

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амиодарон Актавис 200 mg таблетки
Amiodaron Actavis 200 mg tablets

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Ид. №	20060378
Разрешение №	31818 / 09 - 12 - 2015
Съобщение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 200 mg амиодаронов хидрохлорид (*amiodarone hydrochloride*).

Помощно вещество с известно действие: лактозаmonoхидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Описание: кръгли, плоски таблетки с бял или почти бял цвят, диаметър 11 mm и делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За профилактика на:

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

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Особено важно е да се използва минималната ефективна доза. Дозирането е строго индивидуално и зависи от индивидуалните особености на пациента.

Следният режим на дозиране обикновено е ефективен.

Начално лечение:

Лечението трябва да започне с 200 mg три пъти дневно, в продължение на една седмица, което дозата се понижава до 200 mg два пъти дневно в продължение на още една седмица.

Поддържащо лечение:



След началния период дозата трябва да бъде понижена до 200 mg дневно или по-малко, ако е подходящо. Рядко е възможно пациентите да се нуждаят от по-голяма поддържаща доза. Поддържащата доза трябва периодично да се оценява, особено ако надвишава 200 mg дневно.

Общи указания:

Начално дозиране

Необходими са високи начални дози за бързо достигане на адекватни тъканни концентрации.

Поддържащо лечение

Твърде високи дози по време на поддържащото лечение могат да предизвикат нежелани ефекти, за които се приема, че са свързани с високи тъканни концентрации на амиодарон и неговите метаболити.

Амиодарон се свързва здраво с протеините, като има среден плазмен полуживот от 50 дни (съобщавани граници 20-100 дни). От това следва, че е необходимо достатъчно време за достигане на ново равновесно състояние на разпределение след промяна в дозировката. Особено важно е да се прилага минималната ефективна доза и пациентът да се проследява периодично за регистриране на клинични признания за предозиране. При установяването им, терапията трябва да бъде съответно коригирана.

Понижаване на дозата/прекратяване на лечението

Нежеланите ефекти бавно отзвучават с намаляване на тъканните концентрации. След прекратяване на лечението, тъканно свързания остатъчен амиодарон може да протектира пациента за още около месец. Все пак трябва да се има предвид възможността от възстановяване на аритмията в този период. При пациенти с потенциално летални аритмии дългият полуживот е ценна предпазна мярка, тъй като пропускането на някоя от обичайните дози не повлиява съществено терапевтичния ефект.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността от лечението с амиодарон при деца не е установена. Наличните до момента данни са описани в точки 5.1 и 5.2.

Пациенти в старческа възраст

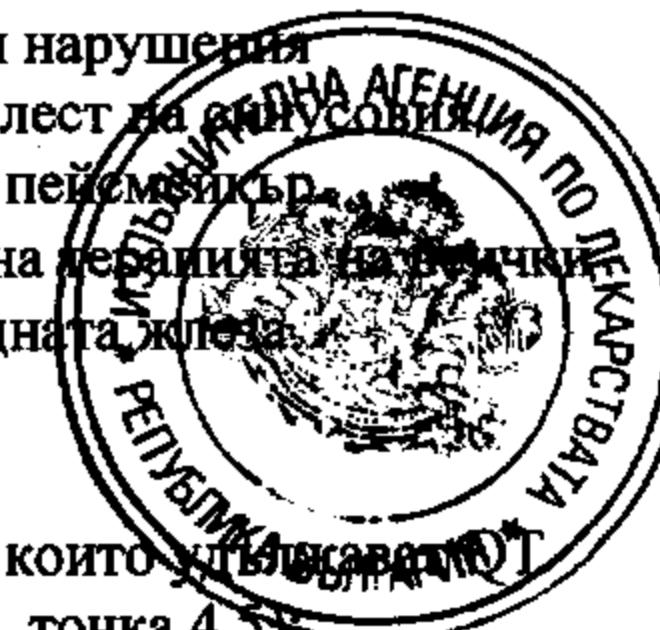
Както и при всички останали пациенти е важно да се използва минималната ефективна доза. Въпреки, че няма данни за необходимост от различен дозировъчен режим за тази група пациенти, те могат да са по-склонни към развитие на брадикардия и проводни нарушения при използване на твърде високи дози. Особено внимателно трябва да се проследява тиреоидната функция (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.8).

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3. Противопоказания

- Установена свръхчувствителност към амиодарон, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Молекулата на амиодарон съдържа йод (в една таблетка от 200 mg се съдържа около 75 mg йод), поради което са възможни реакции на свръхчувствителност към йод или йод-съдържащи продукти.
- Синусова брадикардия и SA-блок. При пациенти с тежки проводни нарушения (високостепенен AV-блок, би- и трифасциуларни блокове) или болест на Синусовия възел, амиодарон може да се прилага само ако има функциониращ пейсмейкър.
- Наличие или анамнеза за тиреоидна дисфункция. Преди началото на терапията старчески пациенти трябва да се провеждат тестове за функцията на щитовидната жлеза.
- Бременност, освен при извънредни обстоятелства (вж. точка 4.6).
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Едновременно приложение на амиодарон с лекарствени продукти, които са съдържащи интервали и предизвикват *torsades de pointes* е противопоказано (вж. точка 4.5).



- Клас Ia антиаритмични лекарствени продукти (напр. хинидин, дизопирамид)
- Соталол
- Еритромицин за интравенозно приложение
- Някои антипсихотици (напр. хлорпромазин, тиоридазин, пимозид, халоперидол, амисулпирид)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Амиодарон може да предизвика сериозни нежелани реакции със засягане на очите, сърцето, белия дроб, черния дроб, щитовидната жлеза, кожата и периферната нервна система.

Пациентите, провеждащи продължително лечение трябва внимателно да бъдат проследявани, тъй като тези реакции могат да се проявят по-късно във времето. Необходимо е да се дава минималната ефективна поддържаща доза, защото нежеланите реакции обикновено са дозозависими.

Преди операция анестезиологът трябва да бъде уведомен, че пациентът приема амиодарон (вж. точки 4.5 и 4.8).

Нарушения на кръвта

Амиодарон не трябва да се прилага на пациенти с порфирия. На такива пациенти амиодарон се изписва само ако ползата надвишава риска и лечението трябва се обсъди с експерт.

Ендокринни нарушения

Амиодарон може да предизвика хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм, особено при пациенти с анамнеза за предхождащи заболявания на щитовидната жлеза. Необходимо е да се направи клинично и лабораторно мониториране, включително определяне на ултрачувствително TSH (usTSH) на всички пациенти преди започване на лечението.

Мониториране трябва да се провежда преди началото на терапията и на всеки 6 месеца по време на лечението, както и няколко месеца след нейното прекратяване. Това е от особена важност при пациентите в старческа възраст. Необходим е редовен контрол и на пациентите с анамнеза за повишен риск от тиреоидна дисфункция. Необходимо е измерване на нивото на usTSH, когато се подозира тиреоидна дисфункция.

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 левотироксин (T4) в трийодтиронин (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, ако липсват клинични или по-нататъшни лабораторни признания (usTSH) за тиреоидно заболяване.

Хипотиреоидизъм

Когато възникнат следните клинични признания, трябва да се подозира хипотиреоидизъм: наддаване на тегло, непоносимост към студ, намалена активност, изразена брадикардия.

Диагнозата се потвърждава чрез установяване на повишаване на серумния usTSH и повишен отговор на TSH към тиреотропния рилизинг хормон (TRH). Стойностите на T3 и T4 може да са ниски. Еутиреоидизъм обикновено се постига в рамките на 3 месеца след спиране на лечението. При животозастрашаващи ситуации, лечението с амиодарон може да се продължи в комбинация с левотироксин. Дозата на левотироксин се коригира съобразно стойностите на TSH.

Хипертиреоидизъм

Хипертиреоидизъм може да възникне по време на лечение с амиодарон, или след прекъсване на лечението. Клиничните признания, като загуба на тегло, астения, беспокойство, покачване на сърдечната честота, отключване на аритмия, ангинаплектози, застойна сърдечна недостатъчност, трябва да насочат лекаря. Диагнозата се подкрепя от понижените стойности на серумния usTSH, повишаване на T3 и намален отговор на TRH. Може също така да се установи повишаване на обратим T3 (гT3).



В случай на хипертиреоидизъм лечението с амиодарон трябва да се прекрати. Възстановяването обикновено настъпва няколко месеца след прекъсване на лечението. Има съобщения за тежки случаи завършили фатално. Клиничното възстановяване предхожда нормализирането на функционалните тестове на щитовидната жлеза. Тежките случаи, с клинични прояви на тиреотоксикоза, се лекуват с антитиреоидни лекарствени продукти, като може да се наложи прилагане на високи дози. Това не винаги може да се окаже ефективно и понякога се налага едновременно лечение с високи дози кортикоステроиди (1 mg/kg преднизолон) в продължение на няколко седмици (вж. точка 4.8).

Нарушения на нервната система

Амиодарон може да предизвика периферна сензомоторна невропатия и/или миопатия. Тези състояния могат да протичат тежко, въпреки че възстановяване обикновено се наблюдава няколко месеца след прекъсване на лечението с амиодарон, но понякога то може да е непълно (вж. точка 4.8).

Нарушения на очите

Ако възникне неясно или намалено зрение, спешно трябва да се извърши пълен офталмологичен преглед, включително и на очното дъно. Появата на невропатия на очния нерв и/или неврит налага спирането на амиодарон, поради потенциален рисък от загубване на зрението. Препоръчително е провеждането на ежегодни офталмологични прегледи (вж. точка 4.8).

Сърдечни нарушения

Много високи дози могат да предизвикат тежка брадикардия и проводни нарушения с появата на идиовентрикуларен ритъм, особено при пациенти в старческа възраст или провеждащи дигиталисова терапия. В такива случаи лечението с амиодарон трябва да бъде преустановено. При необходимост могат да бъдат приложени инотропни симпатомиметици или глюкагон. Поради дългия полуживот на амиодарон, ако брадикардията е силно изразена и симптоматична, може да се наложи поставяне на временен пейсмейкър.

Пероралният амиодарон не е противопоказан при пациенти с латентна или изявена сърдечна недостатъчност, но е необходимо повишено внимание, тъй като понякога е възможно наличната сърдечна недостатъчност да се влоши. При такива пациенти амиодарон може да се използва заедно с друго подходящо лечение.

Фармакологичното действие на амиодарон предизвиква удължаване на QT интервала (във връзка с удължена реполяризация) с възможно развитие на U-вълни и деформиране на Т вълните. Тези промени, обаче не отразяват токсичност.

При пациенти в старческа възраст, сърдечната честота може подчертано да се забави.

Лечението трябва да се прекрати в случай на AV блок втора и трета степен, синоатриален блок, или бифасцикуларен блок.

Амиодарон притежава слаб проаритмичен ефект. Съобщава се за отключване на нови аритмии или влошаване на лекуваните аритмии, понякога със смъртен изход. Това е важно, но е трудно да се диференцира липсата на ефективност на лекарствения продукт от проаритмичния ефект, независимо дали това е свързано или не е с влошаване на сърдечното заболяване. Съобщенията за проаритмични ефекти на амиодарон са по-редки от тези за другите антиаритмични средства, и в общия случай възникват при лекарствените взаимодействия и/или електролитни нарушения.

Преди началото на терапия с амиодарон е необходимо да се направи ЕКГ и да се изследва серумния калий. По време на лечението и особено в периода на начално приложение на високи дози се изисква периодичен ЕКГ контрол (вж. точка 4.8).

При продължително приложение на антиаритмични лекарства са съобщавани случаи повишен праг за камерна дефибрилация и/или праг на пейсиране на пейсмейкъра или имплантирания кардиовертер-дефибрилатор, с възможно повлияване на ефекта на тези



устройства. Поради това се препоръчва честа проверка на функционирането на съответния медицински уред преди и по време на терапията с амиодарон.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Появата на диспнея или непродуктивна кашлица могат да бъдат свързани с белодробна токсичност (алергичен пневмонит, алвеоларен/интерстициален пневмонит или фиброза, плеврит, облитериращ бронхиолит до пневмония). Симптомите могат да включват диспнея (която може да бъде тежка и необяснима с наличния кардиологичен статус), непродуктивна кашлица и влошаване на здравословното състояние (умора, загуба на тегло, треска). Началото обикновено е бавно, но може бързо да прогресира. Въпреки че болшинството от случаите са наблюдавани при продължително лечение, има и няколко които са възникнали скоро след началото на терапията.

Необходимо е внимателно оценяване на клиничното състояние на пациентите и обсъждане на извършване на рентгеново изследване на гръденя кош преди започване на лечението. По време на терапията, ако се подозира пулмонална токсичност, това трябва да се повтори, заедно с функционално изследване на белия дроб, при възможност да се определи и трансфер-фактора. Началните рентгенови промени може да са трудни за различаване от белодробен венозен застой.

Пулмоналната токсичност обикновено е обратима след ранно прекратяване на терапията с амиодарон със или без кортикоステроидно лечение. Клиничните признания обикновено отзузват в рамките на няколко седмици, последвани от бавно рентгенологично и функционално белодробно подобрение. При някои пациенти е възможно влошаване на състоянието, въпреки прекратяване на лечението с амиодарон (вж. точка 4.8).

Хепатобилиарни нарушения

При лечение с амиодарон могат да възникнат различни чернодробни нарушения (включително цироза, хепатит, жълтеница и чернодробна недостатъчност). Има съобщения за някои случаи с фатален край, главно след продължителна терапия, въпреки че рядко такива са наблюдавани и скоро след началото на лечението, особено при интравенозно приложение на амиодарон. Препоръчително е да се мониторира чернодробната функция и по-специално трансаминазите преди началото на лечението и шест месеца след това.

В началото на лечението може да се наблюдава повишаване на серумните трансаминази (1,5 до 3 пъти над нормалните стойности). Те могат да се нормализират след редуциране на дозата или понякога спонтанно.

Могат да се наблюдават изолирани случаи на остри чернодробни заболявания с увеличаване на серумните трансаминази и/или жълтеница. В такива случаи лечението трябва да бъде прекратено.

Има съобщения и за хронично чернодробно заболяване. Промяна в лабораторните показатели, които може да са минимални (повишаване на трансаминазите 1,5 до 5 пъти над нормата) или клинични признания (възможна хепатомегалия) по време на лечение продължило повече от 6 месеца, предполага такава диагноза. Това налага регулярно проследяване на чернодробните функционални тестове.

Отклоненията в клиничните и лабораторни тестове обикновено са обратими след прекъсване на лечението, въпреки това съществуват съобщения за случаи с фатален край. Хистологичните промени могат да наподобяват псевдо-алкохолен хепатит, но те могат да варираят, включително до цироза.

Въпреки че няма литературни данни за потенциращо действие на алкохола върху чернодробните нежелани ефекти, пациентите трябва да бъдат посъветвани да ограничат консумацията на алкохол по време на лечение с амиодарон (вж. точка 4.8).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Пациентите приемащи амиодарон могат да станат свръхчувствителни към слънчева светлина, поради което те трябва да бъдат инструктирани да не се излагат на слънце и да взимат



слънцезащитни мерки по време на лечението. Фоточувствителност може се наблюдава до няколко месеца след прекратяване на лечението. В повечето случаи симптомите се ограничават до тръпнене, парене и еритема в мястото на излагане на слънце, но са възможни и тежки фототоксични реакции с образуване на мехури (вж. точка 4.8).

Взаимодействия с други лекарства

Не се препоръчва едновременната употреба на амиодарон със следните продукти (вж. точка 4.5):

- Лекарства, които водят до хипокалиемия;
- Инхибитори или индуктори на цитохром P450 3A4;
- Блокери на калциевите канали, като верапамил и дилтиазем;
- Флеканид.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство, поради съдържаща се в него лактоза.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Амиодарон се метаболизира от ензима цитохром P450, като има дълъг полуживот и бавно елиминиране, поради което може да взаимодейства с други лекарствени вещества дълго време след спиране на приложението му.

Комбинации, които са противопоказани:

Едновременната употреба на амиодарон със следните лекарствени продукти, които удължават QT интервала и предизвикват "torsades de pointes" е противопоказана (вж. точка 4.3):

- Антиаритмични лекарствени продукти, например:
 - клас Ia антиаритмични продукти (хинидин, прокаинамид, дизопирамид и др.).
 - клас III антиаритмични продукти (сotalол, дофетилид, ибутилид, бретилиум).
- Антибактериални лекарствени продукти, напр.: еритромицин интравенозно приложение, моксифлоксацин или ко-тримоксазол.
- Някои антипсихотици, като амисулприд, сертиндол, хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол.
- Литий и трициклични антидепресанти – доксепин, мапротилин, амитриптилин.
- Антихистамини – терфенадин, астемизол, мизоластин.
- Антималарийни продукти, като артеметер/лумефантрин, хинин, мефлоквин, хлороквин, халофантрин.

Комбинации, които не се препоръчват:

- Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

Едновременното приложение на амиодарон с лекарства, които удължават QT интервала (като кларитромицин) трябва да се основава на внимателна преценка на съотношението полза/риск за всеки пациент поотделно, тъй като рисът от torsade de pointes може да се повиши. Пациентите трябва да бъдат мониторирани за удължаване на QT интервала.

Едновременното приложение с антипротозойното средство пентамидин под форма на инжекция не се препоръчва поради повишен рисък от torsade de pointes.

- Флуорохинолоните трябва да се избягват при пациенти получаващи амиодарон (моксифлоксацин е противопоказан). При пациенти, които приемат едновременно амиодарон с флуорохинолони съществуват редки съобщения за удължаване на QTc интервала със същевременно появление на torsades de pointes.
- Калциеви antagonисти – не се препоръчва едновременното им приложение. При едновременно приложение на верапамил или дилтиазем (особено инжекционната форма), амиодарон се проявява адитивен ефект при потискането на синусовата функция и функциите на AV възела и могат да възникнат нарушения в автоматизма (изразена брадикардия). У проводни нарушения, поради което не се препоръчват, особено при пациенти с вече компрометирана сърдечна функция.



- Стимулиращи лаксативи, които могат да предизвикат хипокалиемия и така да повишат риска от появя на "torsades de pointes". Трябва да се използват друг тип лаксативи.
- Внимание се изисква при едновременно приложение с продукти, които могат да предизвикат хипокалиемия и/или хипомагнезиемия:
 - диуретици, предизвикващи хипокалиемия, самостоятелно или в комбинация.
 - системни кортикоステроиди (глюко-, минерал-), тетракозактид.
 - амфотерицин В интравенозно.

Необходимо е да се предотврати отключването на хипокалиемия (или да се коригира такава); трябва да се проследява QT интервала и в случай на "torsades de pointes", да не се дават антиаритмични средства (трябва да се извърши камерно пейсиране: може да се използва интравенозно магнезий).

- **Обща анестезия**

Съобщава се за потенциално тежки усложнения при пациенти подложени на обща анестезия: брадикардия (рефрактерна на атропин), хипотония, проводни нарушения, снижен сърден дебит. Специално внимание изискват пациентите подложени на хирургичен коронарен байпас. Амиодарон се елиминира бавно и е наличен дълго след прекратяване на приложението му, поради което анестезиологът трябва да е информиран за пациентите, които приемат амиодарон или са го приемали до няколко седмици преди оперативната интервенция (вж. точка 4.4).

- **Локална анестезия**

Рискът от миокардна депресия е повишен, когато амиодарон се прилага едновременно с бупивакайн или левобупивакайн, поради адитивен ефект върху миокарда.

- **Високодозова кислородна терапия**

Наблюдавани са много редки случаи на тежки респираторни усложнения (остър респираторен дистрес синдром при възрастни), обикновено непосредствено след операция. Това може би се дължи на взаимодействие с високи концентрации на кислород.

- **Перорални антикоагуланти**

Амиодарон инхибира чернодробния метаболизъм на кумариновите антикоагуланти, като варфарин. Комбинацията варфарин с амиодарон може да засили антикоагулантния ефект и да увеличи риска от кървене, ако дозата на антикоагуланта не се редуцира. Началото на това взаимодействие може да се наблюдава до 2 седмици след началото на терапията и да продължи дълго след нейното прекратяване. Препоръчва се редовно проследяване на протромбиновото време по време на лечението с амиодарон и след неговото прекратяване.

- **Антиепилептични продукти**

Амиодарон може да повиши плазмените концентрации на фенитоин чрез инхибиране на неговия чернодробен метаболизъм. Поради това, може да се наложи редуциране на дозата на фенитоин при пациенти приемащи амиодарон. Плазмените концентрации на амиодарон могат да бъдат понижени при едновременно приложение на фенитоин.

- **Антимигренозни продукти**

Амиодарон може да повиши плазмените концентрации на ергометрин, което може да доведе до повишиване на ергометриновата токсичност.

- **Сърдечни гликозиди**

Приложението на амиодарон при пациенти, които провеждат терапия с дигоксин може да доведе до повишиване на плазмените концентрации на дигоксин и до признания и симптоми на дигоксинова токсичност. Могат да възникнат нарушения в автоматизма (изразена брадикардия) и нарушения на атриовентрикуларната проводимост (синергично действие).

Трябва да се проследяват ЕКГ и плазмените нива на дигоксин, и пациентите трябва да се наблюдават за клинични признания на дигиталисова интоксикация. Може да се наложи коригиране на дозата на дигиталисовото лечение.

- **Флекаинид**

Амиодарон инхибира чернодробния метаболизъм и елиминирането на флекаинид. При едновременното прилагане на амиодарон с флекаинид може да се наблюдава непропорционално усилване на електрофизиологичните ефекти върху проводимостта. Поради това създава се опасение, че флекаинид трябва да се редуцира с около 50% и пациентите трябва да се мониторират внимателно за появата на нежелани ефекти, поради значителните интериндивидуални различия. Началото на това взаимодействие може да се наблюдава до 2 седмици след началото на терапията с амиодарон и да продължи дълго след нейното прекратяване, поради бавното излягане.



елиминиране на амиодарон. В такива случаи се налага мониториране на плазмените концентрации на флексанид.

- **Орлистат**

Плазмените концентрации на амиодарон могат да бъдат понижени при едновременно приложение на орлистат.

Цитохром P450 взаимодействия:

- Вещества, които потискат CYP 3A4 могат да понижат метаболизма и да повишат плазмените концентрации на амиодарон, с потенциал за токсичност. Примерите включват еритромицин, азолови антимикотици и протеазни инхибитори. Съществуват данни, че сокът от грейпфрут инхибира CYP 3A4-медиирания метаболизъм на амиодарон, като повишава неговите плазмени концентрации. Поради това не е желателно той да се употребява по време на лечение с амиодарон.
- Обратно, вещества, които индуцират CYP 3A4 могат да понижат плазмените концентрации на амиодарон и да понижат неговата ефективност. Пример за такива вещества са карбамазепин, фенитоин, рифампицин, мидазолам, лидокаин, фентанил, силденафил, продукти съдържащи жълт кантарион.
- Плазмените концентрации на циклоспорин, таクロлимус и сиролимус могат да се повишат при едновременно приемане с амиодарон. Дозата на циклоспорин трябва да се коригира, за да се поддържат плазмени концентрации в терапевтичния обхват.
- Статини: съществува повишен рисков от мускулна токсичност (миопатия/рабдомиолиза) при едновременното приложение на амиодарон със статини, метаболизирани се от CYP 3A4, като симвастатин, аторвастатин и ловастатин. Препоръчително е да се използват статини, които не се метаболизират от CYP 3A4. Необходимо е да се избягват дози симвастатин, надвишаващи 20 mg.
- Други лекарства, метаболизирани от CYP 3A4: мидазолам, триазолам, дихидроерготамин, ерготамин.

Ако не може да се избегне комбинирана терапия е необходимо осигуряване на подходящо мониториране.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Въпреки че не са наблюдавани тератогенни ефекти при животни, няма достатъчно данни за използването на амиодарон по време на бременност при хора, за да се определи наличието на токсичност. Въпреки това, въз основа на ефектите върху щитовидната жлеза на плода, амиодарон е противопоказан по време на бременност, освен в изключителни случаи.

Амиодарон преминава през плацентата и използването му при бременност като цяло е противопоказано, освен при изключителни случаи. Наблюдавани са тежки фетални увреждания, като вродена гуша, хипо- или хипертреоидизъм, които пряко се свързват с амиодарон лечението.

Амиодарон има много дълъг елиминационен полуживот, поради което е необходимо прекъсване на лечението няколко месеца преди планирано забременяване, за да се избегне експозиция на плода в ранния гестационен период.

Поради високото йодно съдържание в амиодарон, на новородените които са имали експозиция на амиодарон трябва да се извършат функционални изследвания на щитовидната жлеза.

Кърмене:

Амиодарон се екскретира в майчиното мляко в значителни количества и ефектът при кърмене е неизвестен, поради което амиодарон е противопоказан по време на кърмене.

Поради дългия елиминационен полуживот на амиодарон и продължителната експозиция новороденото може да се наблюдава хипотреоидизъм.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амиодарон може да предизвика вертиго или визуални нарушения. Преди да шофират и да работят с машини пациентите трябва да бъдат сигурни, че не са повлияни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Амиодарон може да предизвика сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи белия дроб, черния дроб, щитовидната жлеза, кожата и периферната нервна система (вж. по-долу). Тези реакции могат да се наблюдават на по-късен етап от лечението, поради което пациенти на продължително лечение трябва да бъдат наблюдавани.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системо-органен клас и по честота, както следва: много чести (≥ 10); чести ($\geq 1/100$ до < 10); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), 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.

Има единични съобщения за костномозъчни грануломи при пациенти приемащи амиодарон. Клиничното значение на това състояние не е установено.

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактична реакция, анафилактичен шок

Нарушения на ендокринната система

Чести: хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм (понякога фатален) (вж. точка 4.4).

Редки: рефрактерна тиреотоксикоза (обикновено внезапна, тежка и кратка).

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

Нарушения на нервната система

Чести: екстрапирамиден трепор (обикновено с обратно развитие след редуциране на дозата или прекратяване на лечението), кошмари, разстройства на съня.

Нечести: периферна сензорно-моторна невропатия и/или миопатия (обикновено обратима след спиране на амиодарон) (вж. точка 4.4).

Много редки: церебеларна атаксия (обикновено обратима след редуциране на дозата или прекратяване на лечението), бенигнена интракраниална хипертония (псевдомозъчен тумор), главоболие, вертиго.

С неизвестна честота: паркинсонизъм, паросмия

Психични нарушения

С неизвестна честота: делириум (включително объркване)

Нарушения на очите

Много чести: корнеални микроотлагания в областта под зеницата, които обикновено са различими само при изследване с процепна светлина. Могат да са свързани с цветен ореол при сила светлина или замъглено виждане. Микроотлаганията в роговицата се състоят от сложни мастни комплекси и са обратими след преустановяване на лечението. Отлаганията се считат за доброкачествени и не налагат прекратяване на терапията.

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

Сърдечни нарушения

Чести: брадикардия, обикновено умерена и дозозависима.



Нечести: начало или влошаване на аритмия (включително от тип „torsades de pointes”), понякога последвана от сърден арест, проводни нарушения (SA блок, AV блок от различна степен).

Много редки: изразена брадикардия или синусов арест при пациенти с дисфункция на синусовия възел и/или при пациенти в старческа възраст.

Съдови нарушения:

Много редки: васкулит

Респираторни, гръден и медиастинални нарушения

Чести: белодробна токсичност (алергичен пневмонит, алвеоларен/интерстициален пневмонит или фиброза, плеврит, облитериращ бронхиолит прерастващ до пневмония), понякога с фатален край (вж. точка 4.4).

Много редки: бронхоспазъм при пациенти с тежка дихателна недостатъчност, и особено при пациенти с астма, респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS), понякога фатален, обикновено след операция (вероятно поради взаимодействие с високи кислородни концентрации (вж. точка 4.5).

Стомашно-чревни нарушения

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

Чести: запек

Нечести: сухота в устата

С неизвестна честота: панкреатит (остър)

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: намален апетит

Хепатобилиарни нарушения

Много чести: изолирано повишение на серумните трансаминази, обикновено умерено (1,5 до 3 пъти над нормата), наблюдаващо се в началото на терапията. Стойностите могат да се нормализират при понижаване на дозата, или дори спонтанно (вж. точка 4.4).

Чести: остири чернодробни нарушения с високи трансаминази и/или жълтеница, включително чернодробна недостатъчност, понякога фатална (вж. точка 4.4).

Много редки: хронично чернодробно увреждане (псевдоалкохолен хепатит, цироза), понякога с фатален изход (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: фоточувствителност (вж. точка 4.4).

Чести: екзема; тъмносиви или синкави пигментации на кожата, особено на лицето 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: тежки кожни реакции като токсична епидермална некролиза (TEN), синдром на Stevens- Johnson, булозен дерматит, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Много редки: орхиепидидимит, импотенция.

Изследвания

Много редки: повишени стойности на креатинина

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/рисък за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирани нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Не е известно каква доза амиодарон може да бъде фатална. Симтоми на предозиране могат да се наблюдават при прилагане на доза от 8 g. Има случаи на оцелели пациенти след предозиране с 15 g. При някои пациенти дори при прилагане на ниски дози се наблюдават сърдечни нарушения.

Симтоми

Наблюдавани са повдигане, повръщане, изпотяване, хипотензия, тахикардия и брадикардия. Възможно е да се наблюдават ЕКГ промени, включващи удължаване на QT интервала, камерна тахикардия, предсърдно мъждене, аритмия, torsades de pointes, AV блок.

Лечение

Не е известен специфичен антидот. Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Поради удължения полуживот на амиодарон може да се наложи удължаване и на терапията след предозиране. Амиодарон и метаболитите му не се отстраняват чрез диализа. До 1 час след предозиране се прилага 50 g активен въглен при възрастни, поели доза от 2 g или 10-15 g и при деца, поели доза от 20 mg/kg. Стомашен лаваж се прилага до 1 час след животозастрашаващо предозиране. Необходимо е ЕКГ и електролитите да се мониторират не по-малко от 24 часа след предозирането. При torsades de pointes може да се приложи 8 до 10 mmol (4 до 5 ml на 2 mmol/ml разтвор) магнезиев сулфат интравенозно в продължение на 30 до 120 секунди и при необходимост дозата се повтаря двукратно на интервали от 5 до 15 мин. При неуспех на лечението сърдечната честота се ускорява с предсърдно или камерно стимулиране или чрез инфузия на изопреналин до достигане на 90 до 110 удара в минута.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиаритмични средства, клас III, ATC код: C01BD01

Амиодарон хидрохлорид представлява йодсъдържащо бензофuranово производно. Той е антиаритмично лекарствено средство от клас III, поради способността си да увеличава продължителността на акционния потенциал, като оттам удължава реполяризацията и рефрактерния период. Установени са и клас I антиаритмични ефекти, ефекти на блокиране на калиевите канали и некомпетитивно антагонизиране на нивото на алфа- и бета-адренергичните рецептори.

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

Амиодарон проявява следните основни фармакологични ефекти:

Антиадренергичният ефект на амиодарон хидрохлорид се изразява в блокиране на калиевите и в по-малка степен на натриевите и калциевите канали. Той е некомпетитивен алфа и бета-адренергичен антагонист.

Антиаритмичният ефект на амиодарон хидрохлорид се характеризира с:

- удължаване на фаза 3 на акционния потенциал на миоцитите, дължащо се на намаляване на калиевия ток;
- потискане на синусовия, нодалния и камерния автоматизъм (брадикарден ефект);
- забавяне на синоатриалното, атриалното и атриовентрикуларното провеждане, което е по-отчетливо при ускорен сърдечен ритъм;



- удължаване на ефективния рефрактерен период и потискане на миокардната възбудимост на предсърдно, нодално и камерно ниво.

- забавяне на антероградното и ретроградното провеждане през добавъчните AV пътища.

Електрофизиологичните ефекти на амиодарон водят до намаляване на синусовата честота с 15 до 20%, удължаване на PR и QT интервала с около 10%, поява на U вълни и промени в контура на Т вълната.

Хемодинамични ефекти: Амиодарон има релаксиращ ефект върху гладко мускулните съдове, намалява в умерена степен периферната съдова резистентност (следнатоварването), слабо понижава сърдечния индекс. Това заедно с намаляване на сърдечната честота води до редукция на кислородните потребности. Амиодарон не оказва съществено въздействие върху левокамерната фракция на изтласкване, дори при пациенти с понижена фракция. След остро венозно приложение, амиодарон може да има слаб негативен инотропен ефект.

Структурно амиодарон хидрохлорид наподобява тироидните хормони и неговото йодно съдържание представлява около 37 % от молекулно му тегло.

Поради това амиодарон повлиява метаболизма на тиреоидните хормони. Той инхибира периферното превръщане на тироксина (T4) до трийодтиронин (T3). В резултат на това се установява повишено серумно ниво на тиреостимулиращия хормон (TSH) и тироксина (T4) и умерено понижаване на серумния T3.

Педиатрична популация

Не са провеждани контролирани проучвания при деца.

При публикуваните изследвания безопасността от прилагането на амиодарон е оценена върху 1 118 деца с различни аритмии и са използвани следните дози:

Перорални

- Натоварваща доза: 10 до 20 mg/kg дневно в продължение на 7 до 10 дни (или 500 mg/m² дневно, ако се изчислява на квадратен метър);
- Поддържаща доза: трябва да се използва минималната ефективна доза, съгласно индивидуалния отговор, която може да варира между 5 до 10 mg/kg дневно (или 250 mg/m² дневно, ако се изчислява на квадратен метър).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Наблюдават се големи индивидуални вариации в бионаличността, плазмените концентрации и елиминационния полуживот на амиодарон. Храната повишава степента и размера на абсорбцията му.

След перорален прием бионаличността на амиодарон е средно 50%, като варира между 30 и 80%. Вероятно това отразява непълната и бавна гастроинтестинална абсорбция. Максималната плазмена концентрация се достига от 3 до 7 часа след приемане на единична доза.

Терапевтичен ефект може да се появи след 2-3 дни, но обикновено настъпва след 1 до 3 седмици, дори при натоварващи дози. Времето на полуживот е с висока индивидуална вариабилност (от 20 до 100 дни). Продължителното орално лечение не предизвика стационарни плазмени концентрации поне за един месец, въпреки че антиаритмични ефекти се наблюдават преди този период. Обикновено диапазонът на терапевтична плазмена концентрация е от 1 до 2,5 mg/l, но при определяне на дозата трябва да се използва и клиничния отговор.

Разпределение

Степента на плазменото протеиново свързване на амиодарон хидрохлорид е висока - около 95%.

След абсорбцията амиодарон бавно се разпределя от плазмата към тъканите с много високо V_d - приблизително 60 L/kg, което показва екстензивно тъканно разпределение. Поради своята висока липидна разтворимост, по-високи концентрации на амиодарон се достигат в мастната тъкан, отколкото в другите тъкани. Интересно е, че концентрациите на неговия метаболит дезетиламиодарон (ДЕА) са по-високи от амиодарон хидрохлорид в миокарда и във всички други тъкани, освен в мастната. Във връзка с



особеностите в разпределението на амиодарон е необходимо използването на високи натоварващи дози.

Метаболизъм

Амиодарон се метаболизира главно в черния дроб и се излъчва чрез жълчката. На практика цялото лекарство се елиминира. Основният метаболит дезетиламиодарон (ДЕА) е фармакологично активен и може да допринесе за антиаритмичния ефект на основното съединение. ДЕА достига serumни концентрации от 60 до 80% от тези на амиодарон при дълготрайно лечение.

Екскреция

Елиминирането на амиодарон е бифазно. Основните пътища на елиминиране са жълчната и фекалната екскреция. Бъбречната екскреция е минимална, по-малко от 1% от оралната доза, която се появява непроменена в урината. Това прави ненужно промяна на дозата в случаи на нарушенa бъбречна функция. Амиодарон и неговият метаболит ДЕА преминават ограничено през плацентата (10%-30%), но се намира във високи концентрации в млякото на кърмачки.

Не са провеждани контролирани проучвания при деца. В наличните ограничени публикувани данни при педиатрични пациенти не се наблюдава разлика в сравнение с възрастни пациенти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В 2-годишно проучване за канцерогенност върху пътхове прилагането на амиодарон в клинично значими експозиции предизвиква увеличение на фоликуларните тумори на щитовидната жлеза (аденоми и/или карциноми) и при двата пола. Тъй като няма данни за мутагенност се предполага, че по-вероятно тези тумори се предизвикват по епигенен, отколкото по генотоксичен механизъм. При мишки не са наблюдавани карциноми, но е наблюдавана дозозависима тиреоидна фоликулярна хиперплазия. Тези ефекти върху щитовидната жлеза при пътхове и мишки, най-вероятно се дължат на въздействието на амиодарон върху синтеза и/или освобождаването на хормоните на щитовидната жлеза. Значението на тези данни за хората е незначително.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактозаmonoхидрат

Царевично нишесте

Повидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Целулоза, микрокристална

Магнезиев стеарат

Натриев нишестен гликолат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.



6.5. Вид и съдържание на опаковката

По 10 броя таблетки в блистери от PVC/Al фолио.

По 3 блистера в картонена кутия.

По 10 блистера в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Актавис ЕАД
ул."Атанас Дуков"№ 29
1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20000348

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

Дата на първо разрешаване: 08.06.2000 г.

Дата на последно подновяване: 07.09.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

