардан, нейролептиктерден, метадоннан басқа) біріктіру:
  - *аритмияға қарсы I а класс дәрілері* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
  - *аритмияға қарсы III класс дәрілері* (соталол, дофетилид, ибутилид)
  - *басқа да дәрілік препараттар*, мышьяк қосылыстары, бепридил, цисаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, в/і доласетрон, домперидон, дронедазон, в/і эритромицин, левофлоксацин, меквитазин, мизоластин, моксифлоксацин, прусалоприд, в/і спирамицин, торемифен, в/і винкамин («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз)
    - теллапревир
    - кобицистат

Аталған қарсы көрсетілімдер дефибриллятор қолдану қарыншалар фибрилляциясын тоқтатпаған жағдайларда қарыншалар фибрилляциясымен байланысты жүрек тоқтап қалғанда реанимация мақсатында Кордаронды пациенттерде пайдалануға қатысты емес.

## **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

### **Аритмияға қарсы препараттар**

Көптеген аритмияға қарсы препараттар миокард автоматизмін, өткізгіштігін және жиырылуын бәсеңдету әсерін көрсетеді. Әртүрлі класты аритмияға қарсы препараттарды бірге пайдалану пайдалы болуы мүмкін, бірақ бұл емдік тәсіл жиі қиындық тудырады және ЭКГ мен мұқият клиникалық бақылауды талап етеді. Екі бағытты тахикардияны («пируэт» типті тахикардия) туындататын аритмияға қарсы препараттарды (амиодарон, дизопирамид, хинидиндер, соталол және т.б.) бірге пайдалану қарсы көрсетілімді.

Жүрекке жайсыз жағымсыз әсерлерінің жоғарырақ қаупіне орай, айрықша жағдайлардан тыс, бір ғана кластың аритмияға қарсы агенттерін бірге пайдалану ұсынылмайды.

Брадикардияны және/немесе баяу атриовентрикулярлы өткізгіштікті туындататын теріс инотропты қасиеттері бар дәрілік препараттармен біріктірілген амиодаронды пайдалану қиындық тудырады және клиникалық және ЭКГ мониторинг өткізуді талап етеді.

*Пируэт типті тахикардияны тудыруға қабілетті дәрілік препараттар*

Бұл күрделі аритмияны, олар аритмияға қарсы препараттар ма немесе жоқ па, оған қарамастан, көптеген дәрілік препараттар тудыруы мүмкін. Гипокалиемиа, брадикардия сияқты, сондай-ақ туа біткен немесе жүре пайда болған, осының алдындағы QT аралығы ұзаруының синдромы сияқты бейімдеуші фактор болып табылады.

Осындай дәрілік препараттарға аритмияға қарсы I а және III класс дәрілері және кейбір нейролептиктер жатады. Доласетрон, эритромицин, спирамицин және винкамин үшін бұл өзара әрекеттесу препараттың вена ішіне арналған түрлерімен ғана жүреді. Жалпы, «пируэт» типті тахикардияны бір мезгілде тудыруға қабілетті екі торсадогенді дәріні пайдалану қарсы көрсетілімді.

Алайда, бұл абсолютті қажетті болып саналатын осы агенттердің кейбіріне қатысты қолданылмайды, ал қарсы көрсетілімдердің орнына, жай ғана оларды «пируэт» типті тахикардияны тудыруға қабілетті басқа торсадогенді дәрілік препараттармен қолдану ұсынылмайды. Оларға:

- метадон
- паразитке қарсы дәрілік препараттар (галофантрин, люмефантрин, пентамидин)
- нейролептиктер жатады.

*Брадикардияны тудыратын дәрілер*

Көптеген дәрілік заттар, атап айтқанда, аритмияға қарсы I а класс дәрілері, бета-блокаторлар, аритмияға қарсы кейбір III класс дәрілері, кейбір кальций антагонистері, оймақгүл препараттары, пилокарпин және холинэстеразаға қарсы дәрілер брадикардияны тудыруы мүмкін.

*Амиодаронның басқа дәрілік препараттарға әсері*

Амиодарон және/немесе оның метаболиті, дезетил-амиодарон СҮР1А1, СҮР1А2, СҮР3А4, СҮР2С9, СҮР2D6 және Р-гликопротеинді тежейді және олардың субстраттарының әсерін күшейте алады.

Амиодаронның ұзақ әсер ету тиімділігін ескерсе, бұл өзара әрекеттесуді емді тоқтатудан кейін бірнеше ай ішінде байқауға болады.

*Басқа дәрілік препараттардың амиодаронға әсері*

СҮР3А4 тежегіштері және СҮР2С8 тежегіштері амиодарон метаболизмін ықтималды тежеп, осылайша, әсерін ұзарта алады.

СҮРЗА4 тежегіштері (мысалы, грейпфрут шырыны және белгілі бір дәрілік препараттар), дұрысы, амиодаронмен емделу кезінде пайдаланылмауы тиіс.

#### Қарсы көрсетілімді біріктірілімдер

«Пируэт» типті тахикардияны тудыруға қабілетті дәрілік препараттар (паразитке қарсы дәрілерден, нейрорептиктиктерден және метадоннан басқа, «Ұсынылмайтын біріктірілімдерін» қараңыз):

- аритмияға қарсы І а класс дәрілері (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)

- аритмияға қарсы ІІІ класс дәрілері (дофетилид, ибутилид, соталол)

- мышьяк қосылыстары, бепридил, цисаприд, циталопрам, эсциталопрам, дифеманил, в/і доласетрон, домперидон, дронедазон, в/і эритромицин, левофлоксацин, меквитазин, мизоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, в/і спирамицин, торемифен, в/і винкамин сияқты басқа дәрілік препараттар.

*Қарыншалық аритмиялар, атап айтқанда, «пируэт» типті тахикардия қаупі артады.*

#### *Теллапревир*

Брадикардияның күшею қаупімен жүрек өткізгіштігі мен автоматизмінің бұзылуы.

#### *Кобицистат*

Метаболизмнің төмендігіне орай, амиодарон туындататын жағымсыз әсерлер қаупінің артуы.

#### Ұсынылмайтын біріктірілімдер

#### *Софосбувир*

Тек даклатазвир/софосбувир немесе ледипазвир/софосбувирмен қосарлы ем алатын пациенттерде симптоматикалық немесе тіпті өлімге ұшырататын брадикардия дамуы мүмкін.

Егер осы біріктірілімдерді пайдаланбауға болмаса, әсіресе, қосарлы емнің алғашқы бірнеше апталарында клиникалық бақылау және ЭКГ қажет.

#### *СҮРЗА4 субстраты*

Амиодарон СҮРЗА4 тежегіші болып табылады және СҮРЗА4 субстраттарының плазмалық концентрацияларын жоғарылатып, осы субстраттар уыттылығын ықтималды арттырады.

#### *Циклоспорин*

Нефроуыттылық әсерлерінің даму қаупімен бауырдағы метаболизм төмендеуінен болатын қандағы циклоспорин концентрациясының жоғарылауы.

Кордаронмен емделу кезінде қандағы циклоспорин концентрациясына талдау, бүйрек функциясына мониторинг және циклоспорин дозасына түзету жүргізілуі тиіс.

#### *Инъекциялық дилтиазем*



Брадикардия және жүректің атриовентрикулярлы бөгелісі қаупі. Егер осы біріктірілімді қолданбауға болмаса, қатаң клиникалық бақылау және үздіксіз ЭКГ мониторинг қажет.

#### *Финголимод*

Нәтижесінде өлімге ұшыратуы мүмкін брадикардияны туындататын әсерлердің күшеюі. Бұл, әсіресе, компенсацияның адренергиялық механизмдерін тежейтін бета-блокаторларға қатысты.

Бірінші дозаны қабылдаудан кейін 24 сағат ішінде клиникалық көрсеткіштерді бақылау және үздіксіз ЭКГ бақылауы қажет.

#### *Инъекциялық верапамил*

Брадикардия және жүректің атриовентрикулярлы бөгелісі қаупі. Егер осы біріктірілімді қолданбауға болмаса, қатаң клиникалық бақылау және үздіксіз ЭКГ мониторинг қажет.

*«Пируэт» типті тахикардияны туындатуға қабілетті паразитке қарсы дәрілер (галофантрин, люмефантрин, пентамидин)*

Қарыншалық аритмиялардың, атап айтқанда, «пируэт» типті тахикардияның жоғары қаупі. Мүмкіндігінше, емдеудің екі түрінің біреуін тоқтату қажет. Егер осы біріктірілімді қолданбауға болмаса, QT аралығын алдын ала өлшеу және емдеу барысында ЭКГ мониторинг өткізу қажет.

*«Пируэт» типті тахикардияны туындатуға қабілетті нейролептиктер:*

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

Қарыншалық аритмиялардың, атап айтқанда, «пируэт» типті тахикардияның жоғары қаупі.

#### *Метадон*

Қарыншалық аритмиялардың, атап айтқанда, «пируэт» типті тахикардияның жоғары қаупі.

*Фторхинолондар, левофлоксацин мен моксифлоксациннен басқа (қарсы көрсетілімді біріктірілімдер):*

Әсіресе, «пируэт» типті қарыншалық аритмияның жоғары қаупі.

#### *Көтермелеуші іш жүргізетін дәрілер*

Әсіресе, «пируэт» типті қарыншалық аритмияның жоғары даму қаупі (гипокалиемия бейімдеуші фактор болып табылады).

Дәрілік препаратты қабылдар алдында кез келген гипокалиемияны түзету, ЭКГ түсіру және электролитті тексерумен бірге клиникалық бақылау жүргізу қажет.

#### *Фидаксомицин*

Қан плазмасында фидоксомицин концентрациясының жоғарылауы.

*Пайдалану кезінде алдын ала сақтану шараларын қабылдауды талап ететін біріктірілімдер*

#### *Р- гликопротеин субстраттары*

Амиодарон – Р-гликопротеин (Р-гп) тежегіші. Р-гп субстраттарымен біріктіріп тағайындау осы субстраттардың жоғары әсеріне әкелуі мүмкін.

#### *Оймақгүл препараттары*

Автоматизмнің бәсеңдеуі (елеулі брадикардия) және атриовентрикулярлы өткізгіштіктің бұзылуы.

Дигоксин пайдаланылғанда, дигоксиннің организмнен баяу шығарылуы себепті оның қандағы деңгейі артуы мүмкін, ЭКГ жасау және клиникалық бақылау талап етіледі.

Қажет болса, қандағы дигоксин деңгейін бақылап отыруға және дигоксин дозасын түзетуге болады.

#### *Дабигатран*

Плазмада дабигатран концентрациясының жоғарылауы, қан кетудің жоғары қаупі.

Егер дабигатран операциядан кейінгі кезеңде пайдаланылса, клиникалық бақылау жүргізу, қажет болса, дабигатран дозасын түзету керек; дозалануы 150 мг/тәуліктен аспауы тиіс.

#### *CYP2C9 субстраттары*

Амиодарон қан плазмасында К дәрумені антагонистері мен фенитоин сияқты CYP2C9 субстраттары концентрациясын арттырады.

#### *К дәрумені антагонистері*

К дәрумені антагонисінің жоғары әсері және жоғары қан кету қаупі.

Халықаралық қалыптастыру коэффициентін (INR) жиірек тексеру керек. К дәрумені антагонисін дозалау амиодаронмен емделу кезеңінде және емді тоқтатудан кейін 8 күн ішінде түзетілуі тиіс.

#### *Фенитоин (және экстраполяциямен, фосфенитоин)*

Артық дозалану симптомдарының, атап айтқанда, неврологиялық симптомдардың көрініс беруімен плазмада фенитоин концентрациясының жоғарылауы (бауырда фенитоин метаболизмінің төмендеуі).

Клиникалық бақылау жүргізу және плазмадағы фенитоин концентрациясын бақылап отыру және, қажет болса, фенитоин дозасын түзету керек.

#### *CYP2D6 субстраттары*

##### • Флекаинид

Амиодарон CYP2D6 цитохромын тежеу арқылы плазмада флекаинид концентрациясын арттырады. Флекаинид дозасын түзету керек.

#### *CYP3A4 субстраттары*

Амиодарон CYP3A4 тежегіші болып табылады және плазмада осы цитохром субстраттарының концентрациясын жоғарылатады, бұл аталған субстраттар уыттылығын ықтималды арттырады.

#### *Статиндер (симвастатин, аторвастатин, ловастатин)*

Бұлшықеттік уыттану қаупі (мысалы, рабдомиолиз) амиодаронды бірге тағайындау себебінен артады, өйткені статиндер CYP3A4 әсер етуімен ыдырайды. Осы өзара әрекеттесу әсеріне ұшырамайтын басқа статин қолдану ұсынылады.

*CYP3A4 әсерімен метаболизденетін басқа препараттар (лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин, триазолам)*

Амиодарон СУРЗА4 тежегіші болып табылады және плазмада осы молекулалар концентрациясын жоғарылатып, аталған заттардың уыттылық қаупін ықтималды арттырады.

- Лидокаин

Амиодарон төмендеткен бауырдағы метаболизм себебінен неврологиялық және кардиологиялық жағымсыз әсерлерге әкелуі мүмкін плазмада лидокаин концентрациясының жоғарылау қаупі.

Клиникалық бақылау және ЭКГ жасау, қажет болса, плазмада лидокаин концентрациясын қадағалау керек. Қажет болғанда, амиодаронмен емделу кезеңінде және оны қолдану аяқталған соң лидокаин дозасын түзету керек.

- Такролимус

Амиодаронның оның метаболизмін тежеуі себепті қанда такролимус концентрациясының жоғарылауы. Амиодарон қолданумен біріктірілген ем кезеңінің ішінде және осы препаратпен емдеу аяқталған соң қандағы такролимус концентрациясының деңгейіне талдау жасап, бүйрек функциясын бақылау, такролимус дозасын түзету керек.

*Бета-блокаторлар (эсмолол мен соталолды қоспағанда)*

Жүрек автоматизмі мен өткізгіштігінің бұзылуы (симпатикалық компенсаторлық механизмдердің бәсеңдеуі). Клиникалық және ЭКГ мониторинг қажет.

*Жүрек жеткіліксіздігі кезіндегі бета-блокаторлар (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол)*

Елеулі брадикардия қаупімен автоматизмнің және жүрек өткізгіштігінің бұзылуы. Қарыншалық аритмияның, атап айтқанда, «пируэт» типті тахикардияның жоғары қаупі. Клиникалық және жүйелі ЭКГ мониторинг.

*Эсмолол*

Жиырылу қабілетінің, автоматизм мен өткізгіштіктің бұзылуы (симпатикалық компенсаторлық механизмдердің бәсеңдеуі). ЭКГ және клиникалық мониторинг қажет.

*Ишу арқылы қабылданатын дилтиазем*

Брадикардияның немесе жүрекше-қарыншалық бөгелістің, әсіресе, егде жастағы пациенттерде туындау қаупі. ЭКГ және клиникалық мониторинг талап етіледі.

*Ишуге арналған верапамил*

Брадикардияның немесе жүректің атриовентрикулярлы бөгелісінің, әсіресе, егде жастағы пациенттерде туындау қаупі. ЭКГ және клиникалық мониторинг талап етіледі.

*Кейбір макролидтер (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин)*

Қарыншалық аритмияның, атап айтқанда, «пируэт» типті тахикардияның жоғары қаупі. Амиодарон қолданумен біріктірілген ем кезінде клиникалық бақылау және ЭКГ жасау керек.

*Гипокалиемиялық дәрілер:* гипокалиемиялық диуретиктер (бөлек немесе біріктірілімде), амфотерицин В (в/і), глюкокортикостероидтар (жүйелі жолы), тетракозактид.

Қарыншалық аритмияның, атап айтқанда, «пируэт» типті тахикардияның жоғары даму қаупі (гипокалиемия бейімдеуші фактор болып табылады). Дәрілік препарат тағайындалғанша қандағы калий деңгейін қалып шегіне әкелу, ЭКГ жасау және клиникалық бақылау, сонымен бірге электролиттер мөлшерін бақылап отыру.

*Брадикардияны тудыратын дәрілер*

Қарыншалық аритмияның, атап айтқанда, «пируэт» типті тахикардияның жоғары қаупі. Клиникалық бақылау және ЭКГ жасау керек.

*Орлистат*

Плазмада амиодарон мен оның белсенді метаболиті концентрациясының төмендеу қаупі.

Клиникалық бақылау және, қажет болса, ЭКГ жасау керек.

*Тамсулозин*

Бауыр метаболизмінің тежелуі (баяулауы) себепті тамсулозин туғызған қолайсыз әсерлер қаупі.

Фермент тежегіші қолданылған емделу кезеңінің ішінде және, қажет болса, қолдану аяқталған соң клиникалық бақылау жүргізіп, тамсулозин дозасын түзету керек.

*Вориконазол*

Амиодарон метаболизмінің төмендеуі мүмкін екендіктен, қарыншалық аритмияның, атап айтқанда, «пируэт» типті тахикардияның жоғары қаупі.

Клиникалық бақылау және ЭКГ жасау, ал қажет болса, амиодарон дозасын түзету керек.

*Келесі біріктірілімдерге көңіл бөлу керек*

*Пилокарпин*

Елеулі брадикардия қаупі (брадикардия туындататын жалпы қолайсыз әсерлер).

## **Айрықша нұсқаулар**

*Енгізу тәсіліне қатысты сақтандырулар*

*Орталық венаға енгізетін жер арқылы инфузия:* жүрегі тоқтап қалған пациенттерде электроимпульстік емге төзімді қарыншалар фибрилляциясы кезіндегі кардиопульмональді реанимация жағдайларын қоспағанда, ішу арқылы қабылдау емін қолдануға келмейтін аритмияның ауыр түрлерінде.

Кордарон<sup>®</sup>, инъекцияға арналған ерітіндісін орталық вена жолы арқылы енгізу керек, өйткені шеткері вена арқылы енгізу беткейлік флебит сияқты жергілікті реакцияларды тудыруы мүмкін. Кордарон<sup>®</sup>, инъекцияға арналған ерітіндісін тек қана инфузия түрінде енгізу керек. Венаға тікелей жасалатын тіпті өте баяу инъекция гипотензияны, жүрек жеткіліксіздігін және ауыр тыныс алу жеткіліксіздігін күшейтуі мүмкін («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

*Жүрегі тоқтап қалған пациенттерде электроимпульстік емге төзімді қарыншалар фибрилляциясы кезіндегі кардиопульмональді реанимация*

- шеткері вена арқылы енгізу, әдетте, гемодинамикалық қауіп (ауыр гипотензия, тамыр коллапсы) салдарынан ұсынылмайды; инфузияны мүмкін болған кезде үнемі орталық вена арқылы енгізу керек
- егер ол дереу қолжетімді болса, орталық веналық катетерді қолдану ұсынылады, керісінше жағдайда дәрілік препаратты қан ағысы барынша еркін ең ірі шеткері венаны пайдаланып, шеткері вена арқылы енгізуге болады
- үзіліссіз артериялық қысым мен ЭКГ мониторингімен қарқынды ем бөлімінде мүмкіндігінше тезірек бақылау орнатылуы тиіс
- шприцке ешқандай басқа дәрілік затты қоспаңыз
- егер Кордаронмен емдеу жалғасуға тиісті болса, үзіліссіз артериялық қысым және ЭКГ мониторингімен оны орталық вена арқылы инфузия түрінде енгізу керек.

#### *Жүрек қызметінің бұзылыстары*

- жаңа аритмияның даму жағдайлары және бұрыннан бар аритмияның нашарлауы хабарланған («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).
- амиодаронның проаритмогенді әсері, әсіресе, басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесу сияқты QT аралығын ұзартуға қабілетті факторлар болғанда («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз) және/немесе гипокалиемия кезінде туындауы мүмкін. QT аралығын ұзартуының осындай деңгейіндегі пациенттерде «пируэт» типті тахикардия қауіпі, аритмияға қарсы басқа дәрілермен салыстырғанда, амиодаронда төмен.

#### *Тері жабынының күрделі бұзылулары*

Стивен-Джонсон синдромы немесе уытты эпидермалық некролиз сияқты өмірге қатерлі немесе тіпті өлімге ұшырататын тері реакциялары туындауы мүмкін. Осындай жай-күйлерді көрсететін белгілер немесе симптомдар жағдайында (мысалы, күлдіреуіктер немесе шырышты қабық зақымдануларымен дамидын тері бөртпесі) амиодарон қабылдауды дереу тоқтату керек.

#### *Ауыр брадикардия*

Амиодаронды софосбувирмен немесе даклатазвир, симепревир немесе ледипазвир сияқты С гепатитін емдеуге арналған басқа да вирусқа қарсы тікелей әсер ететін препараттармен (DAA) біріктіріп қабылдайтын пациенттерде өмірге қатерлі болуы мүмкін ауыр брадикардия және жүрек өткізгіштігінің күрделі бұзылулары хабарланды. Осы препараттарды амиодаронмен бірге қолдану ұсынылмайды.

Егер аталған препараттарды амиодаронмен қолданбау мүмкін болмаса оны басқа DAA немесе софосбувирмен біріктіріп қабылдаудан бастап, пациенттердің жай-күйін мұқият қадағалау қажет. Софосбувир қабылдау басталған соң брадиаритмия қауіпі жоғары пациенттер софосбувир қабылдаудың басталуынан кейін кем дегенде 48 сағат бойы тиісінше үздіксіз қадағалауда болуы тиіс. Амиодарон ұзақ әсер ететіндіктен, тек қана софосбувирмен немесе басқа DAA-мен біріктірілімде емдеу

басталғанша соңғы бірнеше айдың ішінде оны қабылдауды тоқтатқан пациенттерге тиісті бақылау жүргізу қажет.

С гепатитін емдеу үшін аталған дәрілік препараттарды амиодаронмен біріктірілімде, сондай-ақ жүрек ырғағын төмендететін басқа дәрілік заттармен немесе оларсыз қабылдайтын пациенттерді брадикардия симптомдары мен жүрек өткізгіштігінің ауыр бұзылуларынан сақтандыру керек. Осындай симптомдар білінген жағдайда пациенттерге кідіріссіз дәрігерге қаралу керегін ескерту қажет.

#### *Өкпе тарапынан бұзылулар*

Кордарон препаратын вена ішіне енгізуден кейін интерстициальді пневмонит дамыған бірнеше жағдайлар белгілі. Жалпы жағдайдың нашарлауымен қатар жүретін де, қатар жүрмейтін де енгізудің немесе құрғақ жөтелдің дамуы интерстициальді пневмопатия сияқты өкпе уыттануының болуы мүмкін екенін көрсетеді және рентгенологиялық тексеруді талап етеді («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

Бұдан бөлек, амиодаронмен емделген науқастарда хирургиялық операциядан кейін бірден жедел респираторлық дистресс синдромының бірнеше жағдайлары байқалған. Осыған орай, өкпені жасанды желдету кезінде ондай науқастарға қатаң мониторинг өткізу ұсынылады.

#### *Бауыр тарапынан бұзылулар*

Ауыр, кейде өлімге соқтыратын гепатоцеллюлярлы зақымдану инъекциялық амиодаронмен емдеу басталған соң 24 сағат ішінде дамуы мүмкін («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз). Емдеудің басында және әріқарай Кордаронмен емделудің бүкіл кезеңі бойына ұдайы бауыр функциясын жүйелі бақылау ұсынылады («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

#### *Қосымша заттар*

Осы дәрілік препараттың құрамында көлемі 3 мл ампулада 60 мг бензил спирті болады. Бензил спирті сәбилерде және 3 жасқа дейінгі балаларда уытты немесе анафилактиды реакциялар туғызуы мүмкін.

Шала туған және мерзіміне жетіп туған нәрестелер құрамында бензил спирті бар дәрілік препараттар қабылдағанда жаңа туған нәрестелерде өлім жағдайларымен (енгігу синдромының, гипотония, брадикардия және жүрек-қантамырлық коллапстың кенеттен біліну белгілерімен) фатальді асфиксия синдромы дамуы мүмкін.

#### *Пайдалану кезіндегі ерекше сақтану шаралары*

- электролиттік бұзылулар, әсіресе, гипокалиемия: гипокалиемия қаупімен байланысты жай-күйлерді ескеру маңызды, олар проаритмиялық әсердің көрініс беруіне ықпал етуі мүмкін. Гипокалиемия амиодарон қолдану басталғанша түзетілуі тиіс.

- шұғыл оқиғаларды есептемегенде, инъекциялық амиодаронды мамандандырылған стационарлық жағдайларда ғана және үзіліссіз мониторинг (ЭКГ, АҚ) кезінде енгізу керек.

#### *Анестезия*

Хирургиялық операция алдында анестезиолог науқастың Кордаронмен емделіп жүргенінен хабардар болуы тиіс.

Амиодаронмен ұзақ уақыт емдеу жалпы немесе жергілікті анестезиямен байланысты гемодинамиканың бұзылу қаупін арттырады. Жағымсыз реакцияларға, атап айтқанда, брадикардия, гипотензия, жүрек лықсуының төмендеуі және жүрек өткізгіштігінің бұзылуы жатады.

Кордаронды, соталолдан (қарсы көрсетілімді біріктірілім) және эсмололдан (пайдаланғанда сақтық шараларын қабылдауды талап ететін біріктірілім), верапамилден және дилтиаземнен басқа, бета-блокаторлармен тек өмірге қатер төндіретін қарыншалық аритмиялар профилактикасында және электроимпульстік емге төзімді қарыншалар фибрилляциясымен байланысты жүрек тоқтап қалған жағдайдағы кардиопульмональді реанимация жасау кезінде ғана біріктіруге болады («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз).

#### *Жүктілік*

Жануарларға жүргізілген зерттеулер нәтижесінде тератогенді әсерлері анықталмаған, осылайша, адамда даму ақауларының білінуі күтілмейді. Қазіргі уақытқа дейін жануарлардағы зерттеулер адамда даму ақауларын тудыратын заттардың жануарлар үшін тератогенді екенін көрсетті.

Бүгінгі таңда амиодаронның ол адамға жүктіліктің бірінші триместрінде тағайындалған кезде болуы мүмкін тератогенді әсерін бағалауға жеткілікті клиникалық деректер жоқ.

Шарананың қалқанша безі аменореяның басталуынан 14 аптадан йодты байланыстыра бастайтындықтан, ол осы кезеңге дейін қолданылған жағдайда шарананың қалқанша безіне амиодаронның әсер етуі күтілмейді.

Осы кезеңнен кейін амиодарон қолдану кезінде йодтың артық мөлшері гипотериозға әкелуі мүмкін, оны зертханалық талдаулар бойынша немесе тіпті зобтың клиникалық көрінісі бойынша көруге болады.

Осылайша, аталған дәрілік препаратты жүктіліктің екінші триместрінде қолдану қарсы көрсетілімді.

Бензил спирті плацентарлық бөгет арқылы өтетіндіктен, жүктілік кезінде құрамында бензил спирті бар инъекцияға арналған ерітінділерді қолдану кезінде алдын ала сақтану шараларын қадағалау керек.

#### *Лактация*

Амиодарон және оның метаболиті йодпен біріктірілімде ана плазмасындағы едәуір жоғары концентрацияларда емшек сүтіне шығарылады. Сәбидегі гипотериоз қаупіне орай, осы дәрілік препаратты қолдану кезінде емшекпен қоректендіру қарсы көрсетілімді.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Қатысы жоқ.

#### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* Кордаронның вена ішіне артық дозалануы жөнінде қандай да бір ақпарат жоқ. Ішуге арналған Кордаронмен жедел артық дозалану туралы ақпарат өте аз. Синустық брадикардияның, қарыншалық

аритмиялардың, атап айтқанда, «пируэт» типті тахикардияның және бауыр зақымдануының бірнеше жағдайлары тіркелген.

*Емі:* симптоматикалық. Препараттың фармакокинетикалық бейінін ескеріп, науқастың жағдайын, әсіресе, оның жүрек қызметін барынша ұзақ уақыт бақылауға кеңес беріледі. Амiodарон және оның метаболиттері диализге берілмейді.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Ашуға арналған нүктелі белгісі бар, сыйымды көлемі 5 мл бөтелке түріндегі түссіз шыны ампулаларда 3 мл ерітіндіден.

Пішінді ұяшықты қаптамаға 6 ампуладан салады.

Пішінді ұяшықты 1 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

### **Сақтау шарттары**

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25<sup>0</sup>С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

Инъекцияға арналған ерітінді тек стационарда қолдануға арналған.

### **Өндіруші /Қаптаушы**

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

*Орналасқан мекенжайы:* 1, rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, 33565, CARBON BLANC CEDEX, France

### **Тіркеу куәлігі иесінің атауы және елі**

Санофи-авентис Франция, Франция

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын ұйымның мекенжайы***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Фурманов к-сі 187Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail: [quality.info@sanofi-aventis.com](mailto:quality.info@sanofi-aventis.com)



***Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):***

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Фурманов к-сі 187Б

телефон: 8 (727) 244-50-96

факс: 8 (727) 258-25-96

e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)