

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

AMIODARON ACTAVIS АМИОДАРОН АКТАВИС

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AMIODARON ACTAVIS 200 mg tablets
АМИОДАРОН АКТАВИС 200 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка:
Амиодаронов хидрохлорид 200 mg (*Amiodarone hydrochloride*)

За пълния списък на помощните вещества виж 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.

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

Дозиране

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, след което дозата се намалява до 200 mg два пъти дневно в продължение на още една седмица.

Поддържащо лечение:

След началния период дозата трябва да бъде намалена 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000 348
Разрешение №	11-10662 / 07.09.2010
Одобрение №	

Общи указания:

Начално дозиране: необходими са високи начални дози за бързо достигане на адекватни тъканни нива.

Поддържане: твърде високи дози по време на поддържащото лечение могат да предизвикат нежелани ефекти, които се приема че са свързани с високи тъканни нива 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 ниво 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 признаци за предозиране. При установяването им, терапията трябва да бъде съответно коригирана.

Намаляване/прекръпяване на дозата: нежеланите ефекти бавно изчезват с намаляване на тъканните нива. След прекръпяване на лечението, резидуалният тъканно свързан 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.

Деца: не са провеждани контролирани изследвания при деца. В публикуваните неконтролирани изследвания са били ефективни следните дози:

Натоварваща доза: 10 до 20 mg/kg (или 500 mg/m²) дневно за 7 до 10 дни.

Поддържаща доза: трябва да се използва минималната ефективна доза. Тя може да варира от 5 до 10 mg/kg (или 250 mg/m²) дневно.

Пациенти в напреднала 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. т. 4.3, 4.4 и 4.8).

Начин на приложение

Амиодарон Актавис 200 mg таблетки се прилага през устата.

4.3. Противопоказания

- Синусова брадикардия, SA-блок, SS-синдром, AV-блок II-ра и III-та степен, би-и трифасцикуларни блокове, освен при функциониращ кардиостимулатор.
- Нарушения във функцията на щитовидната жлеза.
- Свръхчувствителност към амиодарон, към някое от помощните вещества на продукта или към йод и йодни продукти.
- Едновременно приложение с лекарствени продукти, които могат да предизвикат "torsades de pointes" (вж. т. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).
- Тежка хипотония.
- Тежка дихателна недостатъчност.
- Бременност, освен при извънредни обстоятелства (вж. т. 4.6 Бременност и кърмене).
- Кърмене (вж. т. 4.6 Бременност и кърмене).



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 постепенно. Необходимо е да се дава минималната ефективна поддържаща доза, защото нежеланите реакции обикновено са дозозависими.

Сърдечни нарушения

Много високи дози могат да предизвикат тежка брадикардия и проводни нарушения с появата на идиовентрикуларен ритъм, особено при пациенти в напреднала възраст или при едновременна дигиталисова терапия. В такива случаи лечението с Амиодарон Актавис трябва да бъде преустановено. При необходимост могат да бъдат приложени бета-адреностимулатори 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. В такива случаи Амиодарон Актавис може да се използва заедно с друго подходящо лечение.

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

При пациенти в напреднала 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 (проаритмичен ефект). Важно е, но е трудно да се диференцира липсата на ефективност на лекарствения продукт от проаритмичния ефект, свързан или не с влошаване на сърдечното заболяване. Съобщенията за проаритмични ефекти на amiodarone са по-редки от тези за другите антиаритмични агенти, и в общия случай възникват в контекста на лекарствените взаимодействия и/или електролитните нарушения (вж. т. 4.5 и 4.8).

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 по-високи дози се изисква периодичен ЕКГ контрол

При продължително приложение на антиаритмични лекарства са съобщавани случаи на 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 amiodarone.

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 (ехография, TSH / μ sTSH/) изследване на всички пациенти преди започване на лечението. По време на терапията проследяване трябва да се извършва на всеки 6 месеца, както и няколко месеца след

нейното прекратяване. Това е от особена важност при пациентите в напреднала 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 levothyroxine (T4) в triiodothyronine (T3) и може да предизвика изолирани биохимични промени (повишаване на серумния свободен T4, като свободният T3 е леко снижен или дори нормален) при клинично еутироидни пациенти. Няма причина в подобни случаи да се прекъсва лечението с амиодарон, ако липсват клинични или по-нататъшни лабораторни признаци (usTSH) за тиреоидно заболяване.

Хипотиреоидизъм

Когато възникнат следните клинични признаци, 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 тиреоид стимулиращия хормон TRH. Нивата 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 L-Thyroxine. Дозата на L-Thyroxine се коригира съобразно нивата на TSH.

Хипертиреоидизъм

Хипертиреоидизъм може да възникне по време на лечение с амиодарон, или до няколко месеца след прекъсване на лечението. Клиничните признаци, като загуба на тегло, астения, безпокойство, покачване на сърдечната честота, отключване на аритмия, ангина пекторис, застойна сърдечна недостатъчност, трябва да насочат лекаря. Диагнозата се подкрепя от понижаване нивото на серумния usTSH, повишаване на T3 и намален отговор на TSH към тиреоид стимулиращия хормон. Може също така да се установи повишаване на реверсивния T3 (rT3).

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 медикаменти, като може да се наложи приложението на високи дози. Това не винаги може да се окаже ефективно и понякога се налага едновременно лечение с високи дози кортикостероиди (1 mg/kg преднизолон) в продължение на няколко седмици.

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 риск от загубване на зрението. Препоръчително е провеждането на ежегодни офталмологични прегледи.

Чернодробни нарушения

Редовно наблюдение на чернодробните функционални тестове (трансаминази) се препоръчва в началото на лечението и периодически по време на лечението с amiodarone.

При лечение с амиодарон могат да възникнат различни чернодробни нарушения (включително цирроза, 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 изолирано 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 3 пъти) или клинични белези (възможна хепатомегалия) по време на лечение продължило повече от 6 месеца, предполага такава диагноза. Това налага регулярно проследяване на чернодробните функционални тестове.

Клиничните и биологичните признаци на хронични чернодробни нарушения дължащи се на перорален прием на амиодарон обикновено са обратими след прекъсване на лечението, въпреки докладването и на случаи с фатален край. Хистологичните промени могат да наподобяват псевдо-алкохолен хепатит, но те могат да варират, включително до цирроза.

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 Актавис.

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.

Белодробни нарушения

Появата на диспнея или непродуктивна кашлица могат да бъдат свързани с белодробна токсичност (алергичен пневмонит, алвеоларен/интерстициален пневмонит или фиброза, плеврит, облитериращ бронхиолит). Симптомите могат да включват диспнея (която може да бъде тежка и неотговаряща на наличния кардиологичен статус), непродуктивна кашлица и други нарушения в здравословното състояние (умора, загуба на тегло, треска). Началото обикновено е бавно, но може да бъде и бързо прогресиращо. 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 гръдния 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. Началните рентгенови промени може да са трудни за различаване от венозен белодробен застой. Пулмоналната токсичност обикновено е обратима след ранно прекратяване на терапията с амиодарон със или без кортикостероидно лечение. Клиничните признаци обикновено преминават в рамките на няколко седмици, последвани от бавно рентгенологично и функционално белодробно подобрение за няколко месеца. При

някои пациенти е възможно влошаване на състоянието, въпреки прекратяване на лечението с амиодарон.

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 слънче защитни мерки по време на лечението. Фоточувствителността може да продължи 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.

Лекарствени взаимодействия

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

Анестезия

Преди операция анестезиологът трябва да бъде уведомен, че пациентът приема амиодарон.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюकोзо-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 медикаменти дълго време след спиране на приложението му.

Комбинации, които са противопоказани:

При едновременната употреба на амиодарон със следните лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала, съществува повишен риск от развитие на злокачествени камерни аритмии, особено от типа "torsades de pointes".

- Антиаритмични лекарствени продукти:
 - клас Ia антиаритмични продукти (хинидин, прокаинамид, дизопирамид и др.).
 - клас III антиаритмични продукти (соталол, дофетилид, ибутилид, бретилиум).
- Антибактериални лекарствени продукти: интравенозен еритромицин, ко-тримоксазол или инжекционен пентамидин.
- Някои антипсихотици, като хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол, амисулприд, сертиндол.
- Литий и трициклични антидепресанти – докседин, мапротилин, амитриптилин.
- Антихистамини – терфенадин, астемизол, мизоластин.
- Антималарийни продукти, като хинин, мефлоквин, хлороквин, халофантрин, лумефантрин.
- Моксифлоксацин.

Комбинации, които не се препоръчват:

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

- Стимулиращи лаксативи, които могат да предизвикат хипокалиемия и така да повишат риска от поява на "torsades de pointes". Трябва да се използват друг тип лаксативи.
- Флуорохинолоните трябва да се избягват при пациенти получаващи амиодарон.

Комбинации, които изискват повишено внимание при употреба:

- Продукти, които могат да предизвикат хипокалиемия и/или хипомагнезиемия:
 - диуретици, предизвикващи хипокалиемия, самостоятелно или в комбинация.
 - системни кортикостероиди (глюко-, минерал-), тетракозактид.
 - амфотерицин В венозно.

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

- **Обща анестезия**

Съобщава се за потенциално тежки усложнения при пациенти подложени на обща анестезия: брадикардия (рефрактерна на атропин), хипотензия, проводни нарушения, снижен сърдечен дебит. Специално внимание изискват пациентите подложени на хирургичен коронарен байпас. Амиодарон се излъчва 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.

- **Локална анестезия**

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

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

- **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 нива на амиодарон могат да бъдат понижени при едновременно приложение на фенитоин.

- **Антимигренозни продукти**

Амиодарон може да повиши плазмените концентрации на ерготаминовите продукти, което може да доведе до повишаване на ерготаминовата токсичност.

- **Сърдечни гликозиди**

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

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 дигиталисовото лечение.

- **Флекаинид**

Амиодарон инхибира чернодробния метаболизъм и елиминирането на флекаинид. Поради това, дозата на флекаинид трябва да се редуцира с около 50% и пациентите трябва да се мониторираат 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 и да продължи дълго след нейното прекратяване. В такива случаи се налага мониториране на плазмените нива на флекаинид.

- **Орлистат**

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

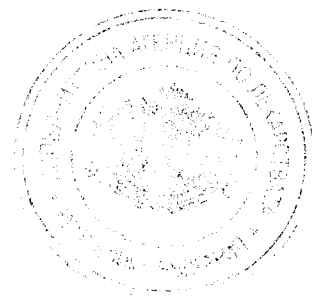
- **Лекарства метаболизирани от цитохром P450 3A4:**

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

- Циклоспорин: комбинирането му с амиодарон може да повиши плазмените нива на циклоспорин с повече от 2 пъти. Дозата на циклоспорин трябва да се коригира за да се поддържат плазмени концентрации в терапевтичния обхват.
- Статини: съществува повишен риск от мускулна токсичност при едновременното приложение на амиодарон със статини метаболизиращи се от CYP 3A4, като симвастатин, аторвастатин и ловастатин. Препоръчително е да се използват статини, които не се метаболизират от CYP 3A4.
- Други лекарства метаболизирани от CYP 3A4: такролимус, сиролимус, мидазолам, триазолам, дихидроерготамин, ерготамин.
- Медикаменти, които индуцират CYP 3A4 могат да понижат плазмените концентрации на амиодарон и да понижат неговата ефективност. Пример за такива медикаменти са карбамазепин, фенитоин, рифампицин, мидазолам, лидокаин, фентанил, силденафил, продукти съдържащи жълт кантарион.
- Сок от грейпфрут: съществуват данни, че сокът от грейпфрут инхибира CYP 3A4-медиацияния метаболизъм на амиодарон, като повишава неговите плазмени нива. Поради това не е желателно той да се употребява по време на лечение с амиодарон.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:



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 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 тестове на щитовидната жлеза.

Кърмене:

Амиодарон се екскретира в майчиното мляко в значителни количества, поради което е противопоказан по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена при пациенти с клинични симптоми на амиодарон индуцирано вертиго или очни нарушения.

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.

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

Сърдечни нарушения

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

Нечести:

начало или влошаване на аритмия (включително от тип „torsades de pointes”), понякога последвана от сърдечен арест, проводни нарушения (SA блок, A-V блок от различна степен).

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

Нарушения на ендокринната система

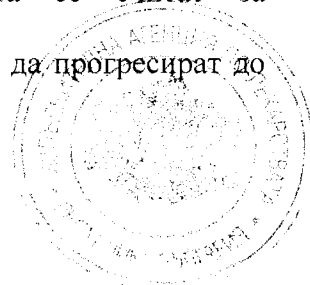
Чести: хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, понякога фатален.

Много редки: синдром на нарушена 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 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 слепота (вж. т. 4.4).



Стомашно-чревни нарушения

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

Хепато-билиарни нарушения

Много чести: изолирано повишение на серумните трансаминази, умерено (1.5 до 3 пъти над нормата), възникващо в началото на терапията. Могат да се върнат до нормални стойности при намаляване дозата, или дори спонтанно.
Чести: остри чернодробни нарушения с високи трансаминази и/или жълтеница, включително чернодробна недостатъчност, понякога фатална.
Много редки: хронично чернодробно увреждане (псевдоалкохолен хепатит, цироза), понякога с фатален изход.

Нарушения на имунната система

Неизвестна честота: ангионевротичен оток (едем на Quincke).

Изследвания

Много рядко: повишен серумен креатинин.

Нарушения на нервната система

Чести: екстрапирамиден тремор (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) (виж т. 4.4).
Много редки: малкомозъчна атаксия (обикновено с обратно развитие след редуциране на дозата или прекратяване на лечението), бенигна интракраниална хипертония (псевдомозъчен тумор), главоболие, вертиго.

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Много редки: орхоепидидимит, импотентност.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: белодробна токсичност (алвеоларен/интерстициален пневмонит или фиброза, плеврит, облитериращ бронхиолит прерастващ до пневмония), понякога с фатален край.
Много редки: бронхоспазм 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 (т. 4.5).
С неизвестна честота: белодробен кръвоизлив.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: фоточувствителност (виж т.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, алоpecia.

Съдови нарушения

Много рядко: васкулит.

4.9. Предозиране

Относно остро предозиране с амиодарон съществува ограничена информация. Описани са редки случаи на синусова брадикардия, камерна аритмия, в частност torsades de pointes, циркулаторна недостатъчност и чернодробно увреждане.

Лечението трябва да бъде симптоматично. Могат да се предприемат мерки за намаляване на абсорбцията (отстраняване на стомашното съдържимо чрез промивка) заедно с останалите стандартни животоподдържащи мерки, хоспитализация, постоянно мониториране на сърдечния ритъм и артериалното налягане и прилагане на симптоматични средства (β -адренергични агонисти, глюкагон, магнезиев сулфат или поставяне на пейсмейкър). Поради характерната кинетика на амиодарон, пациентите трябва да са под наблюдение достатъчно дълго време, особено по отношение на сърдечния статус. Амиодарон и метаболитите му не се отстраняват чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - C01BD01

Антиаритмични средства. Клас III.

Амиодарон хидрохлорид представлява йодсъдържащо бензофураново 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:

Антиадренергичния 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.

Антиаритмичния 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 сино-атриалното, атриалното и атрио-вентрикуларното 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 anterogradното и retrogradното 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 T 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 тироидните хормони. Той инхибира периферното превръщане на тироксина (Т4) до трийодтиронин (Т3). В резултат на това се установява повишено серумно ниво на тиреостимулиращия хормон (TSH) и тироксина (Т4) и умерено понижаване на серумния Т3.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция, бионаличност и плазмени концентрации:

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

След орален 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 предизвиква 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 висок обем на разпределение (Vd) - 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-висока 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 големи натоварващи дози.

Елиминиране:

Метаболизъм:

Амиодарон се метаболизира главно в черния дроб и се излъчва чрез жлъчката. 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 серумни концентрации от 60 до 80 % от тези на амиодарон при дълготрайно лечение.

Екскреция:

Елиминирането на амиодарон е бифазно. Основните пътища на елиминиране са жлъчната 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 нарушена бъбречна функция. Амиодарон и неговият метаболит ДЕА преминават ограничено през плацентата (10%-30%), но се намира във високи концентрации в млякото на кърмачки.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат,

Царевично нишесте

Повидон

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Целулоза, микрокристална

Магнезиев стеарат

Натриев нишестен гликолат

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 (две) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

Таблетки по 10 броя 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.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Активис ЕАД

ул. "Атанас Дуков" № 29

1407 София

България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

МА №: П-11417

Reg. № 20000348

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

08.06.2000 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Август 2010 г.

