ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
АМИОДАН

Регистрационный номер: ЛП-005267
Торговое наименование: Амиодан
Международное непатентованное наименование: амиодарон
Лекарственная форма: таблетки

Состав на 1 таблетку:
Действующее вещество: амиодарона гидрохлорид – 200,00 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 71,00 мг; крахмал кукурузный – 65,05 мг; повидон-К25 – 7,70 мг; магния стеарат – 3,85 мг; кремния диоксид коллоидный – 2,40 мг.
Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки от белого до бежевого с сероватым или желтоватым оттенком цвета, с риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа: антиаритмическое средство
Код АТХ: C01BD01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Амиодарон относится к III классу антиаритмических препаратов (класс ингибиторов репаризации) или увеличивает механизмом антиаритмического действия, так как помимо свойств антиаритмиков III класса (блокада калиевых каналов) он обладает эффектами антиаритмиков I класса (блокада натриевых каналов), антиаритмиков IV класса (блокада кальциевых каналов) и неконкурентным бета-адреноблокирующим действием.
Кроме антиаритмического действия у него имеются антиангинальный, коронарорасширяющий, альфа- и бета-адреноблокирующий эффекты.
Антиаритмические свойства:
- Увеличение продолжительности 3-й фазы потенциала действия кардиомиоцитов (в основном за счет блокирования ионного тока калиевых каналов – эффект антиаритмического средства III класса по классификации Вильямса);
- Уменьшение автоматизма синусового узла, приводящее к уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- Неконкурентная блокада альфа- и бета-адренергических рецепторов;
- Замедление синоатриальной, предсердной и атриовентрикулярной (AV) проводимости, более выраженное при тахикардии;
- Отсутствие изменений проводимости желудочков;
- Увеличение длительности рефрактерных периодов и уменьшение возбудимости миокарда предсердий и желудочков, а также увеличение продолжительности рефрактерного периода AV узла;
- Замедление скорости проведения и увеличение продолжительности рефрактерного периода в дополнительных путях предсердно-желудочкового проведения.
Другие эффекты амиодарона:
- Отсутствие отрицательного инотропного действия при приеме внутрь;
- Снижение потребления кислорода миокардом за счет умеренного снижения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и ЧСС;
- Увеличение коронарного кровотока за счет прямого воздействия на гладкую мускулатуру коронарных артерий;
- Поддержание величины сердечного выброса за счет снижения давления в аорте и снижения периферического сопротивления;
- Влияние на обмен тиреоидных гормонов: ингибирование превращения T_3 в T_4 (блокада тироксин-5-дейодиназы) и блокирование захвата этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, приводящее к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард.
Терапевтические эффекты наблюдаются в среднем через неделю после начала приема препарата (от нескольких дней до двух недель). После прекращения его приема амиодарон определяется в плазме крови на протяжении 9 месяцев. Следует принимать во внимание возможность сохранения фармакодинамического действия амиодарона в течение 10-30 дней после его отмены.
Фармакокинетика
Биодоступность после приема внутрь у разных пациентов колеблется от 30 до 80% (среднее значение около 50%). После однократного приема внутрь амиодарона максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 3-7 ч. Однако терапевтическое действие обычно развивается через неделю после начала приема препарата (от нескольких дней до двух недель). Амиодарон является препаратом с медленным поступлением в ткани и высокой аффинностью к ним. Связь с белками плазмы крови составляет 95% (62% – с альбумином, 33,5% – с бета-липопротеинами). Амиодарон имеет большой объем распределения. В течение первых дней печения амиодарон накапливается почти во всех тканях, в особенности в жировой ткани и, кроме нее, в печени, легких, селезенке и роговице.
Амиодарон метаболизируется в печени с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2C8. Его главный метаболит – десэтиламиодарон – фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения.
Амиодарон и десэтиламиодарон in vitro обладают способностью ингибировать изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и десэтиламиодарон также продемонстрировали способность ингибирования некоторых транспортеров, таких как Р-гликопротеин (P-gp) и переносчик органических катионов (POCT). In vivo наблюдаются взаимодействие амиодарона с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp.
Выведение амиодарона начинается спустя несколько дней, а достижение равновесия между поступлением и выведением амиодарона (достижение равновесного состояния) наступает спустя от одного до нескольких месяцев, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Основным путем выведения амиодарона является кишечник. Амиодарон и его метаболиты не выводятся при помощи гемодиализа. Амиодарон обладает длительным периодом полувыведения с большой индивидуальной вариабельностью (поэтому при подборе дозы, например, ее увеличении или уменьшении, следует помнить, что необходим, по крайней мере, 1 месяц для стабилизации новой плазменной концентрации амиодарона). Выведение при приеме внутрь протекает в 2 фазы: начальная (период полувыведения первой фазы) – 4-21 ч, период полувыведения во 2-ой фазе – 25-110 дней. После продолжительного приема внутрь средний период полувыведения – 40 дней. После отмены препарата полное выведение амиодарона из организма может продолжаться в течение нескольких месяцев. Каждая доза амиодарона (200 мг) содержит 75 мг йода. Часть йода высвобождается из препарата и обнаруживается в моче в виде йодида (6 мг за 24 ч при суточной дозе амиодарона 200 мг). Большая часть йода, остающаяся в составе препарата, выводится через кишечник после прохождения через печень, однако, при продолжительном приеме амиодарона, концентрации йода в крови могут достигнуть 60-80% от концентраций амиодарона в крови. Особенностями фармакокинетики препарата объясняется применение «нагрузочных» доз, которые направлено на быстрое накапливание амиодарона в тканях, при котором проявляется его терапевтическое действие.
Фармакокинетика при печеночной недостаточности: в связи с незначительностью выведения препарата почками у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется коррекции дозы амиодарона.

Показания к применению
Профилактика рецидивов пароксизмальных нарушений ритма
- Угрожающие жизни желудочковые аритмии, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков (лечение должно быть начато в стационаре при тщательном кардиомониторном контроле).
- Наджелудочковых пароксизмальных тахикардий:
- документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов с органическим заболеванием сердца;
- документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов без органических заболеваний сердца, когда антиаритмические препараты других классов не эффективны или имеются противопоказания к их применению;
- документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.
- Мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий.
Профилактика внезапной аритмической смерти у пациентов группы высокого риска
- Пациенты после недавно перенесенного инфаркта миокарда, имеющие более 10 желудочковых экстрасистол в 1 час, клинические проявления хронической сердечной недостаточности и сниженную фракцию выброса левого желудочка (менее 40%).
Амиодарон может применяться при лечении нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или нарушениями фракции левого желудочка.

Противопоказания
- повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или вспомогательным веществам препарата;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- синдром слабости синусового узла, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада при отсутствии у пациента установленного кардиостимулятора (риск «остановки» синусового узла);
- атриовентрикулярная блокада II-III степени при отсутствии у пациента кардиостимулятора;
- гипокалиемия, гипомагниемия;
- сочетание с препаратами способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- антиаритмические препараты: IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид); антиаритмические препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат); соталол;
- другие (не антиаритмические) препараты, такие как бепридил; винкамин; некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, цикламазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флупеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд, вераприд); бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; цизаприд; трициклические антидепрессанты; цизаприд; макролидные антибиотики (в частности эритромицин при внутривенном введении, спирамицин); азолы, противомалярийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол, терфенадин; фторхинолоны.
- Брожение или приобретенное удлинение интервала QT.
- Дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз).
- Интерстициальная болезнь легких.
- Беременность (за исключением особых случаев, см раздел «Применение при беременности и в период кормления грудью»).
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период кормления грудью»).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью
Декомпенсированная или тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III-IV функционального класса по классификации NYHA), печеночная недостаточность, бронхиальная астма, тяжелая дыхательная недостаточность, у пациентов пожилого возраста (высокий риск развития тяжелой брадикардии), атриовентрикулярная блокада I степени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Доступная в настоящее время клиническая информация недостаточна для определения возможности или невозможности возникновения пороков развития у эмбриона при применении амиодарона в I триместре беременности.
Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод только с 14-ой недели беременности, то не ожидается влияния на нее амиодарона в случае его более раннего применения. Избыток йода при применении препарата после этого периода может привести к появлению лабораторных признаков гипотиреоза у новорожденного или даже к формированию у него клинически значимого зоба.
Ввиду возможного воздействия на щитовидную железу плода амиодарон противопоказан во время беременности, за исключением особых случаев, когда ожидаемая польза его применения у беременной женщины превышает риски для плода (при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма сердца).
Период грудного вскармливания
Амиодарон выделяется в грудное молоко в значительных количествах, поэтому препарат противопоказан в период кормления грудью (в исключительных случаях применяют препарат следует отменить или прекратить грудное вскармливание).

Способ применения и дозы
Препарат Амиодарон применять только по назначению врача!
Таблетки принимают внутрь, до приема пищи и запиваются достаточным количеством воды.
Нагрузочная (насыщающая) доза могут быть применены различные схемы насыщения.
В стационаре: начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет 600-800 мг/сутки (до максимальной дозы 1200 мг/сут), до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 5-8 дней).
Амбулаторно: начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет 600-800 мг/сутки до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 10-14 дней).
Поддерживающая доза: может варьировать у разных пациентов от 100 до 400 мг/сутки.
Следует применять минимальную эффективную дозу в соответствии с индивидуальным терапевтическим эффектом.
Так как амиодарон имеет очень большой период полувыведения, его можно принимать через день или делать перерывы в его приеме 2 дня в неделю.
Средняя терапевтическая разовая доза – 200 мг, средняя терапевтическая суточная доза – 400 мг. Максимальная разовая доза – 400 мг, максимальная суточная доза – 1200 мг.

Побочные действие
Частота побочных эффектов была определена в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): *очень часто* (≥ 1/10); *часто* (от ≥ 1/100 до < 1/10); *нечасто* (от ≥ 1/1000 до < 1/100); *редко* (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *очень редко* – гемолитическая анемия, апластическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, лимфаденопатия.
Нарушения со стороны сердца: *часто* – брадикардия, обычно умеренная и доозависимая; *нечасто* – аритмогенные действия (возникновение новых нарушений ритма или утяжеление существующих нарушений ритма, в некоторых случаях с последующей остановкой сердца) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»), нарушения проводимости (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада различных степеней тяжести); *очень редко* – выраженная брадикардия или остановка синусового узла у пациентов с дисфункцией синусового узла или синдром пациентов пожилого возраста (см. раздел «Противопоказания»), «пируэтная» тахикардия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», подраздел «Фармакодинамическое взаимодействие» и раздел «Особые указания»).
Нарушения со стороны сосудов: *очень редко* – васкулит.
Нарушения со стороны эндокринной системы: *часто* – гипотиреоз, гипертиреоз, иногда с летальным исходом; *очень редко* – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.
Нарушения со стороны органа зрения: *очень часто* – микроотложения в эпителии роговицы, состоящие из сложных липидов. Они обычно ограничены областью зрачка и исчезают после отмены препарата. Иногда они могут вызвать нарушения зрения в виде появления цветного ореола при ярком освещении или нечеткость зрения; *очень редко* – нейропатия/неврит зрительного нерва, которые могут прогрессировать до развития слепоты.
Нарушения со стороны пищеварительного тракта: *очень часто* – тошнота, диспепсия (притупление или потеря вкусовых ощущений), обычно возникающие при приеме нагрузочной дозы и проходящие после снижения дозы; *частота неизвестна* – панкреатит/острый панкреатит, сухость слизистой оболочки полости рта, запор.
Общие расстройства: *частота неизвестна* – обратимое облысение, потемнение костного мозга.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *очень часто* – изолированное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, обычно умеренное (превышение верхней границы нормы от 1,5 до 3 раз), наблюдающееся в начале применения. Активность ферментов обычно возвращается к нормальным значениям при уменьшении дозы или даже спонтанно; *часто* – острое поражение печени с повышением активности трансаминаз или/и желтухой, вплоть до развитие печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особые указания»); *очень редко* – хронические заболевания печени (неспецифический гепатит, цирроз), иногда с летальным исходом.
Нарушения со стороны иммунной системы: *частота неизвестна* – ангионевротический отек (отек Квинке), анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок.
Лабораторные и инструментальные данные: *очень редко* – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *частота неизвестна* – снижение аппетита.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *частота неизвестна* – миопатия, миопатия, миопатия, миопатия.
Нарушения со стороны нервной системы: *часто* – экстрапирамидный тремор, кошмарные сновидения, нарушения сна; *нечасто* – периферическая сенсорно-моторная нейропатия или/и миопатия, обычно обратимые после отмены препарата (см. раздел «Особые указания»); *очень редко* – мозжечковая атаксия, доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдопустулоз головного мозга), головная боль; *частота неизвестна* – паркинсонизм, паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное восприятие запаха, объективно отсутствующего).
Нарушения психики: *частота неизвестна* – состояние спутанности сознания, галлюцинации, галлюцинации.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: *очень редко* – эпидидимит, импотенция; *частота неизвестна* – снижение либидо.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *часто* – легочная токсичность (альвеолярный/интерстициальный пневмонит или фиброз, плеврит, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией [криптогенной организующейся пневмонией]), иногда с летальным исходом; *очень редко* – бронхоспазм у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, иногда с летальным исходом, обычно развивающийся непосредственно после хирургических вмешательств (возможное взаимодействие с высокой концентрацией кислорода) (см. разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); *частота неизвестна* – легочное кровотечение.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *очень часто* – фотосенсибилизация; *часто* – в случае продолжительного применения препарата в высоких суточных дозах может наблюдаться сероватая или голубоватая пигментация кожи; после прекращения лечения эта пигментация медленно исчезает; *очень редко* – во время проведения лучевой терапии могут встречаться эритемы; кожная сыпь, обобщенная, экзофолиативный дерматит, алопеция; *частота неизвестна* – экзема, крапивница, тяжелые кожные реакции, иногда фатальные, включая токсический эпидермальный некролиз/синдром Стивенса-Джонсона, буллезный дерматит; лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами.

Передозировка
При приеме внутрь очень больших доз описано несколько случаев синусовой брадикардии, остановки сердца, приступов желудочковой тахикардии, пароксизмальной желудочковой «пируэтной» тахикардии и поражения печени. Возможно замедление атриовентрикулярной проводимости, усиление уже имеющейся сердечной недостаточности.
Лечение: симптоматическое. Промывание желудка, прием активированного угля (если препарат принят недавно), симптоматическая терапия: при брадикардии – бета-адреномиметиками или установка кардиостимулятора; при тахикардии типа «пируэт» – ввиде введения солей магния, кардиостимулятора. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Фармакодинамическое взаимодействие
Лекарственные средства, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT
Лекарственные средства, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»
Комбинированная терапия с лекарственными средствами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» противопоказана, так как при этом увеличивается риск развития потенциально летальной полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».
К ним относятся:
- антиаритмические лекарственные средства: IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид); соталол; бепридил;
- другие (не антиаритмические) лекарственные средства, такие как винкамин, некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, цикламазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флупеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд, вераприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; цизаприд; трициклические антидепрессанты; цизаприд; макролидные антибиотики (в частности эритромицин при внутривенном введении, спирамицин); азолы, противомалярийные лекарственные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, пумефантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол; терфенадин.
Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT
Одновременный прием амиодарона с лекарственными средствами способными увеличивать продолжительность интервала QT, должен основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможность возрастания риска полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт») (см. раздел «Особые указания»); при применении таких комбинаций необходимо регулярно контролировать ЭКГ пациентов (для выявления удлинения интервала QT), а также содержание калия и магния в крови. У пациентов, принимающих амиодарон, следует избегать применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин.
Лекарственные средства, урежающие сердечный ритм или вызывающие нарушения автоматизма или проводимости
Комбинированная терапия с этими лекарственными средствами не рекомендуется. Бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, урежающие сердечный ритм (верапамил, дилтиазем), могут вызвать нарушения автоматизма (развитие чрезмерной брадикардии) и проводимости.
Лекарственные средства, способные вызвать гипокалиемию
Нерекомендуемые комбинации
- Со слабительными средствами, стимулирующими перистальтику кишечника, которые могут вызвать гипокалиемию, увеличивая риск развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Одновременно с амиодароном следует применять слабительные средства других фармакологических групп.
Комбинации, требующие осторожности при применении
- С диуретиками, вызывающими гипокалиемию (в монотерапии или в комбинациях с другими лекарственными средствами).
- С системными кортикостероидами (глюкокортикостероидами, минералокортикостероидами) и тетракозактидом.
- С амфотерицином В (внутривенное введение).
Необходимо предотвратить развитие гипокалиемии, а в случае ее возникновения, восстанавливать до нормальных значений содержание калия в крови, контролировать содержание электролитов в крови и ЭКГ (на предмет возможного удлинения интервала QT), а в случае возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», не следует применять антиаритмические препараты (должна быть начата желудочковая кардиостимуляция; возможно внутривенное введение солей магния).
Лекарственные средства для общей анестезии
Сообщалось о возможности развития следующих тяжелых осложнений у пациентов, принимающих амиодарон, при проведении общей анестезии: брадикардия (резистентная к введению атропина), артериальная гипотензия, нарушения проводимости, снижение сердечного выброса.
Наблюдались очень редкие случаи тяжелых осложнений со стороны дыхательной системы, иногда с летальным исходом (острый респираторный дистресс-синдром взрослых), которые развивались непосредственно после хирургического вмешательства, возникновение которого связывается с взаимодействием с высокими концентрациями кислорода.
Лекарственные средства, урежающие сердечный ритм (клонидин, гуанфацин; сиклобуты холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин), пиридостигмин, пиридостигмина бромид, неостигмина бромид), пилокарпин)
Риск развития чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).
Влияние амиодарона на другие лекарственные средства
Амиодарон или его активный метаболит десэтиламиодарон ингибируют изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp и могут увеличивать системную экспозицию лекарственных препаратов, являющихся их субстратами. В связи с продолжительным периодом полувыведения амиодарона данное взаимодействие может наблюдаться даже через несколько месяцев после прекращения его приема.
Лекарственные средства, являющиеся субстратами P-gp
Амиодарон является ингибитором P-gp. Ожидается, что его совместный прием с лекарственными средствами, являющимися субстратами P-gp, приведет к увеличению системной экспозиции последних.
- *Сердечные гликозиды (препараты наперстянки)*
Возможность возникновения нарушений автоматизма (выражавшая брадикардия) и предсердно-желудочковой проводимости. 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 дигиталической интоксикации. Может потребоваться снижение дз дигоксина.
- *Дабигатран*
Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении амиодарона с дабигатраном из-за риска возникновения кровотечения. Может потребоваться коррекция дозы дабигатрана в соответствии с указаниями в его инструкции по медицинскому применению.
Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9
Амиодарон повышает концентрацию в крови лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин, за счет ингибирования данного изофермента CYP2C9.
- *Варфарин*
При комбинации варфарина с амиодароном возможно усиление эффектов непрямого антикоагулянта, что увеличивает риск развития кровотечения. Следует регулярно контролировать протромбиновое время (нужно определяемое МНО (международное нормализованное отношение) и проводить коррекцию дозы непрямых антикоагулянтов, как во время лечения амиодароном, так и после прекращения его приема.
- *Фенитоин*
При сочетании фенитоина с амиодароном возможно развитие передозировки фенитоина, что может приводить к появлению неврологических симптомов; необходим клинический мониторинг и, при первых же признаках передозировки, снижение дозы фенитоина, желательно определение концентрации фенитоина в плазме крови.
Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2D6
- *Флекаинид*
Амиодарон повышает плазменную концентрацию флекаинида за счет ингибирования изофермента CYP2D6, в связи с чем, требуется коррекция дз флекаинида.
Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP3A4
При сочетании амиодарона, ингибитора изофермента CYP3A4, с этими лекарственными средствами возможно повышение их плазменных концентраций, что может приводить к увеличению их токсичности и/или усилению фармакодинамических эффектов, а также может потребовать снижения их дз. Ниже перечислены такие лекарственные средства:
- *Циклоспорин*
Сочетание циклоспорина с амиодароном может увеличить концентрации циклоспорина в плазме крови, необходима коррекция дозы циклоспорина.
- *Фентанил*
Комбинация с амиодароном может увеличить фармакодинамические эффекты фентанила и увеличить риск развития его токсических эффектов.
Рекомендуется применение статинов, не метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4.
- *Другие лекарственные средства, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP3A4: лидокаин* (риск развития синусовой брадикардии и неврологических симптомов), *такролимус* (риск нефротоксичности), *силденафил* (риск увеличения его побочных эффектов), *мидазолам* (риск развития психоматорных эффектов), *тризолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.*
Лекарственные средства, являющиеся субстратами изофермента CYP2D6 и CYP3A4
- *Декстрометорфан*
Амиодарон ингибирует изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 и может теоретически повышать плазменную концентрацию декстрометорфана в крови.
- *Клопидогрел*
Клопидогрел является неактивным тиенопиридиновым лекарственным средством, метаболизирующимся в печени с образованием активных метаболитов. Возможно взаимодействие между клопидогрелом и амиодароном, которое может привести к снижению эффективности клопидогрела.
Влияние других лекарственных средств на амиодарон
Ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 могут иметь потенциал ингибирования метаболизма амиодарона, увеличивая его концентрации в крови и, соответственно, риск увеличения его фармакодинамических и побочных эффектов. Рекомендовано избегать приема ингибиторов изофермента CYP3A4 одновременно с амиодароном. Ингибиторы лекарственных средств, таких как циметидин и ингибиторы ВИЧ-протеазы (в том числе индинавир) во время лечения амиодароном.
Ингибиторы ВИЧ-протеазы при одновременном применении с амиодароном могут повышать концентрацию амиодарона в крови.
Индукторы изофермента CYP3A4
- *Рифампицин*
Рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, при совместном применении с амиодароном он может снижать планшемные концентрации амиодарона и дезэтиламиодарона.
- *Препараты Зверобоя продырявленного*
Зверобой продыравленный является мощным индуктором изофермента CYP3A4. В связи с этим теоретически возможно снижение планшемной концентрации амиодарона и уменьшение его клинического действия (данные отсутствуют).
Другие лекарственные взаимодействия с амиодароном см. раздел «Особые указания»)
- *С софосбуувием в монотерапии или в сочетании с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир, ледипасвир*
Не рекомендуется одновременное применение амиодарона с софосбуувием в монотерапии или в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир, ледипасвир, так как это может приводить к тяжелой протекающей с клинической симптоматикой брадикардии.
Механизм развития этой брадикардии неизвестен. Если одновременного применения этих препаратов избежать нельзя, рекомендуется проведение мониторинга сердечной деятельности (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания
Побочные эффекты амиодарона обычно являются дозозависимыми, поэтому для минимизации возможности их возникновения следует применять минимальные эффективные дозы. Лечение следует предупредить о том, чтобы они во время лечения избегали воздействия прямых солнечных лучей или принимали защитные меры (например, применение солнцезащитного крема, ношение соответствующей одежды).
Реакции со стороны сердца
Фармакологическое действие амиодарона вызывает изменения ЭКГ: удлинение интервала QT, QTc (коррегированного), связанное с удлинением периода реполяризации желудочков сердца, с возможным появлением волн U. Однако эти изменения не являются проявлением токсического действия амиодарона. Допустимо увеличение интервала Q-Tc не более 450 мс или не более чем на 25% от первоначально полученного. У пациентов с брадикардией возможно значительное замедление сердечного ритма. При развитии атриовентрикулярной блокады II и III степени, синоатриальной блокады или двухуровневой внутрижелудочковой блокады, лечение амиодароном должно быть прекращено. При возникновении атриовентрикулярной блокады I степени следует усилить наблюдение. Сообщалось о возникновении новых нарушений ритма или утяжелении уже имеющихся нарушений ритма, иногда с летальным исходом. Очень важно проводить дифференциальный диагноз между недостаточной эффективностью препарата и его аритмогенным действием, сочетающимися или нет с удлуублением тяжести сердечно-сосудистой патологии. При применении амиодарона об аритмогенном действии сообщались значительно реже, чем при применении других антиаритмических препаратов и, как правило, оно наблюдалось при наличии факторов, увеличивающих продолжительность интервала QT, таких как взаимодействие с другими лекарственными средствами или нарушения содержания электролитов в крови (см. раздела «Побочное действие», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Несмотря на способность амиодарона увеличивать продолжительность интервала QT, он показал низкую активность в отношении провоцирования полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».
Выраженная брадикардия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
При применении амиодарона в комбинации с софосбуувием, в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия против вирусного гепатита С, такими как даклатасвир, симепревир, ледипасвир, наблюдались случаи развития выраженной, потенциально угрожающей жизни, брадикардии, в ряде случаев требующей проведения применение этих препаратов с амиодароном не рекомендуется. Если нельзя избежать одновременного применения этих препаратов с амиодароном, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами после начала приема софосбуувия в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия. Перед началом одновременного применения софосбуувия пациенты, которые относятся к группе высокого риска развития брадикардии, должны непрерывно наблюдаться в условиях стационара в течение не менее 48 часов.
Вследствие длительного периода полувыведения амиодарона, также следует проводить соответствующий мониторинг у пациентов, которые прекратили прием амиодарона в течение последних нескольких месяцев до начала лечения софосбуувием в монотерапии или в комбинации с другими противовирусными препаратами прямого действия.
Пациенты, принимающие вышеуказанные лекарственные препараты против вирусного гепатита С в сочетании с амиодароном, как в сочетании с другими лекарственными средствами, замедляющими сердечный ритм, так и без сочетания с такими лекарственными препаратами, должны быть проинформированы о симптомах, указывающих на развитие брадикардии и блокады сердца. В случае их появления они должны немедленно обратиться за медицинской помощью.
Гипертиреоз (см. раздел «Побочное действие»)
Во время приема амиодарона или в течение нескольких месяцев после его прекращения возможно развитие гипертиреоза. Клинические проявления обычно бывают слабо выраженными, поэтому такие симптомы, как снижение массы тела, возникновение нарушений ритма, приступы стенокардии, разносторонняя сердечная недостаточность, должны насторожить врача. Диагноз подтверждается выявлением снижения концентрации ТТГ в сыворотке крови определяемого с помощью ультрачувствительного анализа на ТТГ. В этом случае прием амиодарона должен быть прекращен. Восстановление обычно происходит в течение нескольких месяцев после отмены лечения; сначала наблюдается исчезновение клинических проявлений, а затем происходит нормализация лабораторных показателей функции щитовидной железы. Тяжелые случаи тиреотоксикоза, которые иногда могут приводить к летальному исходу (как из-за самого тиреотоксикоза, так и в связи с опасным дисбалансом между потреблением и кислородом и их доставкой), требуют неотложного лечения. Лечение должно подбираться в каждом конкретном случае индивидуально: антитиреоидные препараты (которые могут быть не всегда эффективны), глюкокортикостероиды, бета-адреноблокаторы.
Нейромиопатия (см. раздел «Побочное действие»)
Амиодарон может вызывать периферическую сенсорно-моторную нейропатию и/или миопатию. Восстановление обычно происходит в течение нескольких месяцев после отмены амиодарона, но может быть иногда неполным.
Нарушения со стороны органа зрения
При расплывчатом видении или при снижении остроты зрения необходимо срочно провести полное офтальмологическое обследование, включая осмотр глазного дна (фундоскопию). При выявлении нейропатии и/или нейрита зрительного нерва амиодарон необходимо отменить из-за опасности их прогрессирования до развития слепоты.
Легочные нарушения
Появление одышки или сухого кашля может быть связано с легочной токсичностью, в частности, с развитием интерстициального пневмонита. При подозрении на развитие интерстициального пневмонита у пациентов, у которых возникает стойкий кашель, одышка, тахипноэ, так и в сочетании с ухудшением общего состояния (повышенная утомляемость, снижение массы тела, лихорадка), следует провести рентгенологическое исследование легких. Следует провести переоценку необходимости применения амиодарона, так как при его ранней отмене интерстициальный пневмонит обычно заканчивается обратимым клиническим выздоровлением в течение 3-4 недель с последующим более медленным улучшением рентгенологической картины и функции легких в течение нескольких месяцев). Следует рассмотреть вопрос о лечении глюкокортикостероидами.
Кроме того, у пациентов, принимающих амиодарон, в очень редких случаях, обычно непосредственно после хирургического вмешательства, наблюдалось серьезное дыхательное осложнение (острый респираторный дистресс-синдром взрослых), иногда с летальным исходом; предполагается возможность связи для развития с взаимодействием с высокими концентрациями кислорода (см. раздел «Побочное действие»).
Нарушения со стороны печени
Рекомендуется тщательный мониторинг функциональных «печеночных» тестов (контроль активности «печеночных» трансаминаз) перед началом приема и регулярно во время лечения данным препаратом. При приеме амиодарона возможны острые нарушения функции печени (включая гепатоцеллюлярную недостаточность или печеночную недостаточность, иногда с летальным исходом) и хроническое поражение печени. Поэтому при повышении активности «печеночных» трансаминаз, в 3 раза превышающих верхнюю границу нормы (ВГН), дозу амиодарона следует снизить или прекратить его прием.
Клинические и лабораторные признаки хронической печеночной недостаточности при применении амиодарона внутрь могут быть минимальными выраженными (гепатомегалия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, в 5 раз, превышающие ВГН) и обратимыми после отмены препарата, однако сообщалось о случаях смертельного исхода.
Тяжелые буллезные реакции
Следует немедленно прекратить лечение амиодароном при появлении симптомов и проявлений, угрожающих жизни или даже фатальных реакций в виде синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, а именно: появление прогрессирующей кожной сыпи, часто с образованием пузырей, или повреждений слизистых оболочек.
Лекарственная взаимодействия
Не рекомендуется одновременное применение амиодарона со следующими лекарственными средствами: бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, урежающими сердечный ритм (верапамил, дилтиазем), стимулирующими перистальтику кишечника слабительными средствами, которые могут вызвать гипокалиемию.
Мониторинг лечения
Перед началом приема амиодарона рекомендуется провести исследование ЭКГ и определение содержания калия в сыворотке крови. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала приемлемия амиодарона. Во время лечения необходимо регулярно контролировать ЭКГ, а также активность «печеночных» трансаминаз и другие показатели функции печени. Кроме того, в связи с тем, что амиодарон может вызывать гипотиреоз или гипертиреоз, особенно у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе, перед приемом амиодарона следует провести клиническое и лабораторное обследование на предмет выявления нарушений функции щитовидной железы (определение концентрации ТТГ в сыворотке крови, определенная с помощью ультрачувствительного анализа на ТТГ). Во время лечения амиодароном и в течение нескольких месяцев после его прекращения следует регулярно обследовать пациента на предмет выявления клинических или лабораторных признаков изменения функции щитовидной железы. При подозрении на нарушение функции щитовидной железы необходимо провести определение концентрации ТТГ в сыворотке крови (с помощью