

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОРДАРОН⁰ (CORDARONE⁰)

Склад:

діюча речовина: amiodarone;

1 мл розчину містить 50 мг аміодарону гідрохлориду;

допоміжні речовини: спирт бензиловий, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина блідо-жовтого кольору, практично вільна від суспендованих часток.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Антиаритмічні препарати III класу. Аміодарон. Код АТХ C01B D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Антиаритмічні властивості. Подовження третьої фази потенціалу дії кардіоміоцитів без впливу на його висоту або швидкість підйому (клас III за класифікацією Vaughan Williams). Ізольоване збільшення третьої фази потенціалу дії відбувається за рахунок уповільнення току калію через калієві канали, при цьому жодних змін не відбувається в роботі натрієвих та кальцієвих каналів.

Сповільнення серцевого ритму шляхом зменшення автоматизму синусового вузла. Цей ефект не блокується атропіном.

Неконкурентно блокує альфа- та бета-адренорецептори.

Уповільнює синоатріальну, передсердну та вузлову провідність, що відбувається інтенсивніше при наявності високої частоти серцевих скорочень.

Не впливає на шлуночкову провідність.

Подовжує рефрактерний період та зменшує збудливість міокарда на передсердному, вузловому та шлуночковому рівні.

Уповільнює провідність та подовжує рефрактерний період додаткових передсердно-шлуночкових шляхів.

Відсутність негативного інотропного ефекту.

Серцево-легенева реанімація у разі зупинки серця, що пов'язана з фібриляцією шлуночків, резистентною до електроімпульсної терапії. Безпека та ефективність внутрішньовенного введення аміодарону пацієнтам, у яких поза межами стаціонару виникала зупинка серця через шлуночкову фібриляцію, резистентну до електроімпульсної терапії, вивчали у двох подвійно сліпих дослідженнях: дослідженні ARREST, у якому аміодарон порівнювали з плацебо, та дослідженні ALIVE, у якому аміодарон порівнювали з лідокаїном.

Первинною кінцевою точкою обох досліджень була кількість пацієнтів, які вижили до моменту госпіталізації для стаціонарного лікування.

Під час дослідження ARREST 504 пацієнти, які перенесли зупинку серця поза межами стаціонару внаслідок фібриляції шлуночків або шлуночкової тахікардії без пульсу, резистентної до трьох і більше дефібриляцій та введення адреналіну, були рандомізовані у 2 групи, в одній з яких пацієнтам швидко вводили у периферичну вену аміодарон у дозі 300 мг, розведений у 20 мл 5 % розчину глюкози (246 пацієнтів), а в іншій – плацебо (258 пацієнтів). Аміодарон статистично значущо збільшував шанси на успішне проведення реанімаційних заходів та госпіталізацію: серед 197 пацієнтів (39 %), які були живі на момент госпіталізації, було 44 % пацієнтів із групи аміодарону порівняно з 34 % пацієнтів із групи плацебо ($p=0,03$).

Після поправки на інші прогностичні фактори результату лікування скориговане відношення шансів для показника виживаності до моменту надходження до лікарні для групи аміодарону порівняно з групою плацебо становило 1,6 (95 % довірчий інтервал: 1,1-2,4; $p=0,02$). У групі аміодарону порівняно з групою плацебо спостерігалась вища частота виникнення артеріальної гіпотензії (59 % порівняно з 48 %, $p=0,04$) та брадикардії (41 % порівняно з 25 %, $p=0,004$).

Під час дослідження ALIVE 347 пацієнтів з фібриляцією шлуночків, резистентною до трьох і більше дефібриляцій, введення адреналіну та ще однієї дефібриляції, або з рецидивом фібриляції шлуночків після початково успішної дефібриляції рандомізували в групу отримання аміодарону (у дозі 5 мг/кг розрахункової маси тіла, розведених у 30 мл 5 % розчину глюкози) та відповідного плацебо, що імітувало лідокаїн, або в групу отримання лідокаїну (1,5 мг/кг у концентрації 10 мг/мл) та відповідного плацебо, що імітувало аміодарон та містило той самий розчинник (полісорбат 80).

Аміодарон статистично значущо збільшував шанси на успішне проведення реанімаційних заходів та госпіталізацію у 347 пацієнтів, включених у дослідження: 22,8 % у групі аміодарону (41 пацієнт із 180) порівняно з 12 % у групі лідокаїну (20 пацієнтів із 167), $p = 0,009$. Після поправки на інші прогностичні фактори, що впливали на виживаність, скориговане відношення шансів для показника виживаності до моменту надходження до лікарні для групи аміодарону порівняно з групою лідокаїну становило

2,49 (95 % довірчий інтервал: 1,28–4,85; $p=0,007$). Між двома групами лікування не виявлено жодних відмінностей стосовно кількості пацієнтів, які потребували терапевтичних заходів з приводу брадикардії із застосуванням атропіну або з приводу зниженого артеріального тиску із застосуванням допаміну, а також відмінностей стосовно кількості пацієнтів, які отримували лідокаїн (додатково до лікування, призначеного в межах дослідження). Кількість пацієнтів, у яких після дефібриляції та введення досліджуваного препарату виникала асистолія, в групі лідокаїну (28,9 %) була статистично значущо більшою, ніж в групі аміодарону (18,4 %), $p=0,04$.

Педіатрична популяція

Жодних контрольованих клінічних досліджень препарату за участю дітей не проводилося. За даними публікацій безпека застосування аміодарону досліджувалася за участю 1118 педіатричних пацієнтів з різними типами аритмій.

У рамках клінічних досліджень за участю дітей застосовували такі дозування препарату:

- навантажувальна доза 5 мг/кг маси тіла протягом від 20 хвилин до 2 годин;
- підтримувальна доза 10–15 мг/кг/добу впродовж від декількох годин до декількох днів.

За необхідності одночасно може бути розпочата терапія пероральним препаратом у звичайній навантажувальній дозі, починаючи з першого дня інфузії.

Фармакокінетика.

Кількість внутрішньовенно введеного аміодарону в крові швидко знижується внаслідок насичення тканин та надходження його до рецепторів. Максимум активності досягається через 15 хвилин та знижується упродовж 4 годин.

Аміодарон в основному метаболізується цитохромом CYP3A4, а також цитохромом CYP2C8. Аміодарон і його метаболіт десетиламіодарон є потенційними інгібіторами *in vitro* цитохрому CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2C8 і CYP2B6. Аміодарон і десетиламіодарон можуть також пригнічувати транспортні білки, такі як P-GP і органічний катіонний транспортер 2 (OCT2). Одне дослідження показало підвищення концентрації креатиніну на 1,1 % (OCT2 субстрат).

Дані *in vivo* вказують на взаємодію між аміодароном і CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та P-GP субстратами.

Педіатрична популяція

Жодних контрольованих клінічних досліджень препарату за участю дітей не проводилося.

Наявні обмежені дані публікацій не виявляють відмінностей між фармакокінетичними параметрами у дорослих та дітей.

Доклінічні дані з безпеки

У 2-річному дослідженні канцерогенності у щурів аміодарон призводив до збільшення кількості фолікулярних пухлин щитоподібної залози (аденом і/або карцином) у тварин обох статей при клінічно значущих експозиціях.

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

Дослідження на мишах не виявили розвитку будь-яких карцином, проте при цьому відзначалась дозозалежна фолікулярна гіперплазія щитоподібної залози. Такі ефекти на щитоподібну залозу у щурів і мишей, можливо, були зумовлені впливом аміодарону на синтез і/або вивільнення гормонів щитоподібної залози. Ці дані мають низьку значущість для застосування препарату людям.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування препаратом слід розпочинати і, як правило, контролювати лише в умовах стаціонару або під наглядом спеціаліста.

Кордарон[®], розчин для внутрішньовенного введення, показаний для лікування тяжких порушень ритму, коли неможливий пероральний прийом препарату:

- передсердні аритмії зі шлуночковою тахікардією;
- тахіаритмії, пов'язані з синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта;
- документально підтверджені симптомні шлуночкові аритмії, що призводять до втрати працездатності.

Тахіаритмії всіх типів, в тому числі надшлуночкові, вузлові та шлуночкові тахікардії; тріпотіння та фібриляція передсердь; фібриляція шлуночків; у випадку, коли інші лікарські засоби не можуть бути використані.

Серцево-легенева реанімація у випадку фібриляції шлуночків, резистентної до електродефібриляції, у пацієнтів із зупинкою серця.

Кордарон[®] для внутрішньовенного введення можна застосовувати у випадку, коли потрібна швидка відповідь на лікування або коли неможливий пероральний прийом препарату.

Протипоказання.

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

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

Синдром слабкості синусового вузла (ризик зупинки синусового вузла), за винятком випадків наявності імплантованого кардіостимулятора.

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

Гіпертиреоз, оскільки можливе загострення захворювання на фоні прийому аміодарону.

Судинна недостатність (судинний колапс).

Тяжка артеріальна гіпотензія.

II та III триместри вагітності.

Період лактації.

Одночасне застосування з препаратами, які можуть спричиняти пароксизмальну тахікардію типу *torsades de pointes* (за винятком протипаразитарних препаратів, нейролептиків і метадону):

- антиаритмічні препарати Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати III класу (соталол, дофетилід, ібутилід);
- інші препарати, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон для внутрішньовенного введення, домперидон, дронедазон, еритроміцин для внутрішньовенного введення, левофлоксацин, меквітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин для внутрішньовенного введення, тореміфен, вінкамін для внутрішньовенного введення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- талапревір;
- кобіцистат.

Ці протипоказання не стосуються застосування аміодарону для серцево-легеневої реанімації при зупинці серця, що виникла внаслідок фібриляції шлуночків та є резистентною до зовнішньої електроімпульсної терапії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антиаритмічні препарати. Багато антиаритмічних препаратів пригнічують серцевий автоматизм, провідність та скоротливість міокарда. Одночасне застосування антиаритмічних засобів, які належать до різних класів, може забезпечити досягнення сприятливого терапевтичного ефекту, але найчастіше лікування такою комбінацією потребує ретельного клінічного моніторингу та контролю ЕКГ. Одночасне застосування антиаритмічних засобів, які можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу *torsade de pointes* (аміодарон, дизопірамід, хінідинові сполуки, соталол та інші), протипоказане.

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

Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, які чинять негативну інотропну дію, сприяють брадикардії та/або сповільнюють атріовентрикулярну провідність, потребує

ретельного клінічного моніторингу та контролю ЕКГ.

Лікарські засоби, які можуть спричиняти пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу *torsade de pointes*. Цей серйозний тип аритмії може бути спричинений певними лікарськими засобами незалежно від того, чи проявляють вони антиаритмічну дію. Сприятливим фактором є гіпокаліємія (див. підрозділ «Засоби, що можуть спричиняти гіпокаліємію»), так само, як брадикардія (див. підрозділ «Препарати, що сповільнюють серцевий ритм») або вроджене чи набуте існуюче подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть спричинити пароксизмальну тахікардію типу *torsade de pointes*, належать, зокрема, антиаритмічні засоби класу Ia, класу III та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкаміну ця взаємодія реалізується лише при застосуванні їхніх внутрішньовенних лікарських форм.

Одночасне застосування двох лікарських засобів, кожен з яких сприяє виникненню шлуночкової тахікардії типу *torsade de pointes*, зазвичай протипоказане.

Проте це не стосується деяких з таких препаратів, які розцінюються як абсолютно необхідні, тому замість того, щоб бути протипоказаними, вони просто не рекомендуються до застосування у комбінації з іншими засобами, що сприяють виникненню шлуночкової тахікардії типу *torsade de pointes*. До них належать:

- метадон;
- протипаразитарні препарати (галофантрин, люмефантрин, пентамідин);
- нейролептики.

Препарати, що сповільнюють серцевий ритм. Більшість лікарських засобів можуть спричиняти брадикардію. Це стосується, зокрема, антиаритмічних засобів класу Ia, бета-блокаторів, деяких антиаритмічних засобів класу III, деяких блокаторів кальцієвих каналів, препаратів наперстянки, пілокарпіну та антихолінестеразних засобів.

Вплив аміодарону на інші лікарські засоби. Аміодарон і/або його метаболіт десетиламіодарон пригнічує CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та P-глікопротеїн і може збільшити вплив їхніх субстратів.

У зв'язку з тривалим періодом напіввиведення аміодарону взаємодії можуть спостерігатися протягом кількох місяців після припинення прийому аміодарону.

Вплив інших лікарських засобів на аміодарон. Інгібітори CYP3A4 і CYP2C8 можуть пригнічувати метаболізм аміодарону і збільшувати його вплив. Під час лікування аміодароном рекомендується уникати застосування інгібіторів CYP3A4 (наприклад грейпфрутового соку та деяких лікарських засобів).

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»). Лікарські засоби, які можуть спричиняти пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу *torsade de pointes* (за винятком протипаразитарних препаратів, нейролептиків та метадону, див. нижче «Комбінації, які не рекомендується застосовувати»):

- антиаритмічні засоби класу Ia (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (дофетилід, ібутилід, соталол);
- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон для внутрішньовенного застосування, домперидон, дронедазон, еритроміцин для внутрішньовенного застосування, левофлоксацин, меквітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин для внутрішньовенного застосування, тореміфен, вінкамін для внутрішньовенного застосування.

Високий ризик розвитку шлуночкових аритмій, зокрема пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу *torsade de pointes*.

Телापревір. Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірної брадикардії.

Кобіцистат. Ризик посилення небажаних реакцій, викликаних аміодароном, через сповільнення метаболізму аміодарону.

Комбінації, які не рекомендується застосовувати (див. розділ «Особливості застосування»).

Софосбувір. Одночасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, що містять софосбувір, може спричинити важку симптоматичну брадикардію. Слід застосовувати лише в тому випадку, коли немає альтернативних методів лікування. Ретельний моніторинг рекомендований при одночасному застосуванні цих лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Субстрати CYP3A4. Аміодарон є інгібітором ферменту CYP3A4 і збільшує концентрації субстратів CYP3A4 в плазмі крові, що може посилювати прояви токсичності цих субстратів.

Циклоспорин. Підвищення концентрації циклоспорину в крові через зниження його метаболізму в печінці з ризиком розвитку нефротоксичності. Слід визначати концентрації циклоспорину в крові, контролювати функції нирок та коригувати дози під час лікування аміодароном.

Ін'єкційна форма дилтіазему. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади. Якщо не можна уникнути застосування цієї комбінації, слід обов'язково забезпечити ретельний клінічний нагляд та постійне моніторування показників ЕКГ.

Фінголімод. Потенціювання ефектів сповільнення серцевого ритму з можливим летальним клінічним наслідком. Це особливо актуально для бета-блокаторів, які пригнічують адренергічні компенсаторні механізми. Необхідний ретельний клінічний нагляд та безперервне моніторування ЕКГ протягом 24 годин після введення першої дози.

Ін'єкційна форма верапамілу. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади. Якщо не можна уникнути застосування цієї комбінації, слід обов'язково забезпечити ретельний клінічний нагляд та постійне моніторування показників ЕКГ.

Антипаразитарні засоби, які можуть спричиняти пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу torsade de pointes (галофантрин, люмефантрин, пентамідин). Підвищений ризик

шлуночкової аритмії, зокрема типу *torsades de pointes*. За можливості слід відмінити один з цих двох препаратів. Якщо неможливо уникнути цієї комбінації, необхідно зробити попередню оцінку тривалості інтервалу QT перед призначенням та контролювати показники ЕКГ під час лікування.

Нейролептики, які можуть спричиняти пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу torsade de pointes: амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левопромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол. Підвищений ризик шлуночкових аритмій, зокрема типу *torsade de pointes*.

Метадон. Підвищений ризик шлуночкових аритмій, зокрема типу *torsade de pointes*.

Фторхінолони, окрім левофлоксацину та моксифлоксацину (протипоказані комбінації). Підвищений ризик шлуночкових аритмій, зокрема типу *torsade de pointes*.

Стимулюючі проносні засоби. Підвищений ризик шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes* (гіпокаліємія є сприятливим фактором). Перед призначенням лікарського засобу необхідно відкоригувати гіпокаліємію, а під час лікування забезпечити моніторування показників ЕКГ і клінічного стану пацієнта та контроль рівня електролітів.

Фідаксоміцин. Збільшення концентрацій фідаксоміцину в плазмі крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів під час застосування.

Субстрати Р-глікопротеїну. Амідарон є інгібітором Р-глікопротеїну. Очікується, що при одночасному застосуванні з субстратами Р-глікопротеїну буде збільшуватися їхня концентрація у крові.

Препарати наперстянки. Пригнічення автоматизму (виражена брадикардія) та порушення атріовентрикулярної провідності. Якщо застосовують дигоксин, підвищується його рівень у крові через зниження його кліренсу. Необхідний контроль ЕКГ та клінічне спостереження, контроль рівня дигоксину в крові та у разі необхідності – коригування доз дигоксину.

Дабігатран. Підвищення концентрації дабігатрану у плазмі крові з підвищенням ризику кровотечі. У разі застосування дабігатрану у післяопераційний період необхідний клінічний моніторинг та за необхідності – коригування дози дабігатрану, однак доза не повинна перевищувати 150 мг/добу.

Субстрати CYP2C9. Амідарон збільшує концентрації речовин, які є субстратами CYP2C9, таких як антагоністи вітаміну К або фенітоїн.

Антагоністи вітаміну К. Збільшення ефекту антагоніста вітаміну К і підвищений ризик кровотечі. Необхідно частіше контролювати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Необхідно коригувати дозу антагоніста вітаміну К під час лікування амідароном і протягом 8 днів після його відміни.

Фенітоїн (шляхом екстраполяції – також фосфенітоїн). Підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові з ознаками передозування, особливо неврологічними (зменшення метаболізму фенітоїну в печінці). Необхідні клінічне спостереження, контроль концентрації фенітоїну у плазмі крові та, можливо, корекція дози.

Флекаїнід (субстрат CYP2D6). Аміодарон підвищує плазмову концентрацію флекаїніду внаслідок інгібування цитохрому CYP2D6. Тому дозу флекаїніду необхідно коригувати.

Субстрати CYP3A4. Аміодарон є інгібітором ферменту CYP3A4 і збільшує концентрації субстратів цього цитохрому в плазмі крові, що може посилювати прояви токсичності цих субстратів.

Статини (симвастатин, аторвастатин та ловастатин). При одночасному застосуванні аміодарону зростає ризик проявів м'язової токсичності (наприклад рабдоміолізу), оскільки статини можуть метаболізуватися CYP3A4. За необхідності застосування статинів разом з аміодароном рекомендується призначати статини, які не метаболізуються CYP 3A4.

Інші препарати, які метаболізуються під дією CYP3A4 (лідокаїн, сиролімус, такролімус, силденафіл, мідозалам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин, тріазолам). Аміодарон є інгібітором ферменту CYP3A4 і збільшує концентрації цих молекул в плазмі крові, що може посилювати прояви токсичності цих речовин.

Лідокаїн. Ризик підвищення концентрації лідокаїну в плазмі крові, що може спричиняти неврологічні та кардіологічні побічні реакції, через пригнічення аміодароном метаболізму лідокаїну в печінці. Необхідні клінічне спостереження та контроль ЕКГ, за потреби – контроль концентрації лідокаїну в плазмі крові та коригування дози лідокаїну під час лікування аміодароном та після його відміни.

Такролімус. Підвищення концентрації такролімусу в крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Необхідне визначення концентрації такролімусу в крові, контроль функції нирок та коригування дози такролімусу протягом одночасного застосування з аміодароном та після його відміни.

Бета-блокатори, крім есмололу та соталолау. Порушення автоматизму та провідності (пригнічення компенсаторних симпатичних механізмів). Необхідний контроль ЕКГ та клінічне спостереження.

Бета-блокатори, які застосовуються при серцевій недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол, небіволол). Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком розвитку вираженої брадикардії. Підвищений ризик розвитку шлуночкової аритмії, зокрема типу *torsade de pointes*. Необхідний регулярний контроль ЕКГ та клінічне спостереження.

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

Дилтіазем для перорального застосування. Ризик брадикардії або атріовентрикулярної блокади, зокрема у хворих літнього віку. Необхідний контроль ЕКГ та клінічне спостереження.

Верапаміл для перорального застосування. Ризик брадикардії або атріовентрикулярної блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. Необхідний контроль ЕКГ та клінічне спостереження.

Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин). Підвищений ризик розвитку шлуночкової аритмії, зокрема шлуночкової тахікардії типу *torsade de pointes*. Необхідний контроль ЕКГ та клінічне спостереження під час одночасного застосування цих препаратів.

Засоби, що можуть спричиняти гіпокаліємію: діуретики (що спричиняють гіпокаліємію самі по собі або в комбінації з іншими препаратами), амфотерицин В (для внутрішньовенного введення), глюкокортикоїди (для системного застосування), тетракозактид. Підвищений ризик шлуночкової аритмії, зокрема типу *torsade de pointes* (гіпокаліємія є сприятливим фактором). Перед призначенням лікарського засобу необхідно відкоригувати гіпокаліємію, а під час лікування – забезпечити моніторування показників ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне спостереження.

Засоби, що викликають брадикардію. Підвищений ризик розвитку шлуночкової аритмії, зокрема шлуночкової тахікардії типу *torsade de pointes*. Слід проводити клінічне спостереження та контроль ЕКГ.

Орлістат. Ризик зниження концентрації аміодарону та його активних метаболітів у плазмі крові. Необхідні клінічне спостереження та за потреби – контроль ЕКГ.

Тамсулозин. Ризик посилення небажаних реакцій, викликаних тамсулозином, через пригнічення його метаболізму в печінці. Під час лікування цим інгібітором ферменту та після його відміни за потреби слід проводити клінічний моніторинг і коригувати дози тамсулозину.

Вориконазол. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*, оскільки може знижуватися метаболізм аміодарону. Необхідний клінічний моніторинг та моніторинг показників ЕКГ, а у разі потреби – коригування дози аміодарону.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

Пілокарпін. Ризик надмірної брадикардії (адитивні ефекти препаратів, що спричиняють брадикардію).

Особливості застосування.

Застереження стосовно способу застосування.

Інфузія через центральні вени: тяжкі порушення ритму, коли пероральне застосування препарату неможливе, за винятком серцево-легеневої реанімації при фібриляції шлуночків, що резистентна до зовнішньої електроімпульсної терапії, у пацієнтів з зупинкою серця.

Розчин аміодарону слід вводити через центральні вени, оскільки введення через периферичні вени може спричинити місцеві реакції, такі як флебіт поверхневих вен. Розчин аміодарону необхідно вводити тільки у вигляді інфузії, оскільки навіть дуже повільна внутрішньовенна ін'єкція препарату може посилити прояви артеріальної гіпотензії, серцеву недостатність або тяжку дихальну недостатність (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцево-легенева реанімація при зупинці серця, що виникла внаслідок фібриляції шлуночків та є резистентною до зовнішньої електроімпульсної терапії.

- Введення через периферичні вени зазвичай не рекомендується через ризик виникнення гемодинамічних порушень (тяжка артеріальна гіпотензія, судинна недостатність). Інфузію через центральні вени слід застосовувати завжди, коли це можливо.
- Рекомендується застосовувати центральний венозний катетер, за умови його наявності та готовності. В іншому разі препарат можна вводити через периферичні вени – найбільшу периферичну вену з максимальним кровотоком.
- Не змішувати з іншими препаратами в одному шприці.
- Слід якомога швидше забезпечити нагляд за хворим у відділенні інтенсивної терапії з постійним моніторингом артеріального тиску і показників ЕКГ.
- Якщо терапію аміодароном необхідно продовжувати, його вводять у вигляді інфузії через центральні вени з постійним спостереженням за артеріальним тиском та ЕКГ.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

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

Серцеві розлади

- Спостерігалися випадки нової або загострення існуючої аритмії (див. розділ «Побічні реакції»).
- Може розвиватися проаритмогенний ефект аміодарону, особливо у разі існування факторів, які сприяють пролонгації QT-інтервалу, таких як застосування деяких комбінацій лікарських засобів та наявність гіпокаліємії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). Ризик виникнення індукованої лікуванням шлуночкової аритмії *torsades de pointes* при застосуванні аміодарону є нижчим у порівнянні з таким ризиком при застосуванні інших антиаритмічних препаратів у пацієнтів з аналогічним ступенем подовження інтервалу QT.

Тяжкі шкірні реакції. Можуть виникати небезпечні для життя або навіть летальні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. Якщо у пацієнтів спостерігаються ознаки або симптоми, які вказують на розвиток цих станів (наприклад прогресуюче шкірне висипання з пухирями або ураженням слизових оболонок), необхідно негайно відмінити лікування аміодароном.

Розлади з боку органів зору

У разі зниження гостроти зору або порушення його чіткості слід негайно провести повне офтальмологічне обстеження із фундоскопією. Виникнення нейропатії зорового нерва або невриту зорового нерва, обумовлених аміодароном, вимагає відміни лікування аміодароном,

оскільки продовження лікування може спричинити прогресування порушень до сліпоти (див. розділ «Побічні реакції»).

Тяжка брадикардія та порушення серцевої провідності. Спостерігалися випадки виникнення тяжкої, потенційно небезпечної для життя брадикардії та порушень провідності у пацієнтів, які приймали аміодарон у комбінації з софосбувіром.

Брадикардія зазвичай виникала від декількох годин до декількох днів, проте спостерігалися випадки появи симптомів через довший час, здебільшого протягом 2 тижнів після початку противірусного лікування гепатиту С (ВГС).

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

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

З огляду на тривалий час напіввиведення аміодарону кардіомоніторинг, описаний вище, також необхідно проводити пацієнтам, які припинили прийом препарату в останні декілька місяців і мають розпочати лікування медичними препаратами, що містять софосбувір.

Усі пацієнти, які зараз приймають або нещодавно приймали аміодарон у комбінації з медичними препаратами, що містять софосбувір повинні бути попереджені про симптоми брадикардії і порушень серцевої провідності, а також їм необхідно рекомендувати у разі виникнення таких симптомів негайно звернутися за медичною допомогою.

Легеневі ефекти. Спостерігалось кілька випадків інтерстиціального пневмоніту при застосуванні ін'єкційного аміодарону. Поява задишки або сухого кашлю, як окремо, так і на тлі погіршення загального стану, вказує на можливість легеневої токсичності, наприклад інтерстиціального пневмоніту, та потребує контролю за станом пацієнта за допомогою рентгенологічних методів обстеження (див. розділ «Побічні реакції»). Крім того, у деяких пацієнтів, які лікувалися аміодароном, спостерігалися випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому безпосередньо після хірургічного втручання, тому під час штучної вентиляції легенів рекомендовано ретельно спостерігати за станом таких пацієнтів.

Печінкові ефекти. Протягом 24 годин після початку застосування розчину аміодарону може розвиватися тяжка, а іноді й летальна гепатоцелюлярна недостатність. На початку лікування і надалі протягом усього курсу лікування аміодароном рекомендовано регулярне моніторування функції печінки (див. розділ «Побічні реакції»).

Допоміжні речовини. Кордарон⁰ містить 60 мг бензилового спирту в ампулі по 3 мл. Бензиловий спирт може викликати алергічні реакції.

Внутрішньовенне введення бензилового спирту призводило до серйозних побічних реакцій та летальних випадків у новонароджених («gasping syndrome»). Мінімальна кількість бензилового спирту, що може призвести до проявів токсичності, невідома. У дітей молодшого віку існує підвищений ризик таких проявів у зв'язку з накопиченням бензилового спирту.

Великі кількості бензилового спирту слід застосовувати з обережністю та тільки за необхідності, особливо пацієнтам із порушенням функцій печінки або нирок, вагітним та жінкам, які годують груддю, у зв'язку з ризиком накопичення та токсичності (метаболічний ацидоз).

Щодо впливу під час вагітності та годування груддю див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Застереження. Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія: важливо враховувати ситуації, що можуть асоціюватися з гіпокаліємією і можуть спровокувати проаритмогенні ефекти. Гіпокаліємію слід усунути до застосування аміодарону.

За винятком екстрених ситуацій, ін'єкційний аміодарон необхідно застосовувати тільки в спеціалізованих відділеннях інтенсивної терапії за умови постійного моніторингу (ЕКГ, артеріальний тиск).

Анестезія. Перед хірургічним втручанням необхідно поінформувати анестезіолога про те, що пацієнт отримує аміодарон.

Тривале лікування аміодароном може підвищити ризик розвитку гемодинамічних побічних ефектів, пов'язаних із загальною або місцевою анестезією, таких як брадикардія, артеріальна гіпотензія, зниження хвилинного об'єму серцевого викиду та порушення провідності.

Комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») з бета-блокаторами, крім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація потребує застережень при застосуванні), верапамілом та дилтіаземом слід розглядати лише для запобігання шлуночковим аритміям, що загрожують життю, і для серцево-легеневої реанімації при зупинці серця внаслідок фібриляції шлуночків, яка є резистентною до зовнішньої електроімпульсної терапії.

Трансплантація

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження на тваринах не показали жодних тератогенних ефектів препарату, тому не передбачається виникнення будь-яких вад розвитку у людини. На сьогодні речовини, які викликають вади розвитку у людини, продемонстрували

тератогенність у тварин в належним чином контрольованих дослідженнях у двох біологічних видів дослідних тварин.

З клінічної точки зору наразі немає достатньої кількості відповідних даних для оцінки можливої тератогенної дії аміодарону при його застосуванні під час I триместру вагітності.

Оскільки щитоподібна залоза плода починає зв'язувати йод з 14-го тижня вагітності, у разі застосування препарату до цього терміну не слід очікувати жодного негативного впливу на щитоподібну залозу плода. Надмірне навантаження йодом при застосуванні аміодарону пізніше цього періоду може спричинити гіпотиреоз у плода, який може бути виявлений за допомогою лабораторних аналізів або навіть проявлятися клінічно у вигляді зобу.

Таким чином, застосування цього лікарського засобу під час вагітності протипоказане з II триместру.

Оскільки бензиловий спирт проникає через плацентарний бар'єр, великі його кількості слід застосовувати з обережністю та тільки за необхідності у зв'язку з ризиком накопичення та токсичності (метаболічний ацидоз).

Годування груддю. Аміодарон та його метаболіти разом з йодом екскретуються в грудне молоко у концентраціях, вищих, ніж їхні концентрації у плазмі крові жінки. Через ризик розвитку гіпотиреозу у новонародженого годування груддю протипоказане під час лікування аміодароном.

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

Спосіб застосування та дози.

З причин, пов'язаних із лікарською формою препарату, необхідно використовувати концентрації не менш ніж еквівалент 2 ампул на 500 мл. Кордарон[®] можна вводити тільки на ізотонічному (5 %) розчині глюкози.

Не розводити препарат ізотонічним розчином натрію хлориду, оскільки можливе утворення преципітату!

Не змішувати з іншими препаратами в одній інфузійній системі.

Кордарон[®] для внутрішньовенного введення слід застосовувати лише тоді, коли є необхідне обладнання для моніторингу серцевої функції, дефібриляції та кардіостимуляції.

Кордарон[®] для внутрішньовенного введення можна застосовувати перед проведенням кардіоверсії постійним струмом.

Аміодарон слід вводити через центральний венозний доступ, за винятком випадків проведення серцево-легеневої реанімації при фібриляції шлуночків, резистентній до електродефібриляції, у

пацієнтів з зупинкою серця. За цих обставин можна використовувати периферичний доступ, якщо немає можливості забезпечити центральний венозний доступ (див. розділ «Особливості застосування»).

Серйозні порушення ритму, за яких пероральний прийом препарату неприйнятний, за винятком випадків проведення серцево-легеневої реанімації при фібриляції шлуночків, резистентній до електродефібриляції, у пацієнтів із зупинкою серця:

Інфузійне введення через центральний венозний доступ.

- Навантажувальна доза: стандартна рекомендована доза препарату становить 5 мг/кг маси тіла, яка вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії протягом інтервалу часу від 20 хвилин до 2 годин бажано за допомогою інфузомату, і має бути введена повторно 2 або 3 рази за 24-годинний період.

Ефект цього лікарського засобу є короточасним, що робить необхідним продовжувати його введення шляхом інфузії.

- Підтримуюча доза: 10–20 мг/кг на добу (в середньому 600–800 мг на добу, до 1,2 г на добу) в 250 мл розчину глюкози протягом кількох днів.

Перехід на пероральну терапію (3 таблетки на добу) необхідно розпочати з першого дня інфузійної терапії. Дозу можна збільшити до 4 або навіть 5 таблеток на добу.

Серцево-легенева реанімація при фібриляції шлуночків, резистентній до електродефібриляції, у пацієнтів із зупинкою серця.

При застосуванні лікарського засобу у такій ситуації рекомендовано використовувати центральний венозний катетер (за умови його наявності та готовності); в іншому разі препарат можна вводити через периферичні вени, використовуючи по можливості найбільшу периферичну вену з максимальним кровотоком.

- Початкова доза становить 300 мг (або 5 мг/кг маси тіла), що вводиться розведеною у 20 мл 5% розчину глюкози шляхом швидкої ін'єкції.

- Якщо фібриляція шлуночків зберігається, можна застосувати внутрішньовенне введення додаткових 150 мг (або 2,5 мг/кг маси тіла) препарату.

- Не додавати в шприц жодних інших засобів.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону дітям на сьогодні не оцінювалися. Щодо наявної наразі інформації див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика». Оскільки ампули аміодарону для ін'єкційного введення містять бензиловий спирт, лікарський засіб слід застосовувати з особливою обережністю новонародженим та дітям віком до 3 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Інформації щодо передозування аміодарону при внутрішньовенному введенні не існує.

Інформації щодо передозування аміодарону при пероральному застосуванні мало.

Повідомлялося про кілька випадків синусової брадикардії, шлуночкової аритмії, зокрема пароксизмальної тахікардії «torsade de pointes», та ураження печінки.

Лікування має бути симптоматичним. З огляду на фармакокінетичні властивості препарату, рекомендується тривале спостереження за пацієнтом та контроль функції серця. Аміодарон і його метаболіти не піддаються діалізу.

Побічні реакції. Побічні реакції класифіковані за класами систем органів та за частотою виникнення відповідно до таких критеріїв: дуже часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$; $< 1\%$); рідко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); поодинокі ($< 0,01\%$), частота невідома (не можна оцінити за доступними даними).

-

Порушення з боку серця.

Часто: брадикардія.

Поодинокі: в окремих випадках повідомлялося про виражену брадикардію, а у більш виняткових випадках – про зупинку синусового вузла, особливо у пацієнтів літнього віку. Проаритмічний ефект.

Частота невідома: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу *torsade de pointes* (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота.

Частота невідома: панкреатит/гострий панкреатит.

Порушення загального стану та реакції у місці введення препарату.

Часто: можлива запальна реакція, зокрема флебіт поверхневих вен, у разі введення безпосередньо в периферичну вену; реакції у місці введення, зокрема біль, еритема, набряк, некроз, екстравазація, утворення інфільтрату, запалення, флебіт та флегмона.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Повідомлялося про ураження печінки, що діагностувалися за підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові. Повідомлялося про нижчезазначені побічні явища.

Поодинокі:

- зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5–3 рази вище норми) на початку лікування, яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно;
- гостре ураження печінки зі значним підвищенням рівня трансаміназ у сироватці

крові та/або з жовтяницею, включаючи печінкову недостатність, іноді летальну (див. розділ «Особливості застосування»), що вимагає відміни препарату;

- хронічне ураження печінки під час тривалого лікування (при пероральному застосуванні). Гістологічна картина відповідає псевдоалкогольному гепатиту. Оскільки клінічні та лабораторні ознаки виражені не чітко (варіабельна гепатомегалія, підвищення рівнів трансаміназ в сироватці крові у 1,5–5 разів понад норму), показаний регулярний моніторинг показників функції печінки. У разі підвищення рівнів трансаміназ в крові, навіть помірного, що виникає після лікування препаратом протягом більш ніж 6 місяців, слід підозрювати хронічне ураження печінки. Клінічні порушення та відхилення лабораторних показників від норми зазвичай усуваються після відміни препарату, хоча у кількох зареєстрованих випадках ці зміни були необоротними.

Порушення з боку імунної системи.

Поодинокі: анафілактичний шок.

Частота невідома: повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку та/або кропив'янки.

Ендокринні розлади.

Дуже часто: порушення з боку щитоподібної залози: за відсутності яких-небудь клінічних ознак дисфункції щитоподібної залози певна «невідповідність» рівнів гормонів щитоподібної залози (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3) не вимагає відміни препарату.

Часто: порушення з боку щитоподібної залози:

- гіпотиреоз проявляється класичними симптомами збільшення маси тіла, підвищеної чутливості до холоду, апатії, сонливості. Чітко виражене підвищення рівня ТТГ підтверджує цей діагноз. Нормальна функція щитоподібної залози зазвичай відновлюється поступово протягом 1–3 місяців після припинення лікування; відміна препарату не обов'язкова. Якщо застосування аміодарону має обґрунтовані показання, лікування можна продовжувати у комбінації із замісною терапією гормонами щитоподібної залози з використанням L-тироксину, підбираючи дозу залежно від рівня ТТГ.

- гіпертиреоз діагностувати значно важче, оскільки його симптоматика є менш вираженою (невелике безпричинне зменшення маси тіла, зниження ефективності антиангінальної та/або антиаритмічної терапії). У пацієнтів літнього віку можуть виникати психічні симптоми або прояви у вигляді тиреотоксикозу. Діагноз підтверджується вираженим зниженням рівня високочутливого ТТГ. У цьому разі слід обов'язково відмінити аміодарон, через 3–4 тижні після чого зазвичай починається клінічне одужання. Потенційно летальні серйозні випадки потребують невідкладного початку належного лікування.

Якщо причиною для занепокоєння є тиреотоксикоз (як сам по собі, так і через його вплив на

вразливу рівновагу міокарда), то з огляду на мінливу ефективність синтетичних антитиреоїдних препаратів можна однозначно рекомендувати лікування кортикостероїдами (1 мг/кг) упродовж досить тривалого періоду (3 місяці). Повідомлялося про випадки гіпертиреозу, що виникали упродовж кількох місяців після відміни аміодарону.

Дуже рідко: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ).

Порушення з боку нервової системи.

Поодинокі: доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина головного мозку). Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Поодинокі:

- інтерстиціальний пневмоніт або фіброз, іноді з летальним наслідком.

— гострий респіраторний дистрес-синдром, що, як правило, пов'язаний з інтерстиціальним пневмонітом, в окремих випадках – летальний, іноді – у ранній післяопераційний період (підозрювалася можлива взаємодія з високими дозами кисню). У разі виникнення цієї побічної реакції слід розглянути можливість відміни аміодарону та з'ясувати доцільність призначення кортикостероїдів (див. розділ «Особливості застосування»).

— бронхоспазм і/або апное у разі тяжкої дихальної недостатності, особливо у хворих на бронхіальну астму.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Поодинокі: надмірне потовиділення, алопеція.

Часто: екзема;

Частота невідома:

- тяжкі, іноді летальні, шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла) та синдром Стівенса – Джонсона;

- бульозний дерматит;

- DRESS-синдром (медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами).

Розлади з боку органів зору

Частота невідома: нейропатія/неврит зорового нерва, які можуть прогресувати до повної сліпоти.

Порушення з боку судин.

Часто: зазвичай помірне та нетривале зниження артеріального тиску. Повідомлялося про випадки тяжкої артеріальної гіпотензії або колапсу, зокрема, у разі передозування або після дуже швидкого введення.

Поодинокі: припливи жару.

Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Частота невідома: біль у ділянці попереку, біль у спині.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи.

Частота невідома: нейтропенія, агранулоцитоз.

Розлади з боку психіки.

Часто: зниження лібідо.

Частота невідома: марення (в тому числі стан сплутаності свідомості), галюцинації.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Частота невідома: зниження лібідо.

Травми, отруєння та ускладнення процедур.

Частота невідома: первинна дисфункція трансплантата після трансплантації серця з потенційним летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

-

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після схвалення лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу забезпечити постійний моніторинг співвідношення «користь/ризик» для даного лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані небажані реакції через національну систему фармаконагляду.

-

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Несумісність. Застосовувати тільки дозволені розчинники (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

Упаковка. № 6: по 3 мл в ампулі; по 6 ампул в полімерних чарунках у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Санофі Вінтроп Індастріа.
2. Санофі С.р.л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. 1 rue de la Vierge Ambarès et Lagrave 33565 CARBON BLANC SEDEKS, Франція.
2. Via Valskanello, 4, ANANINI (FR), 03012, Італія

Заявник.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.