

ИНСТРУКЦИЯ

(для пациентов)

по медицинскому применению препарата

КОРДАРОН® / CORDARONE

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от «17» 10 2018 г. № 10/18

КЛС № 10 от «13» 10 2018 г.

Внимательно прочитайте этот листок-вкладыш, прежде чем начать приём препарата. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом.

Этот препарат предназначен для Вас. Не следует передавать его другим людям. Это может нанести вред их здоровью, даже если симптомы их заболевания схожи с теми, которые наблюдаются у Вас.

Сохраняйте этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться прочитать его ещё раз.

Торговое название препарата: Кордарон® / Cordarone®.

Международное непатентованное название: амиодарон / amiodarone.

Форма выпуска: таблетки.

Состав

В 1 таблетке содержится:

Активное вещество:

Амиодарона гидрохлорид 200 мг

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат 71,0 мг

Крахмал кукурузный 66,0 мг

Поливидон К90F (Е1201) 6,0 мг

Кремния диоксид безводный коллоидный (Е551) 2,4 мг

Магния стеарат (Е470) 4,6 мг

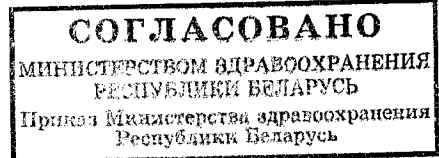
Общая характеристика: круглые таблетки от белого до желтовато-белого цвета с делительной риской и гравировкой: символ в виде сердца и «200» на одной из сторон.

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения заболеваний сердца. Антиаритмические средства, класс III.

Код АТХ: C01BD01.

Фармакодинамика**Антиаритмические свойства:**

- Удлиняет 3-ю фазу потенциала действия клеток сердца (кардиомиоцитов), что выражается в основном в снижении калиевых токов (III класс по классификации Vaughan Williams);
- Уменьшает автоматизм синусового узла до брадикардии, не отвечающей на воздействие атропином.
- Неконкурентная блокада альфа- и бета- адренергических рецепторов.
- Замедляет проводимость в синоатриальном узле, предсердиях и атриовентрикулярном (АВ) узле, что более выражено при ускоренном ритме.
- Не изменяет внутрижелудочковую проводимость.
- Увеличивает рефрактерный период и уменьшает возбудимость миокарда на предсердном, АВ-узловом и желудочковом уровнях.
- Замедляет проводимость и удлиняет рефрактерный период дополнительных предсердно-желудочковых путей.



Противоишемические свойства

Умеренно снижает периферическое сопротивление сосудов и уменьшает частоту сердечных сокращений, что приводит к снижению потребления кислорода.

Проявляет альфа- и бета-адренергический антагонизм по неконкурентному механизму.

Увеличивает коронарный кровоток вследствие прямого эффекта на гладкую мускулатуру миокардиальных артерий.

Поддерживает сердечный выброс за счет снижения давления в аорте и периферического сопротивления сосудов. Амиодарон не обладает значимым отрицательным инотропным действием.

Дети

Контролируемые педиатрические исследования не проводились.

В опубликованных исследованиях безопасность амиодарона оценена у 1118 педиатрических пациентов с различными аритмиями. В педиатрических клинических исследованиях использовались следующие дозы:

Пероральный прием

- Нагрузочная доза: 10 – 20 мг/кг/сут. в течение 7 – 10 дней (или 500 мг/м²/сут. в расчете на квадратный метр поверхности тела)

- Поддерживающая доза: минимальная эффективная доза; в зависимости от индивидуального отклика, она может варьироваться от 5 до 10 мг/кг/сут. (или 250 мг/м²/сут. в расчете на квадратный метр поверхности тела).

Фармакокинетика

Всасывание

Всасывание амиодарона протекает медленно и переменно, препарат обладает высокой аффинностью к тканям.

Распределение

Объем распределения очень большой, однако варьируется индивидуально, поскольку амиодарон активно накапливается в тканях (в жировой ткани, печени, легких, селезенке).

Биотрансформация

Амиодарон метаболизируется главным образом CYP3A4, а также CYP2C8.

Амиодарон и его метаболит, дезэтиламиодарон, обладают способностью *in vitro* ингибировать CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и 2C8. Амиодарон и дезэтиламиодарон также обладают способностью ингибировать некоторые транспортные системы, например, Р-гликопротеин и переносчик органических катионов (ОСТ2). (В одном исследовании отмечалось увеличение концентрации креатинина (субстрат ОСТ 2) на 1,1 %) Данные исследований *in vitro* содержат информацию о взаимодействиях с субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и Р-гликопротеина.

Биодоступность после приема внутрь составляет от 30 % до 80 % (в среднем 50 %). Максимальная концентрация в плазме после приема однократной дозы наблюдается через 3 - 7 часов. Терапевтический эффект развивается в среднем в течение одной недели (от нескольких дней до двух недель).

Выведение

Амиодарон обладает длительным периодом полувыведения, который варьируется индивидуально (от 20 до 100 дней). В течение первых нескольких дней лечения амиодарон накапливается в большинстве тканей организма, особенно в жировой ткани. Выведение начинается по прошествии нескольких дней, а равновесная концентрация

достигается через один или несколько месяцев в зависимости от пациента. Вследствие указанных свойств, для быстрого достижения в тканях концентраций, необходимых для проявления терапевтического эффекта, следует использовать нагрузочные дозы препарата.

Связь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

Доза амиодарона 200 мг содержит в себе 75 мг йода. Йодная группа отделяется от молекулы и попадает в мочу в форме йодидов (6 мг свободного йода за 24 часа при приеме суточной дозы амиодарона 200 мг). Амиодарон выводится главным образом с желчью и калом. Почечная экскреция пренебрежимо мала, что позволяет использовать стандартные дозы у пациентов с почечной недостаточностью. После прекращения лечения выведение препарата продолжается в течение нескольких месяцев; следует учесть, что фармакодинамический эффект сохраняется в течение периода от 10 дней до одного месяца.

Ни амиодарон, ни его метаболиты нельзя удалить с помощью диализа.

Контролируемые педиатрические исследования не проводились. В имеющихся ограниченных опубликованных данных по педиатрическим пациентам отличия от взрослых не отмечались.

Данные доклинических исследований

Данные доклинических исследований, основанные на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении, генотоксичности, канцерогенности, тератогенности и токсичности в отношении репродуктивной функции, не выявили никаких специфических рисков для здоровья человека, за исключением информации, указанной в разделе *Беременность, грудное вскармливание и фертильность*.

Показания к применению

Профилактика рецидивов:

- Жизнеугрожающей желудочковой тахикардии: лечение должно быть начато в стационаре при тщательном контроле.
- Подтвержденной электрокардиографически, симптоматической и приводящей к инвалидности желудочковой тахикардии.
- Подтвержденной электрокардиографически, суправентрикулярной тахикардии при установленной необходимости лечения, если тахикардия устойчива к другим методам лечения, или наличии противопоказаний к использованию других препаратов.
- Фибрилляции желудочков.
- Профилактика нарушений ритма при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Лечение мерцательной аритмии: замедление частоты сердечных сокращений или восстановление синусового ритма при трепетании или мерцании (фибрилляции) предсердий.

Амиодарон особенно рекомендован при наличии ишемической болезни сердца и/или наличии дисфункции левого желудочка (см. раздел *Фармакодинамика*).

Профилактика летальных исходов вследствие аритмий у пациентов высокого риска с симптоматической застойной сердечной недостаточностью или недавним инфарктом миокарда на фоне низкой фракции выброса или с асимптоматическими желудочковыми экстрасистолами.

Амиодарон показан к применению для профилактики общей смертности, включая

внезапную сердечную смерть у пациентов с высоким риском, страдающих застойной сердечной недостаточностью ишемической или неишемической природы. Высокий риск в основном определяется как наличие клинических симптомов выраженной сердечной недостаточности или снижение фракции выброса из левого желудочка ниже 40% нормы с наличием или без наличия признаков желудочковой аритмии.

Дозы и способ применения

Указанные дозы применимы только для взрослых.

Нагрузочная доза

Начальный режим дозирования (нагрузочная доза) представляет собой назначение 3-х таблеток (600 мг) в сутки в течение 8-10 дней (по 1 таблетке 3 раза в день). В некоторых случаях в начале лечения могут применяться более высокие дозы (4 или 5 таблеток в сутки, т.е. 800-1000 мг), но только в течение короткого времени и при электрокардиографическом контроле. Результатом фармакологического действия амиодарона являются изменения на ЭКГ: удлинение интервала QT (в связи с удлинением периода реполяризации) с возможным появлением волны U (см. раздел *Особые указания*).

Поддерживающая доза

Следует подобрать минимально эффективную дозу, которая, в соответствии с индивидуальным ответом пациента может находиться в диапазоне от ½ таблетки в сутки (либо по одной таблетке каждый второй день) до 2 таблеток каждый день. На протяжении лечения необходим регулярный ЭКГ контроль.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется (см. раздел *Фармакодинамика. Связь между фармакокинетикой и фармакодинамикой*), однако клинический опыт отсутствует.

Печеночная недостаточность

Клинический опыт по пациентам с нарушениями функции печени отсутствует.

Пожилые пациенты

Не имеется достаточных клинических данных по применению у пожилых пациентов. Амиодарон следует использовать у пожилых пациентов с особой осторожностью.

Педиатрические пациенты

Безопасность и эффективность амиодарона у детей не установлена. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах *Фармакодинамика* и *Фармакокинетика*).

Способ применения

Прием внутрь.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к йоду, амиодарону или любому из вспомогательных веществ.
- Синусовая брадикардия и синоатриальная блокада сердца, за исключением случаев коррекции состояния искусственным водителем ритма.
- Синдром слабости синусового узла, за исключением случаев коррекции состояния искусственным водителем ритма (опасность остановки синусового узла).

- Тяжелые нарушения атриовентрикулярной проводимости, при отсутствии коррекции состояния искусственным водителем ритма.
- Дисфункция щитовидной железы.
- Беременность, за исключением особых случаев (см. раздел *Беременность, грудное вскармливание и фертильность*).
- Грудное вскармливание.
- Сочетание с препаратами, способными вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт», к которым относятся (кроме противопаразитарных средств, нейролептиков и метадона):
 - Антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид),
 - Антиаритмические препараты III класса (соталол, дофетилид, ибутилид),
 - Прочие препараты, такие как мышьяк, бепридил, цизаприд, циталограм, эсциталограм, дифеманил, домперидон, доласетрон внутривенно, дронедарон, эритромицин внутривенно, левофлоксацин, меквитазин, мизоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин внутривенно, торемифен, винкамин внутривенно (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия*)

Особые указания и меры предосторожности

Особые указания

Симптомы со стороны сердца

До начала лечения необходимо сделать ЭКГ.

Фармакологическое действие амиодарона вызывает изменения в ЭКГ: удлинение интервала QT (в связи с удлинением реполяризации) с возможным появлением волны U; эти изменения являются результатом терапевтического насыщения, а не токсичности.

У пожилых пациентов частота сердечных сокращений может снижаться значительно. Препарат должен быть отменен в случае наступления 2-й и 3-й степени атриовентрикулярной блокады, синоатриальной блокады или двухпучковой блокады. В случае развития атриовентрикулярной блокады 1-й степени следует усилить наблюдение.

Имеются сообщения о возникновении новых видов нарушений ритма или усугублении имевшихся ранее (см. раздел *Побочное действие*). Аритмогенный эффект амиодарона наблюдался реже, чем при использовании других антиаритмических средств, и обычно проявляется в комбинации с некоторыми лекарственными средствами (см. раздел *Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия*) или при нарушениях электролитного баланса. Несмотря на способность удлинять интервал QT, амиодарон проявляет низкую активность в отношении провоцирования желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Тяжелая брадикардия (см. раздел *Побочное действие*)

Наблюдались случаи тяжелой, потенциально угрожающей жизни брадикардии и блокады сердца при применении амиодарона в комбинации с софосбувиром в сочетании с другим противовирусным препаратом прямого действия (DAA) против вируса гепатита С (HCV), такими, как даклатасвир, симепревивр или ледипасвир. Поэтому совместное применение указанных лекарственных средств с амиодароном не рекомендуется.

Если совместная терапия с амиодароном неизбежна, рекомендуется тщательное наблюдение пациента при начале приема софосбувира в сочетании с другими DAA.

Пациентов, для которых установлен высокий риск брадикардии, необходимо постоянно наблюдать не менее 48 часов в соответствующем стационаре с момента начала комбинированной терапии с софосбувиром.

Учитывая длительный период полувыведения амиодарона, также показано соответствующее наблюдение для пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение нескольких последних месяцев и должны начать терапию софосбувиром в комбинации с другим ДАА прямого действия.

Пациентов, принимающих препараты от гепатита С с амиодароном, в сочетании с другими препаратами или без них, следует предупреждать о симптомах брадикардии и блокады сердца, им следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью при возникновении любого из таких симптомов.

Гипертиреоз

Гипертиреоз может развиваться во время лечения амиодароном или после его отмены в течение нескольких месяцев и, как правило, с несколькими клиническими симптомами, такими как потеря веса, аритмия, стенокардия, застойная сердечная недостаточность; врачу следует проявлять повышенную настороженность для выявления подобных симптомов.

Диагноз очевидным образом подтверждается уменьшением содержания ТТГ в сыворотке крови, измеряемого высокочувствительным методом (вчТТГ). В такой ситуации терапию амиодароном следует прекратить. Как правило, симптомы исчезают через несколько месяцев после прекращения терапии амиодароном; клиническое улучшение предшествует нормализации результатов анализа функции щитовидной железы. В тяжелых случаях с клиническими проявлениями тиротоксикоза и иногда летальных, требуются неотложные медицинские мероприятия. Терапию следует корректировать индивидуально для каждого пациента: антитиреоидные препараты (которые не всегда могут быть эффективны), кортикостероиды и бета-блокаторы.

Симптомы со стороны легких

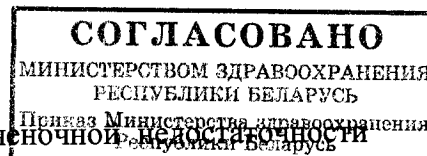
Приступы диспноэ или сухой кашель могут быть связаны с легочной токсичностью, например, с развитием интерстициального пневмонита.

Пациентам, у которых наблюдались эпизоды диспноэ после физической нагрузки, как единственный симптом или на фоне ухудшения общего состояния пациента (усталость, потеря массы и лихорадка), следует провести рентгенологическое исследование грудной клетки. Следует рассмотреть целесообразность продолжения лечения амиодароном, поскольку интерстициальный пневмонит зачастую обратим при ранней отмене амиодарона (клинические симптомы разрешаются в течение 3-4 недель, радиологические изменения и улучшение легочной функции наблюдаются в течение нескольких месяцев). Следует оценить возможность применения кортикостероидов.

В очень редких случаях отмечались тяжелые респираторные осложнения, иногда с летальным исходом (острый респираторный дистресс-синдром взрослых), как правило, после хирургического вмешательства. Эти осложнения могут развиваться ввиду взаимодействий, связанных с высокой концентрацией кислорода.

Симптомы со стороны печени

Рекомендуется строгий регулярный контроль функции печени (трансаминазы) в начале и в ходе лечения амиодароном (см. раздел *Побочное действие*). При пероральной терапии могут развиваться острые (тяжелая печеночная недостаточность или повреждения печени, иногда с летальным исходом) или хронические нарушения функции печени; в связи с этим рекомендуется снизить дозу амиодарона или прекратить лечение препаратом, если уровень трансаминазы превышает норму более чем в 3 раза.



Клинические и биологические симптомы хронической печеночной недостаточности при пероральной терапии могут быть легкими по степени тяжести (увеличение печени, повышение уровня аминотрансфераз в 5 раз выше нормы) и обратимыми при отмене лечения препаратом, однако сообщалось также и о летальных исходах.

Тяжелые кожные реакции

Угрожающие жизни или даже фатальные кожные реакции в форме синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза. При наличии симптомов или признаков таких реакций (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с пузырями или поражением слизистой) терапию амиодароном следует немедленно прекратить.

Симптомы со стороны нервной и мышечной систем

Амиодарон может вызывать периферическую сенсомоторную нейропатию и/или миопатию (см. раздел *Побочное действие*). Разрешение симптомов обычно наблюдается в течение нескольких месяцев после отмены лечения амиодароном, однако некоторые симптомы могут сохраняться.

Офтальмологические симптомы

При расплывчатом зрении или при снижении остроты зрения необходимо немедленно провести полное офтальмологическое обследование, включая исследование глазного дна. В случае развития нейропатии или неврита зрительного нерва, препарат необходимо отменить, так как имеется вероятность развития слепоты (см. раздел *Побочное действие*).

Комбинации (см. раздел *Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия*):

Не рекомендуется применять амиодарон совместно со следующими лекарственными средствами: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилитиазем), стимулирующие слабительные средства, которые могут вызвать гипокалиемию, и фторхинолоновые антибиотики.

Меры предосторожности

Побочные действия (см. раздел *Побочное действие*), как правило, зависят от дозы, а потому следует использовать минимальную эффективную терапевтическую дозу.

Пациентов следует уведомить о необходимости избегать солнечного света и использовать меры по защите от солнечного света в период лечения (см. раздел *Побочное действие*).

Мониторинг клинического состояния (см. раздел *Особые указания и Побочное действие*).

Перед началом приема амиодарона рекомендуется снять ЭКГ и измерить уровень калия в сыворотке крови.

В ходе лечения рекомендуется вести мониторинг ЭКГ и уровня трансаминаз.

Кроме того, поскольку амиодарон может приводить к гипотиреозу или гипертиреозу, особенно у пациентов с наличием нарушений функции щитовидной железы в анамнезе, рекомендуется перед применением амиодарона начать клинический и биологический (ТТГ) мониторинг. Данный мониторинг следует продолжать в ходе лечения и в течение нескольких месяцев после его прекращения. При подозрениях на нарушения функции щитовидной железы следует измерить уровень ТТГ в сыворотке крови.

В частности, при длительном применении антиаритмических средств сообщалось о повышении порога дефибрилляции и/или порога электростимуляции у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором или кардиостимулятором, что может отрицательно повлиять на эффективность работы этих устройств. В связи с этим

до начала и в ходе лечения амиодароном следует выполнять периодическую проверку работы используемого устройства.

Заболевания щитовидной железы (см. раздел *Побочное действие*)

Амиодарон содержит йод и потому может влиять на захват радиоактивного йода щитовидной железой. Тем не менее, результаты тестов функции щитовидной железы (свободный Т3, свободный Т4, ТТГ) остаются интерпретируемыми. Амиодарон ингибирует периферическую конверсию тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) и может вызывать локальные биохимические изменения у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы (повышение уровня свободного Т4 на фоне незначительного снижения или даже сохранения в норме уровня свободного Т3). Подобные явления не требуют отмены лечения амиодароном.

Основанием для подозрений на гипотиреоз является развитие следующих клинических симптомов (обычно незначительно выраженных): увеличение массы тела, непереносимость холода, сниженная активность, чрезмерная брадикардия. Диагноз подтверждается выраженным повышением уровня ТТГ в сыворотке крови. Восстановление функции щитовидной железы к норме обычно происходит в течение 1–3 месяцев после отмены терапии. В опасных для жизни случаях терапия амиодарона может быть продолжена в сочетании с приемом L-тироксина. Дозу L-тироксина корректируют в соответствии с уровнем ТТГ.

Педиатрические пациенты

Эффективность и безопасность амиодарона у детей не установлена, поэтому применение препарата у педиатрических пациентов не рекомендуется. Имеющиеся в настоящее время данные представлены в разделах *Фармакодинамика* и *Фармакокинетика*.

Анестезия (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия* и *Побочное действие*)

Перед хирургической операцией следует уведомить анестезиолога, что пациент принимает амиодарон.

Лекарственное средство содержит лактозы моногидрат (71 мг). Препарат не следует принимать пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, непереносимостью галактозы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Беременность

В исследованиях на животных препарат обладал фетотоксическим эффектом у некоторых видов. Прием амиодарона во 2-ом и 3-ем триместре беременности и особенно перед родами сопряжен с риском; препарат может вызывать брадикардию и удлинение интервала QT у новорожденных и нарушает функцию щитовидной железы у плода. В связи с этим терапия амиодароном во время беременности противопоказана, за исключением особых, редких случаев, когда потенциальная польза перевешивает риск.

Грудное вскармливание

Амиодарон в значительных количествах поступает в грудное молоко, поэтому использование препарата в период кормления грудью противопоказано.

Фертильность

Данные по влиянию на репродуктивную функцию у людей отсутствуют.

Побочное действие

Побочные действия были классифицированы по органам и системам, а также по частоте проявления следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В случае появления симптомов, подобных описанным ниже (особенно тех, которые выделены жирным курсивом), пожалуйста, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу!

Нарушения со стороны органа зрения:

Очень часто: микроотложения на роговице, обычно ограничены областью под зрачком и не требуют прекращения лечения. Могут быть связаны с нарушением зрения в виде появления окрашенного ореола при ярком освещении или ощущению тумана. Микроотложения на роговице состоят из сложных липидных компонентов и полностью обратимы после отмены препарата.

Очень редко: оптические нейропатии/неврит, со снижением остроты зрения, которая может прогрессировать в слепоту.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Очень часто: фотосенсибилизация. Пациентов следует предупредить о том, чтобы в ходе лечения они избегали солнечного света (и ультрафиолетовых лучей вообще).

Часто: сероватая или голубоватая пигментация кожи при длительном лечении высокими суточными дозами; после прекращения лечения пигментация медленно исчезает.

Очень редко: эритема в ходе радиотерапии, кожная сыпь (как правило, неспецифическая), эксфолиативный дерматит, выпадение волос (алопеция).

Частота неизвестна: экзема, крапивница, тяжелые реакции со стороны кожи, такие как токсичный эпидермальный некролиз (ТЭН) /синдром Стивенса-Джонсона (ССД), буллезный дерматит и реакции на препарат с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS).

Нарушения со стороны эндокринной системы (см. раздел *Особые указания и предосторожности применения*)

Часто: гипотиреоз, гипертиреоз, иногда с летальным исходом.

Очень редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: легочная токсичность (альвеолярный/интерстициальный пневмонит или фиброз, плеврит, облитерирующий бронхиолит с пневмонией/ВООР), иногда - с летальным исходом (см. раздел *Меры предосторожности*).

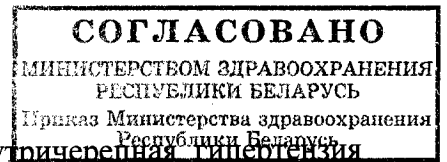
Очень редко: бронхоспазм у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно, страдающих астмой, острый респираторный дистресс-синдром у взрослых, иногда с летальным исходом, чаще всего, сразу после хирургического вмешательства (возможно, из-за влияния высокой концентрации кислорода) (см. разделы *Меры предосторожности* и *Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные формы взаимодействия*).

Частота неизвестна: легочное кровотечение.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: тремор или другие экстрапирамидные симптомы, кошмарные сновидения, нарушения сна.

Не часто: периферическая сенсомоторная нейропатия и/или миопатия, обычно обратимые после отмены препарата.



Очень редко: мозжечковая атаксия, доброкачественная внутрисерпная гипертензия (идиопатическая внутрисерпная гипертензия), головные боли.

Частота неизвестна: паркинсонизм, паросмия.

Психические расстройства:

Частота неизвестна: делирий (включая спутанность сознания), галлюцинации.

Нарушения со стороны печени:

Очень часто: изолированное и обычно умеренное (в 1,5-3 раза выше нормальных значений) увеличение уровня трансаминаз; наблюдается в начале терапии и снижается при снижении дозы или даже спонтанно.

Часто: острое поражение печени с повышенным уровнем трансаминаз в сыворотке и/или желтухой, включая печеночную недостаточность, иногда с летальным исходом.

Очень редко: хроническая печеночная недостаточность (псевдоалкогольный гепатит, цирроз), иногда с летальным исходом.

Нарушения со стороны сердца:

Часто: брадикардия, в основном умеренная и зависящая от дозы препарата.

Не часто: возникновение или ухудшение аритмии, иногда с последующей остановкой сердца, нарушения проводимости (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада различных степеней).

Очень редко: выраженная брадикардия или - в исключительных случаях - остановка синусового узла (у пациентов с дисфункцией синусового узла, у пожилых пациентов).

Частота неизвестна: тахикардия типа «пируэт» (*torsades de pointes*) (см. раздел *Особые указания и меры предосторожности и Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия*).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: доброкачественные желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, нарушения вкусовых ощущений), обычно встречаются вначале лечения нагрузочной дозой и проходят при снижении дозировки.

Частота неизвестна: панкреатит/острый панкреатит, сухость во рту, запор.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Частота неизвестна: снижение аппетита.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна: волчаночноподобный синдром.

Нарушения со стороны репродуктивной системы:

Очень редко: эпидидимит, импотенция.

Частота неизвестна: снижение либидо.

Нарушения со стороны сосудов:

Очень редко: васкулит.

Влияние на результат лабораторных и инструментальных исследований:

Очень редко: повышение уровня креатина в сыворотке крови.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень редко: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия.

Частота неизвестна: нейтропения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Частота неизвестна: ангионевротический отек (отёк Квинке), анафилактическая реакция, анафилактический шок.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Частота неизвестна: гранулема, включая гранулему костного мозга.

Отчетность о подозреваемых побочных реакциях

Представление сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. О любых побочных реакциях можно сообщать в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by.

Передозировка

Немедленно обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи в случае передозировки лекарства!

Информации в отношении острой передозировки амиодароном мало. Описаны несколько случаев синусовой брадикардии, приступов желудочковой тахикардии, в частности желудочковой тахикардии типа «пируэт», блокады сердца и повреждения печени. Лечение должно быть симптоматическим. Учитывая фармакокинетический профиль препарата, рекомендуется в течение достаточно длительного времени контролировать состояние пациента, в особенности важен мониторинг сердечного ритма. Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются в ходе диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Обязательно информируйте Вашего лечащего врача обо всех лекарствах, которые Вы принимаете совместно с Кордароном, даже если это происходит от случая к случаю.

Фармакодинамические взаимодействия

Антиаритмические лекарственные средства

Многие антиаритмические лекарственные средства вызывают нарушения автоматизма, проводимости и сократимости сердца.

Комбинированная терапия антиаритмическими лекарственными средствами различных классов может оказывать полезное терапевтическое действие, но, как правило, при этом необходимо регулярное клиническое наблюдение и мониторинг ЭКГ. Комбинированная терапия антиаритмическими лекарственными средствами, которые могут вызывать желудочковую «пируэтную» тахикардию (амиодарон, дизопирамид, хинидин, соталол и т. п.) противопоказана.

Комбинированная терапия антиаритмическими препаратами одного и того же класса, кроме исключительных случаев, не рекомендуется в связи с повышенным риском неблагоприятных реакций со стороны сердца.

Комбинированная терапия лекарственными средствами с отрицательными инотропными свойствами, замедляющими и/или ослабляющими атриовентрикулярную проводимость, требует осторожности и клинического наблюдения и мониторинга ЭКГ.

Лекарственные средства, вызывающие аритмию типа «пируэт» (torsade de pointes) или удлиняющие интервал QT

Это тяжёлое нарушение ритма сердца может быть вызвано рядом лекарственных средств, в том числе антиаритмических. Гипокалиемия (см. *Лекарственные средства, которые могут вызвать гипокалиемию*) является предрасполагающим фактором, также, как и брадикардия (см. *Лекарственные средства, урежающие частоту сердечных сокращений или вызывающие нарушения автоматизма или проводимости*) или уже существующее (врожденное или приобретенное) удлинение интервала QT.

- *Лекарственные средства, вызывающие желудочковую тахикардию типа «пируэт» (torsade de pointes)*

К таким лекарственным средствам относятся антиаритмические препараты класса Ia, III, некоторые нейролептики.

Что касается доласетрона, эритромицина, спирамицина и винкамина, то только формы, вводимые внутривенно, участвуют в этом взаимодействии.

Совместное применение нескольких лекарственных средств, способных вызывать тахикардию типа «пируэт» (torsade de pointes), в целом противопоказано.

Тем не менее, некоторые из этих лекарственных средств, вследствие их необходимости, являются исключением, будучи противопоказанными лишь с вызывающими «пируэтную» тахикардию лекарственными средствами. К ним относятся метадон, антипаразитарные средства (галофантрин, люмефантрин, пентамидин) и нейролептики.

- *Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT*

Совместное применение амиодарона с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, должно быть основано на тщательной оценке возможной пользы и риска для каждого пациента, поскольку риск развития аритмии типа «пируэт» может увеличиться (см. раздел *Меры предосторожности*), и у пациентов следует контролировать интервал QT.

Следует избегать назначения фторхинолонов пациентам, принимающим амиодарон.

Противопоказанные сочетания (см. раздел Противопоказания)

Лекарственные средства, способные вызывать тахикардию типа «пируэт» (кроме антипаразитарных средств, нейролептиков и метадоны):

- Антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид),
- Антиаритмические препараты III класса (соталол, дофетилид, ибутилид),
- Прочие препараты, такие как мышьяк, бепридил, цизаприд, циталограм, эсциталограм, дифеманил, домперидон, доласетрон внутривенно, дронедазон, эритромицин внутривенно, левофлоксацин, меквитазин, мизоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин внутривенно, торемифен, винкамин внутривенно

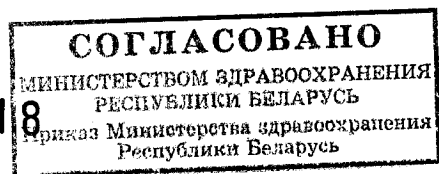
Повышенный риск развития желудочковой аритмии, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Телапревир

Расстройство автоматизма и сердечной проводимости с чрезмерным риском брадикардии.

Кобицистат

Риск усугубления нежелательных эффектов вследствие снижения метаболизма амиодарона.



Лекарственные средства, урежающие частоту сердечных сокращений или вызывающие нарушения автоматизма или проводимости

Не рекомендовано одновременное назначение амиодарона и этих лекарственных средств:

- Бета-блокаторы и ингибиторы кальциевых каналов, замедляющие частоту сердечных сокращений (верапамил, дилтиазем) поскольку могут развиваться нарушения автоматизма (выраженная брадикардия) и проводимости;

Лекарственные средства, которые могут вызвать гипокалиемию

Не рекомендовано одновременное назначение следующих лекарственных средств:

- слабительные средства, стимулирующие перистальтику кишечника, которые могут вызвать гипокалиемию, увеличивая тем самым риск развития желудочковой тахикардии типа "пируэт". При сочетании с амиодароном следует использовать слабительные других групп.

Следует соблюдать осторожность при использовании следующих лекарственных средств в сочетании с амиодароном:

- Диуретики, вызывающие гипокалиемию (в монотерапии или комбинации).
- Системные кортикостероиды (глюко-, минерало-), тетракозактид.
- Амфотерицин В (внутривенно).

Необходимо предупреждать развитие гипокалиемии и корректировать ее в случае возникновения. Следует контролировать интервал QT, и в случае желудочковой тахикардии типа "пируэт" не следует назначать антиаритмические средства (должна быть начата желудочковая кардиостимуляция; возможно в/в введение солей магния).

Общая анестезия

Сообщалось о возможности развития следующих тяжелых осложнений у пациентов, принимающих амиодарон, при проведении им общей анестезии: брадикардия (резистентная к атропину), гипотензия, нарушения проводимости, снижение сердечного выброса.

В очень редких случаях отмечались тяжелые респираторные осложнения, иногда с летальным исходом (острый респираторный дистресс-синдром взрослых), как правило, после хирургического вмешательства. Эти осложнения могут развиваться ввиду взаимодействий, связанных с высокой концентрацией кислорода.

Влияние кордарона на другие лекарственные средства

Амиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон ингибируют CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-гликопротеин и могут увеличивать системную экспозицию лекарственных средств, являющихся их субстратами.

Вследствие длительного периода полувыведения амиодарона взаимодействия могут наблюдаться в течение нескольких месяцев после прекращения приема амиодарона.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами P-гп

Амиодарон является ингибитором P-гп. Ожидается, что одновременное применение амиодарона с субстратами P-гп приведет к увеличению системной экспозиции последних.

Сердечные гликозиды (препараты наперстянки):

Может развиваться нарушение автоматизма (выраженная брадикардия) и атриовентрикулярной проводимости (синергичное действие); Кроме того, при комбинации дигоксина с амиодароном возможно увеличение концентрации дигоксина

в плазме крови (из-за снижения его клиренса). Поэтому при сочетании дигоксина с амиодароном необходимо определять концентрацию дигоксина в крови и контролировать возможные клинические и электрокардиографические проявления дигиталисной интоксикации. Может потребоваться коррекция доз сердечных гликозидов.

Дабигатран

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амиодарона с дабигатраном вследствие риска возникновения кровотечения. Может потребоваться коррекция дозы дабигатрана согласно указаниям в его инструкции по применению.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами CYP 2C9

Амиодарон повышает концентрацию в крови препаратов, являющихся субстратами CYP 2C9, таких как варфарин или фенитоин, за счет ингибирования цитохрома P450 2C9.

Варфарин

Комбинация варфарина с амиодароном может усилить эффект перорального антикоагулянта, увеличивая тем самым риск развития кровотечения. Необходимо чаще контролировать уровень протромбина (МНО) и корректировать дозы пероральных антикоагулянтов как во время лечения амиодароном, так и после прекращения его приема.

Фенитоин

Комбинация фенитоина с амиодароном может привести к передозировке фенитоина с развитием неврологических проявлений. Необходим клинический мониторинг и снижение дозы фенитоина при первых признаках передозировки; следует определять уровень фенитоина в плазме крови.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами CYP2D6

Флекаинид

Амиодарон увеличивает концентрацию флекаинида в плазме путем ингибирования цитохрома CYP 2D6. Поэтому дозу амиодарона следует снизить.

Лекарственные средства, являющиеся субстратами CYP 3A4

Когда такие лекарственные средства назначаются одновременно с амиодароном, ингибитором CYP 3A4, то это может привести к более высокому уровню их концентрации в плазме, что может вызвать возможное увеличение их токсичности.

Циклоспорин

Сочетание циклоспорина с амиодароном может увеличить концентрации циклоспорина в плазме крови, необходима коррекция дозы.

Фентанил

Комбинация с амиодароном может увеличить фармакологические эффекты фентанила и увеличить риск его токсичности.

Статины

При сопутствующем применении амиодарона со статинами, метаболизирующимися с помощью CYP 3A4, такими как симвастатин, аторвастатин и ловастатин, увеличивается риск мышечной токсичности. Для назначения вместе с амиодароном рекомендовано использовать статины, не метаболизирующиеся с помощью CYP 3A4.

Другие лекарственные средства, метаболизирующиеся с помощью CYP 3A4: лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.

Лекарственные средства с отрицательным инотропным действием, вызывающие брадикадию, и/или угнетающие АВ-узел: необходим мониторинг клинических проявлений и ЭКГ.

Антиаритмические лекарственные средства различных групп: их использование может быть полезно, но требует тщательного мониторинга и проверки ЭКГ.

Влияние других лекарственных средств на кордарон

Ингибиторы СYP3A4 и ингибиторы СYP2C8 потенциально могут ингибировать метаболизм амиодарона и увеличить его воздействие.

При лечении амиодароном рекомендовано избегать приема ингибиторов СYP3A4 (например, грейпфрутового сока, и определенных лекарственных средств, например, кларитромицина).

Одновременный прием амиодарона с софосбувиром в комбинации с другим противовирусным препаратом прямого действия против ВИЧ (такими, как даклатасвир, симепревил или ледипасвир) не рекомендован, поскольку он может приводить к тяжелой симптоматической брадикардии. Механизм данного возникновения брадикардии неизвестен.

Если невозможно избежать одновременного приема, показан мониторинг сердечной деятельности (см. раздел *Меры предосторожности*).

Влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами

Способность управлять транспортными средствами или другими механизмами может ухудшаться в случае возникновения нарушений со стороны органа зрения в результате приема амиодарона.

Форма выпуска

По 15 таблеток в ПВХ/алюминиевом блистере. По 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже + 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Производитель

ХИНОИН Завод Фармацевтических и Химических продуктов ЗАО, Венгрия (CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd., Hungary).

Место производства:

Veresegyhaz, Levai u.5

ВЕНГРИЯ (Hungary)

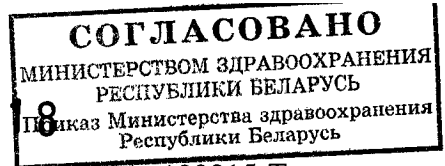
Претензии по качеству лекарственного средства и сообщения о нежелательных реакциях направлять:

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe» Французская Республика

в Республике Беларусь (Беларусь): 220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2, тел./факс: (375 17) 203 33 11.

НД РБ

7124 - 20



в Республике Узбекистан (Узбекистан, Туркменистан, Таджикистан): 100015 Ташкент, ул. Ойбека, 24, офисный блок 3Д, тел.: (998 71) 281 46 28/29, факс.: (998 71) 281 44 81.

в Республике Грузия (Грузия и Армения): 0103 Тбилиси, ул. Метехи, 22, тел.: (995 59) 533 13 36

в Республике Казахстан (Кыргызстан) : 050013 г. Алматы, ул. Фурманова, 187 «Б», Бизнес центр «STAR» 3й эт., тел.: +7(727) 2445096/97, факс.: +7(727) 2582596