

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кордарон 150 mg/3 ml, инжекционен разтвор
Cordarone 150 mg/3 ml, solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една ампула съдържа:

Ампулите съдържат разтвор 3 ml инжекционен разтвор, съдържащ амиодаронов хидрохлорид (*amiodarone hydrochloride*) 150 mg.

Помощно вещество с известно действие: бензилов алкохол 60 mg във всяка ампула (вижте точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор за интравенозна инфузия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тежки ритъмни нарушения, когато е неподходящо перорално приложение, например:

- Суправентрикуларни ритъмни нарушения
- Тахикардия, съпътстваща синдрома на Wolff- Parkinson-White
- Документирани симптоматични и влошаващи състоянието вентрикуларни ритъмни нарушения

4.2 Дозировка и начина на приложение

Поради съдържанието на бензилов алкохол интравенозното приложение на амиодарон трябва да се използва с повишено внимание при новородени и деца < 3 години (вж. точка 4.4).

Поради фармакологичните характеристики на състава, не трябва да се използват концентрации под 2 ампули в 500 ml.

Да се използва само изотоничен разтвор на глюкоза.

Да не се смесва с други лекарства в инфузионния разтвор.

Интравенозна инфузия

Обичайната начална доза е 5 mg/kg телесно тегло в 250 ml - 5 % разтвор на глюкоза, приложен за период между 20 и 120 минути. Инфузията може да се повтори от 2 до 3 пъти за период от 24 часа. Скоростта на инфузията трябва да се коригира спрямо клиничния отговор.

Терапевтичният ефект се установява в рамките на първите минути и след това прогресивно намалява, така че като продължение трябва да бъде назначена продължителна инфузия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20009427
Разрешение №	62553 / 29-05-2023
ВГ/МА/МР -	
Одобрение №	/



Поддържаща доза: от 10 до 20 mg/kg/дневно за 24 часа (средно 600 до 800 mg и до 1200 mg /24 часа) в 250 ml в 5 % разтвор на глюкоза в продължение на няколко дни. Заместването с таблетки за перорална употреба трябва да започне от първия ден на инфузията.

Интравенозно инжектиране (вж. точка 4.4)

Дозата е 5 mg/kg, която трябва да се инжектира за период от поне 3 минути. Препаратът не трябва да се прилага в една и съща спринцовка с други вещества.

В случай на кардио - пулмонална ресусцитация при резистентно на електрошок (дефибрилация) камерно мъждене, първата доза от 300 mg (или 5 mg/kg) амиодарон, разреден в 20 ml 5% разтвор на глюкоза, се прилага чрез интравенозен болус. Може да се обмисли допълнителна доза от 150 mg (или 2,5 mg/kg) интравенозно, ако камерното мъждене персистира.

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.

4.3 Противопоказания

Този лекарствен продукт е противопоказан при 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 причинят "torsades de pointes" (вж. точка 4.5);
- Нарушена функция 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 Фертилитет, бременност и кърмене);
- Кърмене (вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене);
- Би- или три-фасцикуларни проводни нарушения, освен при постоянен пейсмейкър, или ако пациентът е в специализирано звено и амиодарон се прилага при електросистолично пейсиране. Сърдечен атриовентрикуларен блок е сходен с тежки атриовентрикуларни проводни нарушения;
- Тежка хипотония, циркулаторен колапс;
- Интравенозното инжектиране е противопоказано в случаи на хипотония, тежка респираторна недостатъчност, кардиомиопатия или сърдечна недостатъчност (вероятност от влошаване).

Гореспоменатите противопоказания не се отнасят за случаите, когато амиодарон се използва за спешно лечение на резистентно на електрошок (дефибрилация) камерно мъждене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Специално за интравенозно инжектиране: вижте точка 4.3

- В общия случай, интравенозното инжектиране не се препоръчва поради хемодинамични рискове (тежка хипотония, циркулаторен колапс); когато е възможно, за предпочитане е интравенозна инфузия.



- Интравенозно инжектиране трябва да се извършва само в спешни случаи, при които алтернативните терапии са претърпели неуспех, и единствено в спешни звена под непрекъснато мониториране (ЕКГ, кръвно налягане).

- Дозата е приблизително 5 mg/kg телесно тегло. Освен в случаи на ресусцитация на електрошок-резистентно камерно мъждене, амиодарон трябва да се инжектира в продължение на минимум 3 минути. Интравенозната инжекция не трябва да се повтаря след по-малко от 15 минути от първата инжекция, дори ако предхождащата е била само 1 ампула (възможен необратим колапс).

- Не смесвайте с други препарати в една спринцовка. Не инжектирайте други препарати през същата система. Ако амиодарон трябва да бъде продължен, това трябва да се извърши посредством интравенозна инфузия (вж. точка 4.2).

Сърдечно - съдови нарушения (вж. точка 4.8)

Съобщава се за възникване на нови аритмии или влошаване на вече лекувани аритмии понякога с фатален изход (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Важно е, но е трудно да се диференцира липсата на ефективност на лекарствения продукт от проаритмичния ефект, 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).

Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие (вж. точка 4.8). Въпреки удължаването на QT интервала, амиодарон показва ниска активност за предизвикване на "torsades de pointes".

Тежка брадикардия (вж. точка 4.5)

Случаи на тежка, възможно животозастрашаваща 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.

Белодробни нарушения (вж. точка 4.8)

Възникването на диспнея или непродуктивна кашлица могат да се дължат на интерстициален пулмонит, дължащ се на белодробна токсичност. При интравенозно приложение на амиодарон се съобщава за много редки случаи на интерстициален пулмонит. Трябва да се направи рентгенография на гръдния кош при съмнение за диагнозата, при пациенти развиващи диспнея при усилие, независимо дали изолирана или свързана с нарушаване на общото здравословно състояние (отпадналост, загуба на тегло, фебрилитет). При това положение лечението с амиодарон трябва да се преоцени, тъй като интерстициалният пулмонит по принцип е обратим след ранно спиране на амиодарон (клиничните признаци обикновено отзвучават за 3 до 4 седмици, като следва по-бавно рентгенологично и функционално белодробно подобрене в рамките на няколко месеца), и трябва да се обмисли прилагането на кортикостероиди.

Наблюдавани са много редки случаи на тежки респираторни усложнения, понякога със смъртен изход, обикновено в непосредствения следоперативен период (остър респираторен дистрес синдром при възрастни); вероятно поради взаимодействие с високи концентрации на кислород (вж. точка 4.5 и точка 4.8).

Чернодробни нарушения (вж. точка 4.8)

Препоръчително е стриктно проследяване на функционалните чернодробни изследвания (трансаминазите) веднага при започване на амиодарон и редовно по време на лечението. Могат да възникнат остри чернодробни нарушения (включително тежка хепатоцелуларна недостатъчност или чернодробна недостатъчност, понякога със смъртен изход) и хронични чернодробни нарушения при пероралните и интравенозните форми и в рамките на първите 24 часа от интравенозното приложение на амиодарон. Ето защо, дозата на амиодарон трябва да се намали или лечението да се спре ако повишаването на трансаминазите надвиши три пъти нормата.

Клиничните и лабораторни данни за хронични чернодробни нарушения при перорален амиодарон могат да са незначителни (хепатомегалия, увеличение на трансаминазите до 5 пъти нормата) и обратими след спиране на лечението, но се съобщава и за смъртни случаи.

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 списъка на чакащите трансплантация на сърце, трябва да се обмисли използването на алтернативно антиаритмично лекарство възможно най-рано преди трансплантацията.

Тежки булозни реакции

Животозастрашаващи или даже с фатален изход кожни реакции - синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (вж. точка 4.8). Ако симптомите или признаците на SJS, TEN (напр. прогресиращ кожен обрив, често с мехури или лигавични лезии) са налични, лечението с амиодарон трябва да се прекъсне незабавно.

Лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5):

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

Предпазни мерки при употреба

Интравенозен амиодарон трябва да се прилага само в специализирани звена под непрекъснато наблюдение (ЕКГ, кръвно налягане).

За избягване на реакции на мястото на инжектиране, при възможност интравенозният амиодарон трябва да се прилага през централен венозен катетър (вж. точка 4.8).

В случаи на хипотония, тежка дихателна недостатъчност, декомпенсирана или тежка сърдечна недостатъчност трябва да се подхожда с особено внимание.

Педиатрични пациенти:

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

Амиодарон инжекционен съдържа бензилов алкохол (20 mg/ml).

Бензилов алкохол може да причини токсични и алергични реакции при кърмачета и деца на възраст до 3 години.

Докладвани са съобщения за животозастрашаващ „gasping синдром” (синдром на задушаване) при новородени (деца на възраст под 1 месец) след прилагане на интравенозни разтвори съдържащи този консервант. Симптомите включват рязко начало на gasping синдром, хипотония, брадикардия и сърдечно-съдов колапс.

Анестезия (вж. точка 4.5)

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

Бензилов алкохол

Това лекарство съдържа 60 mg бензилов алкохол във всяка ампула, което е еквивалентно на 20 mg/ml.

Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Интравенозното приложение на бензилов алкохол е свързано със сериозни нежелани събития и смърт при новородени (синдром на задушаване “gasping syndrome”). Минималното количество бензилов алкохол, при което може да се появи токсичност не е известно, с повишен риск при малки деца поради натрупване.



Големите обеми бензилов алкохол трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо, особено при лица с увреждане на черния дроб или бъбреците и по време на бременност и кърмене, поради риска от натрупване и токсичност (метаболитна ацидоза).

За ефектите по време на бременност и кърмене вижте точка 4.6.

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“*

Едновременното 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*

Комбинирано 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 (прекомерна 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 150 mg/3ml:

- 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 точка. 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 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 P-гликопротеин. Прилаган със субстрати на P-гликопротеин 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 концентрации на дигоксина, поради 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 според 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 антикоагуланта както по време на лечението с амиодарон, така и след прекратяване на терапията с амиодарон.

- **Фенитоин**

Комбинацията фенитоин с амиодарон може да доведе до предозиране на фенитоин, което води до неврологична симптоматика. Необходимо е 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 CYP2D6. Поради това, дозата на флекаинид трябва да се коригира.



- **Субстрати на CYP P450 3A4**

Когато подобни лекарства се прилагат съвместно с амиодарон, който е инхибитор на CYP 3A4, това може да доведе до техни по-високи плазмени концентрации и 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 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, сиролimus, такролимус, силденафил, фентанил, мидазолам, триазолам, дихидроерготамин, ерготамин и колхицин.

Ефект на други продукти върху Кордарон 150 mg/3 ml

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 150 mg/3 ml

Едновременното приложение на амиодарон със софосбувир самостоятелно или в комбинация с 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

Проведените при животни клинични проучвания не са доказали появата на тератогенни ефекти. Поради това, при хора малформации също не се очакват. Понастоящем е наблюдавано, че субстанциите отговорни за малформации при хора, са тератогенни за два вида животни при правилно проведени изследвания.

Няма достатъчно клинични данни за оценяване на потенциалния ефект от появата на малформации при употребата на амиодарон през първите 3 месеца от бременността.



Тъй като тиреоидната жлеза на плода започва да свързва йод от 14 седмица след последния менструален цикъл, въздействия върху тиреоидната жлеза на плода не се очакват в случай на предходно приложение на амиодарон.

При употребата на този продукт след този период, натрупването на йод може да доведе до хипотиреоидизъм на плода, който може да бъде доказан лабораторно или дори клинично (гуша).

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

Кърмене

Амиодарон се екскретира в кърмата в значителни количества, поради което е противопоказан при кърмещи.

Големите обеми бензилов алкохол трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо, по време на бременност и кърмене, поради риска от натрупване и токсичност (метаболитна ацидоза).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системо-органен клас и по честота, както следва: Много чести ($\geq 10\%$); чести (≥ 1 , $< 10\%$); нечести ($> 0.1\%$, $< 1\%$); 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:

С неизвестна честота: неутропения, агранулоцитоза

Сърдечни нарушения:

Чести: брадикардия, обикновено умерена

Много редки: Начало или влошаване на аритмия, понякога последвана от сърдечен арест (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

Много редки: тежка брадикардия, синусов арест, налагащ спиране лечението с амиодарон, особено с дисфункция на синусовия възел и/или при пациенти в старческа възраст.

С неизвестна честота: "Torsades de pointes" (вж. точка 4.4 и точка 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 очите:

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

Стомашно-чревни нарушения:

Много редки: гадене

С неизвестна честота: панкреатит/остър панкреатит



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: реакции на мястото на инжектиране като болка, еритем, оток, некроза, екстравазация, инфилтрация, възпаление, уплътнение, тромбофлебит, флебит, целулит, инфекция, промяна в пигментацията.

Хепато-билиарни нарушения**Чернодробни нарушения**

Много редки: изолирано повишение на серумните трансминази, обикновено умерено (1.5 до 3 пъти над нормата), възникващо в начало на лечението. Трансминазите могат да се нормализират при намаляване на дозата или дори спонтанно.

Много редки: Остри чернодробни нарушения с високи трансминази и/или жълтеница, включително чернодробна недостатъчност, понякога фатална (вж. точка 4.4).

Влияние върху имунната система:

Много редки: анафилактичен шок

С неизвестна честота: Ангионевротичен оток (Оток на Quincke)

Нарушения на нервната система:

Много редки: доброкачествена интракраниална хипертония (мозъчен псевдотумор), главоболие

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: Интерстициален пневмонит или фиброза, понякога с фатален изход (вж. точка 4.4). Тежки респираторни усложнения (остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS)), понякога с фатален изход (вж. точка 4.4 и точка 4.5), бронхоспазъм и/или апнея в случай на тежка дихателна недостатъчност, и особено при пациенти с астма.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки: изпотяване

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

Съдови изменения:

Чести: спадане на кръвното налягане, обикновено умерено и преходно. Съобщава се за случаи на тежка хипотония или циркулаторен колапс след предозиране или след много бързо прилагане.

Много редки: горещи вълни

Нарушения на ендокринната система:

С неизвестна честота: хипертиреозидизъм

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и тъканите:

С неизвестна честота: болка в гърба

Психични нарушения:

С неизвестна честота: състояние на обърканост/делириум, халюцинации

Чести: намалено либидо

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствен продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка



позодирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма налична информация относно предозиране с интравенозен амиодарон. Няма достатъчна информация за остро предозиране с перорален амиодарон. Съобщава се за няколко случая на синусова брадикардия, тежко проводно нарушение, камерна тахикардия, torsades de pointes, циркулаторна недостатъчност и чернодробно увреждане.

Лечението трябва да бъде симптоматично. Амиодарон и неговите метаболити не могат да се излъчат чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства АНТИАРИТМИЦИ, КЛАС III АТС: C01BD01 (C: сърдечносъдова система)

Антиаритмични свойства

- Удължаване на фаза 3 на акционния потенциал на миокардната клетка, без повишаване на амплитудата (клас III според класификацията на Vaughan Williams). Изолираното удължаване на фаза 3 на акционния потенциал се дължи на забавяне през калиевия канал без да има промяна през натриевия и калциевия канал.
- Брадикарден ефект, дължащ се на потискане на синусовия автоматизъм. Този ефект не се повлиява от атропин.
- Некомпетативни алфа- и бета-антиадретергични свойства.
- Забавяне на синоатриалното, предсърдното и нодално провеждане, което е по-отчетливо при по-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.
- Липса на негативен инотропен ефект.

Освен това, имайки предвид употребата на амиодарон в сърдечно-белодробната ресусцитация:

Безопасността и ефективността на интравенозен амиодарон при пациенти със сърдечен арест при резистентно на електрошок (дефибрилация) камерно мъждене в извънболнични условия, бяха оценени при 2 двойно слепи проучвания: проучването ARREST (сравнение на амиодарон с плацебо), и проучването ALIVE (сравнение на амиодарон с лидокаин). Първичната крайна точка и на двете проучвания беше преживяемост до хоспитализацията.

При проучването ARREST, 504 пациенти с доболничен сърдечен арест вследствие камерно мъждене или безпулсова камерна тахикардия, резистентни на три или повече дефибрилации и адреналин, бяха рандомизирани на амиодарон 300 mg разреден в 20 ml 5 % глюкоза бързо инжектиран в периферна вена (246 пациенти) или на плацебо (258 пациенти). От 197-те пациенти (39 %) преживели до хоспитализация, амиодарон значително повиши шанса за реанимиране и хоспитализация: съответно 44 % в групата на амиодарон спрямо 34 % в групата на плацебо [$p = 0,03$]. След корекция на други независими предиктори за изхода, коригираното съотношение на шансовете (OR) за преживяемост до хоспитализацията в групата на амиодарон в сравнение с групата на плацебо беше 1,6 (95 % доверителен интервал, 1,1 до 2,4; $p = 0,02$).



Повече пациенти в групата на амиодарон в сравнение с групата на плацебо са с хипотония (59 % спрямо 25 %, $p = 0,04$) или брадикардия (41 % спрямо 25%, $p = 0,004$).

При проучването ALIVE, 347 пациенти с камерно мъждене резистентно на 3 дефибрилации, епинефрин и допълнителна дефибрилация, или с рецидив на камерно мъждене след първоначално успешна дефибрилация, бяха рандомизирани да получават амиодарон (5 mg на kg телесно тегло разреден в 30 ml 5 % глюкоза) и плацебо, наподобяващо лидокаин, или лидокаин (1,5 mg на kg в концентрация 10 mg/ml) и наподобяващо амиодарон плацебо, съдържащо същия разтворител (полисорбат 80). От 347-те включени пациенти, амиодарон значимо повиши шанса за преживяемост до хоспитализация: 22,8 % в групата на амиодарон (41 пациенти от 180) и 12 % в групата на лидокаин (20 пациенти от 167) [$p = 0,009$]. След корекция на други фактори, които могат да повлияят вероятността за преживяемост, коригираното съотношение на шансовете (OR) за преживяемост до хоспитализация при приемащите амиодарон в сравнение с приемащите лидокаин, беше 2,49 (95% доверителен интервал, 1,28 до 4,85; $p = 0,007$). Нямаше разлики между терапевтичните групи в процента пациенти нуждаещи се от лечение с атропин заради брадикардия или пресорно лечение с допамин, или в процента пациенти получили лидокаин (като допълнително лечение). Процентът на пациентите, при които възникна асистолия след дефибрилация след прилагане на първоначалното проучвано лекарство, беше значимо по-висок в групата на лидокаин (28,9 %) в сравнение с групата на амиодарон (18,4%), $p = 0,04$.

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 клиничните проучвания с педиатрични пациенти.

- Натоварваща доза: 5 mg/kg телесно тегло в продължение от 20 минути до 2 часа,

- Поддържаща доза: 10 до 15 mg/kg дневно от няколко часа до няколко дни.

Ако е необходимо, перорална терапия може да се инициира едновременно с обичайната натоварваща доза.

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 2C8.

Амиодарон и дезетиламиодарон имат също потенциал да инхибират някои транспортери като Р-гликопротеин и транспортери на органични катиони (ОСТ 2) (Едно проучване показва повишение с 1,1% в концентрацията на креатинин (субстрат на ОСТ2)). *In vitro* данните описват взаимодействия на амиодарон върху субстрати на CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и Р-гликопротеин.

След инжектиране кръвната концентрация на амиодарон бързо намалява поради кумулиране в тъканите и достигане на продукта до местата на действие; максималният ефект се достига на 15-та минута след инжектирането и отзвучава в следващите 4 часа. При липса на повторна инжекция медикаментът постепенно се елиминира; натрупаното количество в тъканите се съхранява при повторно инжектиране или при продължаване на терапията през устата.

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



Няма допълнителни данни по отношение на безопасността на амиодарон, освен информацията написана в отделните точки от кратката характеристика на продукта.

В дву-годишно проучване за карциногенност при плъхове, амиодарон е предизвикал увеличение на фоликуларните тумори в щитовидната жлеза (аденоми и/или карциноми) при двата пола в клинично значими експозиции. Тъй като данните за мутагенност са отрицателни, епигенен отколжото генотоксичен механизъм е предложен за този вид туморна индукция. При мишки, карциноми не са наблюдавани, но е наблюдавана дозо-зависима фоликуларна хиперплазия на щитовидната жлеза. Тези ефекти върху щитовидната жлеза при плъхове и мишки по-вероятно се дължат на въздействието на амиодарон върху синтеза и/или освобождаването на тиреоидните хормони. Значимостта на тези данни при хора е малка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол, Полисорбат 80, Вода за инжекции q.s. до 3 ml

6.2 Несъвместимости

Употребата на медицинско оборудване или пластмасови медицински изделия съдържащи DEHP (ди – 2 -етилхексил фталат) могат да доведат до наличието на DEHP в инжекционния разтвор с амиодарон. За да се намали излагането на пациента на DEHP, се препоръчва последното разтваряне на амиодарон да става преди инфузията с помощта на медицински изделия несъдържащи DEHP (вж. точка 6.6).

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхраняват при температура под 25° C и на защитено от светлина място.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Всяка опаковка съдържа по 6 ампули.

Първична опаковка: безцветни стъклени ампули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Поради фармацевтичните характеристики не трябва да се използват концентрации под 600 mg/l.

Да се използва само 5% разтвор на глюкоза за разтваряне.

Да не се смесва с други лекарства в инфузионния разтвор.

Виж локалните препоръки за разтваряне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20000427

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

25.07.2000/12.07. 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

16/03/2023

