

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AMIODARONE SOPHARMA 200 mg tablets
АМИОДАРОН СОФАРМА 200 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка информация относително продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-1183 07-12.07
Одобрено:	6/09.10.07

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа лекарствено вещество амиодарон хидрохлорид (*amiodarone hydrochloride*) 200 mg.

Помощни вещества: лактоза монохидрат и др.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Почти бяла, кръгла, плоска таблетка с фасета и делителна черта от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амиодарон е показан за профилактика и лечение на тежки ритъмни нарушения (камерни и надкамерни тахикардии), рефрактерни на друга терапия или в случаите, когато друго лечение е противопоказано.

Прилага се за профилактика на:

- животозастрашаваща камерна тахикардия;
- установена симптоматична и инвалидизираща камерна тахикардия;
- установена надкамерна тахикардия, при категорична необходимост от лечение или при противопоказания за други видове лечения;
- камерно мъждене.

Прилага се за лечение на надкамерна тахикардия, забавяне на сърдечната честота при предсърдно мъждене или трептене.

Може да се използва при исхемична болест на сърцето и/или влошена левокамерна функция.

Лечението с амиодарон трябва да започне в болнична обстановка или под непосредствен контрол от кардиолог.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Амиодарон се прилага перорално, след хранене, с достатъчно количество вода.

Възрастни

Начално лечение: обичайната дозировка е 200 mg (1 таблетка) 3 пъти дневно, в продължение на 8 до 10 дни. В някои случаи лечението може да започне с по-висока доза - 800 mg до 1 000 mg (4 до 5 таблетки) дневно, но за кратък период от време и под ЕКГ-контрол.

Поддържащо лечение: прилага се минимална ефективна доза, която според индивидуалния отговор може да варира от ½ таблетка (по 1 таблетка на всеки 2 дни) до 2 таблетки (400 mg) дневно.

Деца

Тъй като ефикасността и безопасността на амиодарон при деца не са доказани, продуктът не се препоръчва за употреба в детската възраст.

4.3 Противопоказания



- Свръхчувствителност към активното вещество, йод и йодни продукти или някое от помощните вещества;
- Синусова брадикардия и сино-атриален блок, освен при функциониращ кардиостимулатор;
- Болест на синусовия възел, освен при функциониращ кардиостимулатор (риск от синус-арест);
- Високостепенни проводни нарушения, освен при функциониращ кардиостимулатор;
- Хипертиреоидизъм;
- През втория и третия триместър на бременността;
- Кърмене;
- Едновременно приложение с лекарствени продукти, които могат да предизвикат “torsades de pointes”:
- клас Ia антиаритмични продукти (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид и др.);
- клас III антиаритмични продукти (соталол, дофетилид, ибутилид и др.);
- султоприд;
- други продукти като бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., мизоластин, спарфлоксацин и др. (виж 4.5.).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди началото на лечение с амиодарон задължително се прави ЕКГ.

Амиодарон предизвиква промени в ЕКГ – удължаване на QT-интервала (във връзка с удължената реполяризация) с възможно възникване на U-вълни. Тези промени са в резултат на фармакологично действие и не се дължат на токсичност.

Появата на втора и трета степен атриовентрикуларен блок, сино-атриален блок или бифасцикуларен блок изискват преустановяване на лечението. Възникването на първа степен атриовентрикуларен блок налага по-стриктно наблюдение.

Нарушенията в електролитния баланс и особено хипокалиемията могат да провокират проаритмогенното действие на амиодарон. Преди приложение на амиодарон трябва да се определят нивата на калий в серума и при хипокалиемиа да се коригира електролитния дисбаланс.

Амиодарон може да предизвика нарушение на функциите на щитовидната жлеза (виж т. 4.8.), поради което се препоръчва изследване на TSH при всички пациенти преди започване и след това редовно, в хода на лечението с амиодарон и до 1 година след прекъсването му.

Поради наличието на йод, при лечение с амиодарон могат да се получат грешни резултати при класическите тиреоидни тестове (йод-свързващи тестове).

Появата на нежелани реакции при лечение с амиодарон е свързана в повечето случаи с твърде високи лекарствени нива. Нежеланите реакции могат да се избегнат или тежестта им може да се намали чрез внимателно определяне на минималната поддържаща доза.

При поява на замъглено виждане или нарушение на зрението по време на лечение с амиодарон се препоръчва офталмологичен преглед включително фундоскопия.

Амиодарон може да предизвика чернодробно увреждане, поради което се препоръчва редовно проследяване нивата на чернодробните трансминази по време на лечението.

Появата на диспнея и непродуктивна кашлица самостоятелно или придружени с признаци на общо неразположение като умора, загуба на тегло или повишена температура могат да бъдат свързани с белодробна токсичност на амиодарон. Тези прояви изискват контрол на белодробната функция и при необходимост прекратяване на терапията с амиодарон.

Продължителното лечение с амиодарон може да доведе до засилване на нежеланите лекарствени реакции на общите и локалните анестетици - брадикардия, хипотония, потискане на миокардния контрактилитет и нарушения в проводимостта. Преди операция анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът е бил лекуван с амиодарон.

Амиодарон може да предизвика повишена фоточувствителност, поради което пациентите не трябва да се излагат продължително на пряка слънчева светлина. Ако това е невъзможно, непокритите кожни участъци, особено лицето, трябва да бъдат защитени със слънцезащитни кремове.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза и може да представлява опасност за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром (вкл. синдром на малабсорбция).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Едновременното приложение на амиодарон с лекарствени продукти, които предизвикват полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes) е противопоказано (виж т. 4.3.):

- клас Ia антиаритмични продукти – хинидин, хидрохинидин, прокаинамид, дизопирамид;
- клас III антиаритмични продукти – соталол, бретилиум;
- еритромицин, ко-тримоксазол или пентамидин при интравенозно приложение;
- някои антипсихотици като хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол и др;
- литий и трициклични антидепресанти – доксепин, мапротилин, амитриптилин;
- някои антихистамини като терфенадин, астемизол, мизоластин;
- противомаларийни продукти – хинин, хлороквин и др.

Не се препоръчва едновременното приложение на амиодарон със следните лекарствени продукти:

- Бета-блокери, някои калциеви антагонисти (дилтиазем, верапамил): При комбиниране с бета-блокери (вкл. есмолол) и калциеви антагонисти се увеличава рискът от нарушения в автоматизма и проводимостта на сърцето. Едновременното приложение с дилтиазем може да доведе до повишен риск от брадикардия и атриовентрикуларен блок. Ако тази комбинация не може да бъде избегната лечението трябва да се провежда под строг клиничен контрол и мониториране на сърдечната дейност.
- Лекарствени продукти, предизвикващи хипокалиемия: калий-изчерпващите диуретици (фуросемид, хидрохлоротиазид и др.), кортикостероиди, стимулиращи перисталтиката лаксативи и амфотерицин В i.v. при едновременно приложение с амиодарон засилват риска от нарушение на сърдечния ритъм в резултат на хипокалиемията. При поява на електролитен дисбаланс трябва да се предприемат мерки за коригиране нивото на електролитите.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:

- Сърдечни гликозиди – при провеждане на лечение с амиодарон на пациенти, които вече получават дигоксин е възможно да се повишат плазмените нива на дигоксин, което да доведе до клинична проява на дигиталисова интоксикация. При необходимост от едновременно приложение се препоръчва клиничен, ЕКГ и лабораторен контрол (вкл. дигоксинови плазмени нива при необходимост) и евентуално – коригиране дозата на дигоксин.
- При едновременно приложение на орални антикоагуланти и амиодарон съществува повишен риск от хеморагии. Препоръчва се по-често изследване на протромбиновите стойности и INR при необходимост от комбинирано лечение. Коригиране на дозата на антикоагулантите се извършва както по време на лечение с амиодарон, така и след неговото прекъсване.
- Фенитоин - риск от повишаване на плазменото ниво на фенитоина поради намален чернодробен метаболизъм, с прояви на свръхдозирание (неврологични прояви). При едновременно приложение с амиодарон се препоръчва клинично наблюдение, контрол на нивата на фенитоин в кръвта и при необходимост, понижаване дозата на фенитоин.
- Общи анестетици - при употреба с общи анестетици може да се прояви високостепенна брадикардия, устойчива на атропин, хипотензия, проблеми в сърдечната проводимост и понижаване на сърдечния дебит.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P450 3A4 – амиодарон е инхибитор на цитохром P450 3A4 и може да предизвика повишаване на плазмените нива на лекарствени продукти, които се метаболизират чрез този изоензим и да повиши тяхната токсичност:

- Циклоспорин – при едновременно приложение с амиодарон е необходима корекция на дозата;
- Фентанил – повишава се фармакологичния ефект на фентанил и риска от поява на токсични ефекти;
- Симвастатин и други статини – повишен риск от миотоксични прояви (миопатия, рабдомиолиза);
- Други продукти – лидокаин, силденафил, мидазолам, ерготамин – повишен риск от токсични прояви.

Взаимодействие с лекарствени продукти, които се метаболизират от други цитохром P450 изоензими - при *in vitro* проучвания е установено, че амиодарон инхибира CYP 1A2, CYP 2C19 и CYP 2D6. При едновременно приложение на амиодарон с продукти, които се метаболизират от тези изоензими е възможно повишаване на плазмените им концентрации.

Циметидин, като инхибитор на цитохром P450 3A4 може да повиши плазмените нива на амиодарон при едновременната им употреба.



Сок от грейпфрут, като мощен инхибитор на цитохром P450 3A4 може да повиши плазмената концентрация на амиодарон при едновременна употреба.

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) потенцира цитохром P450 3A4 и при едновременно приложение с амиодарон (субстрат за P450 3A4) може да предизвика намаляване на плазмените му нива.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност. Амиодарон не показва ембриотоксично и тератогенно действие при проучвания върху експериментални животни. Тъй като не са провеждани клинични проучвания в това отношение и като се има предвид ефектът му върху щитовидната жлеза на плода (виж т. 5.3.), употребата на амиодарон по време на бременност е противопоказана.

Кърмене. Амиодарон се екскретира в кърмата в значителни количества, които могат да предизвикат сериозни нежелани ефекти у кърмачето. При необходимост от лечение с амиодарон на кърмещи жени кърменето трябва да се прекрати.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амиодарон Софарма не повлиява способността за шофиране и работа с машини. В редки случаи амиодарон може да предизвика нарушение на зрението (виж. т. 4.8). В тези случаи се препоръчва избягване на шофиране и работа с машини до преминаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са свързани най-често с дозата и продължителността на лечението.

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Много редки: хемолитична анемия, апластична анемия, тромбоцитопения.

Нарушения на ендокринната система

Чести: увеличаване на серумия T4 при нормален или леко понижен T3, без клинични данни за тиреоидна дисфункция; хипотиреоидизъм; хипертиреоидизъм.

Нарушения на нервната система

Нечести: главоболие, световъртеж;

Редки: нарушение в координацията на движение, тремор на пръстите на ръцете, мускулна слабост, затруднения в походката, периферна невропатия или миопатия; нарушения на съня, кошмари, депресия;

Много редки: малкомозъчна атаксия, доброкачествена интракраниална хипертония.

Нарушения на окото

Чести: микроотлагания в роговицата, обикновено локализирани в областта под зеницата. Не изискват прекратяване на лечението. Могат да бъдат придружени от цветно или замъглено виждане;

Много редки: очна невропатия (неврит на зрителния нерв), замъглено виждане, намалено зрение, папиларен оток. При поява на замъглено виждане или отслабване на зрението се препоръчва спиране на лечението.

Сърдечни нарушения

Чести: брадикардия (обикновено умерена и дозо-зависима);

Нечести: проблеми в проводимостта, предсърдносинусов блок, атриовентрикуларен блок; удължаване на QT-интервала;

Много редки: изразена брадикардия или синусов арест при пациенти с болест на синусовия възел или възрастни пациенти; torsades de pointes.

Съдови нарушения

Много редки: васкулит.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: дифузна интерстициална пневмопатия, диспнея при физическо натоварване, пневмофиброза, облитериращ бронхиолит, прерастващ в пневмония;

Редки: плеврит, бронхоспазм, остър респираторен дистрес синдром, непосредствено след хирургична интервенция (вероятно взаимодействие с високи дози кислород).

Стомашно-чревни нарушения



Много често: стомашен дискомфорт, загуба на апетит, гадене, повръщане, метеоризъм, диария, констипация.

Хепато-биларни нарушения

Нечесто: повишаване нивата на трансминазите в кръвта.

Много редки: хронично чернодробно увреждане (псевдоалкохолен хепатит, цироза) - възможно е да е необратимо; повишаване нивата на общия холестерол и липопротеините с висока плътност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много често: фоточувствителност;

Нечесто: сивкаво-синя или лилава пигментация;

Много редки: еритем по време на радиотерапия, кожни обриви, ексфолиативен дерматит, алопеция.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: епидидимит, импотентност.

4.9 Предозиране

Симптоми: забавяне на сърдечния ритъм, понижаване на артериалното налягане, гадене, повръщане, гастро-интестинални оплаквания.

Лечение: мониториране на сърдечния ритъм и кръвното налягане на пациента. При брадикардия се прилагат β -адренергични агонисти или пейс-мейкър. Лечението е симптоматично. Амидарон и неговият метаболит не се отстраняват чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиаритмични средства, клас III; АТС код: C01BD01

Амидарон е антиаритмичен лекарствен продукт, клас III, с продължителен терапевтичен ефект. Намалжава активността на проводната система на сърцето. Увеличавя праговата електрическа граница за предизвикване на камерно и предсърдно мъждене. Удължава ефективния рефрактерен период и проводимостта на атриовентрикуларния възел, забавя честотата на синусовите импулси и леко до значително удължава интервалите QRS, Q-T. Има слаб отрицателен кардиотропен ефект. Блокира α - и β -адренорецепторите. Действа като калмодулинов антагонист. Разширява коронарните и периферни артерии и намалява периферното съдово съпротивление. Поради структурното му сходство с хормоните на щитовидната жлеза потиска превръщането на тироксин в трийодтиронин, което обяснява ефектите му върху функцията на жлезата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция. Резорбира се бавно и непълно. Бионаличността му е ниска, средно до 50%. Достига максимална концентрация в кръвната плазма след 3-5 часа. Ефектът му настъпва бавно - след 2-3 дни.

Разпределение. Има голям обем на разпределение (60 l/kg) в организма тъй като се натрупва в определени тъкани и органи като мастни тъкани, черен дроб, бял дроб и далак. Свързва се с плазмените протеини около 95%.

Метаболизъм. Метаболизира се главно в черния дроб с помощта на CYP 3A4. Основният метаболит N-дезетиламиодарон е фармакологично активен.

Екскреция. Отделя се от организма основно чрез жлъчката. Елиминира се бифазно, като началният му полуживот е 2,5 - 10 дни, а $t_{1/2}$ е между 40-55 дни. Изключително малки количества се отделят с урината, поради което не е необходимо при пациенти с нарушена бъбречна функция да се намалява дозата. Амидарон и неговият метаболит преминават ограничено през плацентата. Не се намират във високи концентрации в млякото при кърмене.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Острата LD₅₀ токсичност на амиодарон при перорално приложение е > 2500 mg/kg.
Амиодарон избирателно уврежда структурата на щитовидната жлеза при проучване върху плъхове, третирани във високи дози.
Изследвания на амиодарон при Ames тест, микронуклеус и лизогенни тестове не показват данни за мутагенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Царевично нишесте; лактоза монохидрат; повидон К 25; колоидален, силициев диоксид, безводен; магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Данни за опаковката

По 10 таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 3 блистера, заедно с листовка в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16
1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РУ № П-6018/20.08.2002
Рег. №: 20020759/20.08.2002

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

20.08.2002

