

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КОРДАРОН 200 mg таблетки  
CORDARONE 200 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:  
Амиодаронов хидрохлорид 200 mg (*Amiodarone hydrochloride*)  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели до леко кремави на цвят таблетки с делителна черта и кръгла форма, с гравирано сърце и надпис „200“ от едната страна на таблетката.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен за:

Профилактика на:

- животозастрашаваща камерна тахикардия: лечението трябва да се започне в болнична обстановка под лекарско наблюдение;
- установена симптоматична и инвалидизираща вентрикуларна аритмия;
- установена суправентрикуларна тахикардия, при категорична необходимост от лечение или при резистентност, или наличие на противопоказания за други видове лечения;
- камерно мъждене.

Лечение на суправентрикуларна тахикардия: забавяне на сърдечната честота при предсърдно трептене или мъждене.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

*Начално лечение:*

Обичайната дозировка е 600 mg (три таблетки) дневно, в продължение от 8 до 10 дни.  
При някои случаи, лечението може да започне с по-висока доза 800-1200 mg (4-6 таблетки) дневно, но за кратък период от време и под електрокардиографско наблюдение.

*Поддържащо лечение:*

Прилага се минималната ефективна доза, която се променя спрямо индивидуалния отговор, може да варира от 200 mg (1 таблетка) на всеки два дни до 400 mg (2 таблетки) дневно.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на амиодарон при деца не е установена.  
Наличните данни в момента са описани в точките 5.1 и 5.2.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	980028
Разрешение №	62564 30-05-2023
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/



### 4.3 Противопоказания

Този лекарствен продукт е противопоказан в следните случаи:

- синусова брадикардия, сино-атриален блок, синдром на болния синусов възел (риск от синус арест), тежки атриовентрикуларни проводни нарушения, освен ако не е поставен пейсмейкър
- комбинирана терапия с лекарства, които могат да предизвикат “torsades de pointes” (вж. точка 4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействия)
- нарушена функцията на щитовидната жлеза
- известна свръхчувствителност към йод, амиодарон или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт
- бременност, освен при извънредни обстоятелства (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене)
- кърмене (вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене)

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Сърдечни нарушения (вж. точка 4.8)

Фармакологичното действие на амиодарон предизвиква ЕКГ промени като удължаване QT интервала (във връзка с удължена реполяризация) с възможно развитие на U-вълни. Промените обаче не отразяват токсичност.

При пациенти в напреднала възраст, сърдечната честота може подчертано да се понижи. Лечението трябва да се прекрати в случай на поява на AV блок втора или трета степен, сино-атриален блок, или бифасцикуларен блок.

Съобщава се за възникване на нови аритмии или влошаване на лекуваните аритмии, понякога с фатален изход. Важно е, но е трудно да се диференцира липсата на ефективност на лекарството от проаритмичния ефект, независимо дали това е свързано или не с влошаване на сърдечния статус. Съобщенията за проаритмични ефекти на амиодарон са по-редки от тези при други антиаритмични агенти, и обикновено възникват в контекста на фактори удължаващи QT интервала като лекарствени взаимодействия и/или електролитни нарушения (вж. точка 4.5 и 4.8). Въпреки удължаването на QT интервала, амиодарон показва ниска активност за предизвикване на “torsades de pointes”.

#### Тежка брадикардия

Случай на тежка, възможно живота-застрашаваща брадикардия и сърдечен блок са били наблюдавани когато амиодарон е използван в комбинация със софосбувир в комбинация с други хепатит С (HCV) директно действащи противовирусни (DAA) лекарства като даклатасвир, симепрепир или ледипасвир. Следователно, едновременното прилагане на тези агенти с амиодарон не се препоръчва.

Ако едновременната употреба с амиодарон не може да се избегне, препоръчва се пациентите да се наблюдават стриктно при започване на софосбувир в комбинация с други директно действащи антивирусни агенти (DAAs). Пациентите, които се определят като високо рискови за брадикардия трябва да бъдат наблюдавани продължително поне за 48 часа в подходяща клинична обстановка след започване на едновременното лечение със софосбувир.

Поради продължителния полуживот на амиодарон, необходимо наблюдение трябва да се провежда на пациенти, които са преустановили терапията с амиодарон през последните няколко месеца и трябва да започне софосбувир самостоятелно или в комбинация с други директно действащи антивирусни агенти (DAAs).

Пациенти, получаващи лекарства за хепатит С и амиодарон, с или без други лекарства, които забавят сърдечния ритъм, трябва да бъдат предупредени, ако възникнат оплаквания като брадикардия и сърдечен блок, да потърсят спешно медицинска помощ.

#### Тежка брадикардия и сърдечен блок



Наблюдавани са животозастрашаващи случаи на брадикардия и сърдечен блок, когато се използват схеми на лечение, включващи софосбувир, в комбинация с амиодарон. Брадикардия обикновено възниква в рамките на часове до дни, но са наблюдавани случаи с по-дълго време до появата ѝ, предимно до 2 седмици след започване на лечение за HCV.

Амиодарон трябва да се използва при пациенти, приемащи софосбувир съдържащи продукти, само когато имат непоносимост към други алтернативни антиаритмични лекарства или те са противопоказани.

Ако съпътстващото приложение на амиодарон се счита за необходимо, препоръчва се пациентите да бъдат подложени на проследяване на сърдечната функция в болнична среда за първите 48 часа на едновременното приложение, след което сърдечната честота трябва ежедневно да се наблюдава амбулаторно или самостоятелно в продължение поне на първите 2 седмици от лечението.

Поради дългия полуживот на амиодарон при пациентите, които са преустановили приема на амиодарон в рамките на предходните няколко месеца и на които предстои прием на софосбувир съдържащи продукти, също трябва да се проследява сърдечната функция, както е посочено по-горе.

Всички пациенти с едновременен или скорошен прием на амиодарон трябва да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и да им бъде препоръчано незабавно да потърсят медицинска помощ, ако ги получат.

#### **Хипертиреозидизъм (вж. точка 4.4 и 4.8)**

Хипертиреозидизъм може да възникне по време на лечение с амиодарон, или до няколко месеца след прекъсване на лечението.

Клиничните признаци, обикновено леки, като загуба на тегло, отключване на аритмия, ангина пекторис, застойна сърдечна недостатъчност трябва да насочат лекаря. Диагнозата се подкрепя от ясно понижаване нивото на серумния TSH (usTSH) (ултрасензитивна диагностична методика). В този случай лечението с амиодарон трябва да се прекрати. Възстановяването обикновено настъпва няколко месеца след прекъсване на лечението; клиничното възстановяване предхожда нормализирането на функционалните тестове на щитовидната жлеза. Тежките случаи, с клинични прояви на тиреотоксикоза, и понякога фатални, налагат спешно терапевтично овладяване. Лечението трябва да се коригира спрямо всеки индивидуален случай: антитиреоидни лекарствени продукти (които не винаги са ефективни), кортикостероидна терапия, бета-блокери.

#### **Невромускулни нарушения (вж. точка 4.8)**

Амиодарон може да предизвика периферна сензомоторна невропатия и/или миопатия (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Възстановяването обикновено се наблюдава няколко месеца след прекъсване на лечението с амиодарон, но понякога може да е непълно.

#### **Нарушения на очите (вж. точка 4.8)**

При настъпване на отслабнало или замъглено зрение незабавно трябва да се направи пълен, включително и на очното дъно, офталмологичен преглед. Появата на невропатия на очния нерв и/или неврит налага спирането на амиодарон, поради потенциален риск от загуба на зрение.

#### **Първична дисфункция на присадката (PGD) след сърдечна трансплантация:**

В ретроспективни проучвания амиодарон използван при реципиент преди сърдечна трансплантация е свързан с повишен риск от PGD.

PGD е животозастрашаващо усложнение на сърдечната трансплантация, което се представя като лява, дясна или бивентрикуларна дисфункция, настъпваща в рамките на първите 24 часа от трансплантационната хирургия, за която не може да бъде идентифицирана вторична причина (вж. точка 4.8). Тежката PGD може да бъде необратима. За пациенти, които са в списък на чакащите трансплантация на сърце, трябва да се обмисли използването на алтернативно антиаритмично лекарство възможно най-рано преди трансплантацията.

#### **Белодробни нарушения (вж. точка 4.8)**



Възникването на диспнея или непродуктивна кашлица могат да се дължат на интерстициален пневмонит, дължащ се на белодробна токсичност. При интравенозно приложение на амиодарон се съобщава за много редки случаи на интерстициален пневмонит.

Трябва да се направи рентгенова снимка на гръдния кош при съмнение за диагнозата, при пациенти развиващи диспнея при усилие, изолирана или придружена с други нарушения в здравословното състояние (умора, загуба на тегло, треска). При това положение лечението с амиодарон трябва да се преоцени, тъй като интерстициалният пневмонит е обратим след ранно спиране на амиодарон (клиничните признаци обикновено преминават в рамките на 3-4 седмици, последвани от бавно рентгенологично и функционално белодробно подобрене в рамките на няколко месеца), и трябва да се обмисли прилагането на кортикостероидна терапия.

Много редки случаи на тежки респираторни усложнения, понякога фатални, са били наблюдавани обикновено веднага в следоперативния период (остър респираторен дистрес синдром при възрастни); вероятно поради взаимодействие с високи концентрации кислород (вж. точка 4.5 и 4.8).

#### **Чернодробни нарушения (вж. точка 4.8)**

Стриктно наблюдение на чернодробните функционални тестове (трансаминази) се препоръчва в началото на лечението, и редовно по време на лечението с амиодарон. Могат да възникнат остри чернодробни нарушения (включително тежка хепатоцелуларна недостатъчност или чернодробна недостатъчност, понякога фатална) и хронични чернодробни нарушения при пероралните и интравенозните форми на приложение и през първите 24 часа при интравенозно приложение на амиодарон. Следователно, дозата на амиодарон трябва да се редуцира или лечението да се спре, ако повишението на нивата на трансаминазите надвишава 3 пъти нормалните стойности.

Клиничните и лабораторни данни за хронични чернодробни нарушения дължащи се на перорален амиодарон могат да бъдат минимални (хепатомегалия, увеличени трансаминази до 5 пъти от нормалните стойности) и обратими след прекъсване на лечението, въпреки това са докладвани случаи с фатален край.

#### **Тежки булозни реакции**

Животозастрашаващи или дори фатални кожни реакции, синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (вж. точка 4.8). Ако симптомите или признаците на SJS, TEN (напр. прогресивен кожен обрив, често с мехури или мукозни лезии) присъстват, лечението с амиодарон трябва незабавно да се преустанови.

#### **Лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5)**

Не се препоръчва едновременната употреба на амиодарон със следните лекарства: бета-блокери, калциеви антагонисти забавящи сърдечната честота (верапамил и дилтиазем), стимулиращи лаксативи, които биха могли да предизвикат хипокалиемия.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **Предпазни мерки при употреба**

Нежеланите лекарствени реакции обикновено са дозово-свързани, следователно трябва да се прилага минималната ефективна поддържаща доза.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не се излагат на слънце и да взимат слънцезащитни мерки по време на лечение (вж. точка 4.8).

#### **Мониторинг (вж. точка 4.4 и 4.8)**

Преди започване на амиодарон е препоръчително да се направи ЕКГ и да се изследва сърдечния калий. По време на лечение се препоръчва следене на трансаминазите (вж. точка 4.8) и ЕКГ. Предупреждения и предпазни мерки при употреба) и ЕКГ.



Освен това, тъй като амиодарон може да предизвика хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм, особено при пациенти с анамнеза за щитовидни нарушения, преди започване на амиодарон се препоръчва клинично и биологично (usTSH) проследяване. То трябва да се извършва по време на лечението и няколко месеца след спирането му. Серумните нива на usTSH трябва да се изследват при подозрения за щитовидна дисфункция.

При продължително приложение на антиаритмични лекарства са съобщавани случаи на повишен праг за камерна дефибрилация и/или прага на пейсиране на пейсмейкъра или имплантирания кардиовертер-дефибрилатор, с възможно повлияване на ефективността на тези устройства. Следователно, препоръчва се честа проверка на функционирането на медицинското изделие преди и по време на терапията с амиодарон.

#### **Патология на щитовидните хормони (вж. точка 4.8)**

Амиодарон съдържа йод и по този начин може да наруши усвояването на радиоактивния йод. Функционалните изследвания на щитовидната жлеза (свободен-T3, свободен-T4, usTSH) обаче, остават годни за интерпретация. Амиодарон инхибира периферната конверсия на тироксин (T4) в трийодотиронин (T3) и може да предизвика изолирани биохимични промени (повишаване на серумния свободен-T4, като свободният-T3 е леко снижен или дори нормален) при клинично еутиреоидни пациенти. Няма причина в подобни случаи да се прекъсва лечението с амиодарон. Когато възникнат следните клинични признаци, обикновено леки, трябва да се подозира хипотиреоидизъм: наддаване на тегло, непоносимост към студ, намалена активност, прекомерна брадикардия. Диагнозата се потвърждава чрез ясно повишаване на серумния usTSH. Еутиреоидизъм обикновено се постига за 1 до 3 месеца след спиране на лечението. При животозастрашаващи ситуации, лечението с амиодарон може да се продължи в комбинация с L-Thyroxine. Дозата на L-Thyroxine се коригира съобразно нивата на TSH.

#### **Педиатрични пациенти:**

Безопасността и ефективността на амиодарон при педиатрични пациенти не е установена. Поради това, не се препоръчва употребата му при тях.

#### **Анестезия (вж. точка 4.5 и 4.8):**

Преди операция анестезиологът трябва да бъде информиран за лечението с амиодарон.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### **Фармакодинамични взаимодействия**

- Лекарства предизвикващи „torsades de pointes“ или удължаващи QT интервала,
  - *Лекарства, предизвикващи „torsades de pointes“.*

Едновременно лечение с лекарствени продукти, предизвикващи „torsades de pointes“ е противопоказано (вж. точка 4.3):

- антиаритмици клас Ia, соталол, бепридил;
- неантиаритмични лекарства като винкамин, някои невролептици, цизаприд, интравенозен еритромицин, пентамидин (приложен парентерално), поради висок риск от потенциално смъртоносни “torsades de pointes”.

- *Лекарства, удължаващи QT интервала*

Комбинираното лечение на амиодарон с лекарства, удължаващи QT интервала се прилага след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи за всеки пациент, тъй като рискът от torsades de pointes може да се увеличи (вж. точка 4.4) и пациентите, трябва да бъдат проследявани за удължаване на QT интервала.

Флуорохинолоните трябва да се избягват при пациенти, получаващи Амиодарон.



- Лекарства, понижаващи сърдечната честота или причиняващи нарушения в провеждането или на автоматизма

**Не се препоръчва комбинираното лечение със следните лекарствени продукти:**

Бета-блокери и забавящи сърдечната честота калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем) тъй като могат да възникнат нарушения в автоматизма (изразена брадикардия) и проводни нарушения

- Агенти, които могат да предизвикат хипокалиемия:

**Комбинираната терапия със следните лекарства не се препоръчва:**

- стимулиращи лаксативи, които могат да предизвикат хипокалиемия, а отгук да повишат риска от "torsades de pointes"; трябва да се използват други лаксативи.

**Изисква се повишено внимание при употреба на следните лекарства в комбинация с Кордарон 200 mg:**

- Диуретици, предизвикващи хипокалиемия, самостоятелно или в комбинация,
- Системни кортикостероиди (глюко-, минерал-), тетракосактид,
- Амфотерицин Б (интравенозен).

Необходимо е да се предотврати възникването на хипокалиемия (и да се коригира такава); трябва да се следи QT интервала и в случай на "torsades de pointes", да не се дават антиаритмични агенти (трябва да се извърши камерно пейсиране: може да се използва интравенозен магнезий).

- Обща анестезия (вж. точка 4.4 и 4.8):

Съобщава се за възможни тежки усложнения при пациенти под обща анестезия: брадикардия (рефрактерна на атропин), хипотония, проводни нарушения, намален сърдечен дебит. Наблюдавани са много редки случаи на тежки респираторни усложнения (остър респираторен дистрес синдром при възрастни), понякога смъртоносен, обикновено непосредствено след операция. Може би се дължи на взаимодействие с кислород във високи концентрации.

**Ефект на Кордарон 200 mg върху други лекарствени продукти**

Амиодарон и/или неговия метаболит, дезетиламиодарон, инхибират CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P гликопротеин и могат да повишат експозицията на техните субстрати.

Поради дългия му полуживот, взаимодействия могат да бъдат наблюдавани няколко месеца след спиране на амиодарон.

- Субстрати на Pgp

Амиодарон е инхибитор на Pgp. Прилаган със субстрати на Pgp се очаква да доведе до повишаване на тяхната експозиция.

- *Дигиталис*

Могат да възникнат нарушения в автоматизма (изразена брадикардия) и на атриовентрикуларната проводимост (синергично действие).

Възможно е повишаване на плазмените нива на дигоксина, дължащи се на намален дигоксинов клирънс.

Трябва да се следят ЕКГ и плазмените нива на дигоксин, и пациентите трябва да се наблюдават за клинични признаци на дигиталисова интоксикация. Може да се наложи коригиране на дозата на дигиталис.

- *Дабигатран*



Необходимо е повишено внимание при прилагане на амиодарон едновременно с дабигатран, поради риск от кървене. Може да се наложи коригиране дозата на дабигатран спрямо неговата продуктова информация.

- Субстрати на CYP 2C9

Амиодарон повишава концентрацията на субстратите на CYP 2C9, като варфарин или фенитоин чрез инхибиране на цитохром P450 2C9.

- *варфарин*

Комбинацията на варфарин с амиодарон може да засили антикоагулантния ефект и да увеличи риска от кървене.

Необходимо е по-редовно изследване на протромбиновите нива (INR) и да се коригира пероралната доза на антикоагулантите както по време на лечение с амиодарон, така и след неговото прекъсване.

- *Фенитоин*

Комбинацията фенитоин с амиодарон може да доведе до предозиране на фенитоин, което води до неврологична симптоматика. Трябва да се започне клинично проследяване и дозата на фенитоин трябва да се намали веднага при поява на признаци на предозиране; трябва да се изследват плазмените нива на фенитоин.

- Субстрати на CYP2D6

- *Флекаинид:*

Амиодарон повишава плазмените концентрации на флекаинид чрез инхибиране на CYP 2D6. Поради това, дозата на флекаинид трябва да се коригира.

- Субстрати на CYP P450 3A4

Когато подобни лекарства се прилагат съвместно с амиодарон като инхибитор на CYP 3A4, това може да доведе до техни по-високи плазмени концентрации, което може да доведе до възможно увеличаване на токсичността им:

- циклоспорин: комбинирането му с амиодарон може да повиши плазмените нива на циклоспорин. Дозата трябва да се коригира.

- фентанил: комбинирането му с амиодарон може да усилва фармакологичните ефекти на фентанил и да повиши риска от токсичност.

- *Статини*

Рискът от мускулна токсичност (рабдомиолиза) се повишава при едновременната употреба на амиодарон със статини, метаболизиращи се от CYP3A4 като симвастатин, аторвастатин и ловастатин.

Препоръчва се употребата на статин, неметаболизиращ се от CYP 3A4 при едновременното приложение с амиодарон.

- *Други лекарства, метаболизирани от цитохром P450 3A4:* примери за такива лекарства са лидокаин, сиролимус, такролимус, силденафил, фентанил, мидазолам, триазолам, дихидроерготамин, ерготамин и колхицин.

### **Ефект на други продукти върху Кордарон**

CYP3A4 инхибитори и CYP2C8 инхибитори може да имат потенциал да инхибират метаболизма на амиодарон и да повишават експозицията му.

Препоръчва се да се избягват CYP 3A4 инхибитори (напр. сок от грейпфрут и някои лекарствени продукти) по време на лечение с амиодарон.

Други взаимодействия с Кордарон 200 mg

Едновременното приложение на амиодарон със софосбувир самостоятелно или в комбинация



други хепатит С (HCV) директно действащи антивирусни лекарства (като даклатасвир, симепревивир или ледипасвир), не се препоръчва, тъй като може да доведе до сериозна симптоматична брадикардия. Причините за възникване на брадикардия не са известни.

Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва строго мониториране на сърдечната дейност.

Едновременното приложение на амиодарон при схеми на лечение, съдържаща софосбувир, може да доведе до сериозна симптоматична брадикардия.

Ако едновременното приложение не може да се избегне, препоръчва се проследяване на сърдечната функция (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

С оглед на ефектите си върху щитовидната жлеза на плода амиодарон е противопоказан по време на бременност, освен ако ползата надвишава риска.

##### **Кърмене**

Амиодарон се екскретира в майчиното мляко в значителни количества, поради което е противопоказан при кърмене.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.**

Според данните за безопасност на амиодарон, няма доказателства амиодарон да нарушава способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системно-органен клас и по честота, както следва: Много чести ( $\geq 10\%$ ); чести ( $\geq 1, < 10\%$ ); нечести ( $> 0.1\%$ ;  $< 0.1\%$ ); редки ( $> 0.01\%$ ,  $< 0.1\%$ ), много редки ( $< 0.01\%$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Много редки: хемолитична анемия, апластична анемия, тромбоцитопения

С неизвестна честота: неутропения, агранулоцитоза

##### **Сърдечни нарушения:**

Чести: брадикардия, обикновено е умерена и дозо-зависима.

Нечести: проводни нарушения (SA блок, AV блок с различна степен)

Нечести: начало или влошаване на аритмия, понякога последвана от сърдечен арест (вж. точка 4.4)

Много редки: тежка брадикардия или синусов арест при пациенти с дисфункция на синусовия възел или пациенти в напреднала възраст).

С неизвестна честота: "Torsades de pointes" (вж. точки 4.4 и 4.5).

##### **Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции:**

С неизвестна честота: Първична дисфункция на присадката след сърдечна трансплантация (вж. точка 4.4).

##### **Нарушения на ендокринната система**

Чести: хипотиреоидизъм





Чести: хипертиреозидизъм, понякога смъртоносен

Много редки: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

#### **Нарушения на очите:**

Много чести: корнеални микроотлагания в областта под зеницата. Могат да са свързани с цветен ореол при силна светлина или замъглено виждане. Микроотлаганията в роговицата се състоят от сложни мастни отлагания и са обратими след преустановяване на лечението.

Много редки: невропатия/неврит на зрителния нерв, които могат да прогресират до слепота (вж. точка 4.4).

#### **Стомашно-чревни нарушения:**

Много чести: доброкачествени храносмилателни нарушения (гадене, повръщане, променен вкус) обикновено при натоварващи дози. Отзвучават при намаляване на дозата.

С неизвестна честота: Панкреатит/остър панкреатит, сухота в устата, констипация.

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

С неизвестна честота: Гранулом, включително гранулом на костния мозък.

#### **Хепато-билиарни нарушения:**

Много чести: изолирано повишение на серумните трансминази, обикновено умерено (1.5 до 3 пъти над нормата), възникващо в началото на терапията. Може да се върне до норма при намаляване дозата, или дори спонтанно.

Чести: остри чернодробни нарушения с високи трансминази и/или жълтеница, включително чернодробна недостатъчност, понякога смъртоносна.

Много редки: хронично чернодробно увреждане (псевдоалкохолен хепатит, цироза), понякога с фатален изход.

#### **Нарушения на имунната система**

С неизвестна честота: ангионевротичен оток (оток на Quincke), анафилактична/анафилактоидна реакция, включително и шок.

#### **Изследвания:**

Много редки: повишен серумен креатинин.

#### **Нарушения на метаболизма и храненето**

С неизвестна честота: загуба на апетит

#### **Нарушения на нервната система:**

Чести: Екстрапирамиден тремор, кошмари, разстройства на съня;

Нечести: Периферна сензорномоторна невропатия/или миопатия, обикновено обратима при спиране на лекарството (вж. точка 4.4).

Много редки: Малкомозъчна атаксия, бенигна интракраниална хипертония (мозъчен псевдотумор), главоболие

С неизвестна честота: паркинсонизъм, паросмия

#### **Психични нарушения:**

С неизвестна честота: състояние на обърканост/делириум, халюцинации.

Чести: намалено либидо

#### **Нарушения на репродуктивната система и гърдите:**

Много редки: епидимит, импотентност.

#### **Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения**



Чести: Белодробна токсичност (алвеоларен/интерстициален пневмонит или фиброза, плеврит, облитериращ бронхиолит прерастващ до пневмония/ВООР), понякога с фатален край.

С неизвестна честота: Белодробен кръвоизлив

Много редки: Бронхоспазъм при пациенти с тежка дихателна недостатъчност, и особено при пациенти с астма. ARDS при възрастни, понякога смъртоносен, обикновено веднага след операция (вероятно взаимодействие с високи кислородни концентрации (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

Много чести: фоточувствителност (вж. точка 4.4).

Чести: Тъмно сиви или синкави пигментации на кожата при продължително лечение с високи дози; пигментациите бавно изчезват след преустановяване на лечението.

Много редки: Еритем по време на лъчетерапия, кожни обриви, обикновено неспецифични, ексфолиативен дерматит, алопеция.

С неизвестна честота: Екзема, уртикария, тежки кожни реакции, понякога фатални, включително токсична епидермална некролиза/синдром на Stevens-Johnson, булезен дерматит и лекарствени реакции с еозинофилия и системни симптоми.

#### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

С неизвестна честота: Лупус подобен синдром

#### **Съдови нарушения:**

Много рядко: васкулит

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### **4.9 Предозиране**

#### **Признаци и симптоми**

Няма достатъчно информация относно остро предозиране с перорален амиодарон. Описани са редки случаи на синусова брадикардия, тежко проводно нарушение, камерна аритмия, в частност torsades de pointes, циркулаторна недостатъчност и чернодробно увреждане.

Лечението трябва да бъде симптоматично. Поради кинетиката на продукта пациентите трябва да са под контрол достатъчно дълго време, особено по отношение на сърдечния статус. Амиодарон и неговите метаболити не могат да бъдат излъчени чрез диализа

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Антиаритмично средство, клас III

АТС: C01BD01 (C: сърдечно-съдова система)

Амиодарон се прилага при исхемична болест на сърцето и/или влошена левокамерна функция.

#### **Антиаритмични свойства:**

- Удължаване на фаза 3 на акционния потенциал на миокардната клетка, дължащо се главно на намаляване на калиевия ток (клас III според класификацията на Vaughan Williams)
- Брадикарден ефект, дължащ се на потискане на синусовия автоматизъм. Този ефект се повлиява от атропин.



- Некомпетитивни алфа- и бета-антиадренергични свойства.
- Забавяне на синоатриалното, предсърдното и нодално провеждане, което е по-отчетливо при бърз ритъм.
- Камерното провеждане не се променя.
- Удължаване на рефрактерния период и потискане на миокардната възбудимост на предсърдно, нодално и камерно ниво.
- Забавяне на провеждането и удължаване на рефрактерните периоди в допълнителните атрио-вентрикуларни проводни пътища.

#### Други свойства:

- Умереното намаляване на периферното съпротивление и сърдечната честота води до редуция на кислородните потребности.
- Увеличение на коронарния кръвоток, дължащо се на пряк ефект върху гладката мускулатура на коронарните артерии и поддържане на адекватен сърдечен дебит чрез намаляване на налягането и периферното съпротивление, и липса на негативен инотропен ефект.

Направен е мета-анализ на тринадесет контролирани, рандомизирани проучвания, включващи 6553 пациенти с пресен миокарден инфаркт (78%) или хронична сърдечна недостатъчност (22%).

Средната продължителност на проследяването варира от 0.4 до 2.5 години. Дневната поддържаща доза е била между 200 и 400 mg.

Този мета-анализ показва сигнификантна редуция в полза на амиодарон с 13% за общата смъртност (CI 95% 0.78 – 0.99; p = 0.030) и 29% за ритъмна смъртност (CI 95% 0.59 – 0.85; p = 0.0003). Въпреки това, тези резултати трябва внимателно да се интерпретират, имайки предвид хетерогенността на проучванията (свързана с изследваните популации, продължителността на проследяването, използваната методология и съответните резултати).

Процентът на отпадане от проучването е по-висок в амиодарон групата (41%) спрямо плацебо групата (27%).

Седем процента от пациентите, лекувани с амиодарон развиват хипотиреоидизъм, спрямо 1% от плацебо групата. Хипертиреоидизъм е диагностициран при 1.4% от пациентите вземащи амиодарон спрямо 0.5% от плацебо групата.

Интерстициална пневмопатия се наблюдава при 1.6% от пациентите лекувани с амиодарон спрямо 0.5 % при плацебо групата.

Не са били провеждани контролирани проучвания при деца.

В публикуваните проучвания, безопасността на амиодарон е оценена при 1118 педиатрични пациенти с различни аритмии. Описаните по-долу дози са били използвани в кличните проучвания с педиатрични пациенти.

- натоварваща доза: 10 до 20 mg/kg/дневно за период от 7 до 10 дни (или 500 mg/m<sup>2</sup>/дневно според телесната повърхност).

- поддържаща доза: трябва да се използва минимална ефективна доза; според индивидуалния отговор може да варира от 5 до 10 mg/kg/дневно (или 250 mg/m<sup>2</sup>/дневно според телесната повърхност).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Амиодарон се метаболизира основно от CYP3A4 а също от CYP2C8.

Амиодарон и неговия метаболит дезетиламиодарон, показват потенциал *in vitro* да инхибират CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8.

Амиодарон и дезетиламиодарон имат също потенциал да инхибират някои транспортери като



P-гликопротеин и транспортери на органични катиони (OCT 2) (Едно проучване показва повишение с 1,1% в концентрацията на креатинин (субстрат на OCT2). *In vitro* данните описват взаимодействия на амиодарон върху субстрати на CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-гликопротеин.

Амиодарон е с бавен метаболизъм и висок тъканен афинитет.

Бионаличността след прием през устата варира между 30 и 80% при различните пациенти (средно около 50%). След еднократен прием, пикова плазмена концентрация се достига след 3 до 7 часа. Терапевтичният ефект се достига обикновено след една седмица (от няколко дни до две седмици) и достигане на обща доза от 10 g.

Амиодарон има дълъг полуживот с високо ниво на интер-индивидуална вариабилност (от 20 до 100 дни). Още през първите дни на лечението продуктът кумулира в повечето тъкани, особено в мастната тъкан. Елиминирането започва след няколко дни и балансът в съотношението между приет/отделен продукт настъпва след период от няколко месеца и зависи от индивида.

Тези свойства обясняват прилагането на натоварваща доза, което позволява бързо тъканно насищане, необходимо за терапевтичния му ефект.

Част от йода се отделя от продукта и се открива в урината под формата на йодид; това отговаря на 6mg/24 часа при дневен прием от 200mg амиодарон. Останалата част от продукта, съдържаща по-голяма част от йода, се елиминира чрез фекалиите след преминаване през черния дроб.

Незначителната екскреция през бъбреците позволява прием на обичайните дози при болни с влошена бъбречна функция.

След прекъсване на лечението елиминирането продължава няколко месеца; трябва да се има предвид наличието на остатъчен ефект от 10 дни до месец.

Контролирани педиатрични проучвания не са били провеждани. В публикуваните данни е ограничена информацията за педиатрични пациенти, и няма отбелязани разлики спрямо възрастни пациенти.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При две-годишно проучване за канцерогенност при плъхове, амиодарон е предизвикал увеличение на фоликуларните тумори на щитовидната жлеза (аденоми и /или карциноми) в двата пола при клинично значими експозиции. Тъй като данните за мутагенност са отрицателни, за този вид туморна индукция е предложен епигенен отколкото генотоксичен механизъм. При мишки, карциноми не са наблюдавани, но се наблюдава дозо-зависима тироидна фоликуларна хиперплазия. Тези ефекти върху щитовидната жлеза при плъхове и мишки най-вероятно се дължат на въздействието на амиодарон върху синтеза и/или освобождаването на хормоните на щитовидната жлеза. Значението на тези находки се счита за незначително.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат, царевично нишесте, повидон, силициев диоксид, колоиден безводен, магнезиев стеарат.

### **6.2 Несъвместимости**

Не се наблюдават

### **6.3 Срок на годност**



3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Таблетките трябва да се съхраняват при температура под 30°C и на защитено от светлина място.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Опаковката съдържа 30 таблетки в PVC/алуминиеви блистери.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Франция

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 9800028

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

26.01.1998/20.06.2014

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

16/03/2023

