

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CORDARONE® 200 mg tablets
КОРДАРОН 200 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа:

Амиодаронов хидрохлорид 200 mg (*Amiodarone hydrochloride*)

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Профилактика на:

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начално лечение:

Обичайната дозировка е 600 mg (три таблетки) дневно, в продължение от 8 до 10 дни.

При някои случаи, лечението може да започне с по-висока доза 800-1200 mg (4-6 таблетки) дневно, но за кратък период от време и под електрокардиографско наблюдение.

Поддържащо лечение:

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

4.3. Противопоказания

Този лекарствен продукт е противопоказан в следните случаи:

- синусова брадикардия, сино-атриален блок, синдром на болния синусов възел (риск от синус арест), тежки атриовентрикуларни проводни нарушения, освен ако не е поставен пейсмейкър;
- комбинирана терапия с лекарства, които могат да причинят "torsades de pointes" (виж т.4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействия);
- нарушения на функцията на щитовидната жлеза;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-4728</u> , <u>24.04.09</u>
Одобрено: <u>30/27.01.09</u>



- известна свръхчувствителност към йод, amiodarone или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт;
- бременност, освен при извънредни обстоятелства (виж т.4.6 Бременност и кърмене),
- кърмене (виж точка 4.6 Бременност и кърмене);

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Сърдечни нарушения (виж т.4.8)

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

При пациенти в напреднала възраст, сърдечната честота може подчертано да спадне.

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

Съобщава се за отключване на нови аритмии или влошаване на лекуваните аритмии, понякога със смъртен изход. Важно е, но е трудно да се диференцира липсата на ефективност на лекарствения продукт от проаритмичния ефект, дали това е свързано 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 т. 4.8).

Хипертиреоидизъм (виж т.4.4 и т.4.8)

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

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

Невромускулни нарушения (виж т.4.8)

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

Нарушения на очите (виж т.4.8)

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 amiodarone поради потенциален риск от загубване на зрението.



Белодробни нарушения (виж т.4.8)

Появата на диспнея или непродуктивна кашлица могат да бъдат свързани с пулмонарна токсичност като интерстециален пневмонит. При интравенозно приложение на amiodarone се съобщава за много редки случаи на интерстециален пулмонит.

Рентгенова снимка на гръдния кош се налага при подозирана диагноза, при пациенти развиващи диспнея при усилие, изолирана или придружена с други нарушения в здравословното състояние (умора, загуба на тегло, треска). При това положение лечението с amiodarone трябва да се преоцени, тъй като интерстециалният пулмонит е обратим след ранно прекратяване на amiodarone (клиничните признаци обикновено преминават в рамките на 3-4 седмици, последвани от бавно рентгенологично и функционално белодробно подобрене за няколко месеца), и трябва да се обмисли прилагането на кортикостероидна терапия.

Много редки случаи на тежки респираторни усложнения, понякога със смъртен изход, са били наблюдавани обикновено веднага в следоперативния период (остър респираторен дистрес синдром при възрастни); вероятно поради взаимодействие с висока кислородна концентрация (виж т. 4.5 и т.4.8).

Чернодробни нарушения (виж т.4.8)

Редовно наблюдение на чернодробните функционални тестове (трансаминази) се препоръчва в началото на лечението, и редовно по време на лечението с amiodarone. Могат да възникнат остри чернодробни нарушения (включително тежка хепатоцелуларна недостатъчност или чернодробна недостатъчност, понякога фатална) и хронични чернодробни нарушения при перорално и интравенозно приложение и през първите 24 часа при amiodarone I.V. Следователно, дозата на amiodarone се редуцира или лечението се прекъсва, ако нивата на трансаминазите надвишават 3 пъти нормалните стойности.

Клиничните и биологичните признаци на хронични чернодробни нарушения дължащи се на перорален amiodarone могат да бъдат минимални (хепатомегалия, увеличени трансаминази до 5 пъти от нормалните стойности) и обратими след прекъсване на лечението, въпреки докладването на случаи с фатален край.

Лекарствени взаимодействия (виж точка 4.5)

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

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

Предпазни мерки при употреба

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

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

Мониторинг (виж т.4.4 и т. 4.8)

Преди започване на amiodarone е препоръчително да се направи ЕКГ и да се изследва серумния калий. По време на лечение се препоръчва следене на трансаминазите (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба) и ЕКГ. Освен това, тъй като amiodarone може да предизвика хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм, особено при пациенти с анормална щитовидни нарушения, преди започване на amiodarone се препоръчва клинично и



биологично (usTSH) проследяване. То трябва да се извършва по време на лечението и няколко месеца след спирането му. Серумните нива на usTSH трябва да се изследват при подозрения за щитовидна дисфункция.

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

Патология на щитовидните хормони (вж. т.4.8)

Amiodarone 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. Amiodarone инхибира периферната конверсия на thyroxine (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 amiodarone. Когато възникнат следните клинични признаци обикновено леки, трябва да се подозира хипотиреозидизъм: наддаване на тегло, непоносимост към студ, намалена активност, прекомерна брадикардия. Диагнозата се потвърждава чрез ясно повишаване на серумния usTSH. Еутиреоидизъм обикновено се постига за 1 до 3 месеца след спиране на лечението. При животозастрашаващи ситуации, лечението с amiodarone може да се продължи в комбинация с L-Thyroxine. Дозата на L-Thyroxine се коригира съобразно нивата на TSH.

Педиатрични пациенти:

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

Анестезия (вж. т.4.5 и т.4.8):

Преди операция анестезиологът трябва да е уведомен, че пациентът приема amiodarone.

4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействие

Едновременно лечение с лекарствени продукти, предизвикващи „torsades de pointes“ е противопоказано (вж т. 4.3) – антиаритмици клас Ia, sotalol, bepridil;
- не-антиаритмични лекарства като vincamine, някои невролептици, cisapride, интравенозен erythromycin, pentamidine (приложен парентерално), понеже е налице повишен риск от потенциално смъртоносни “torsade de pointes”.

Не се препоръчва комбинираното лечение със следните лекарствени продукти:

- бета-блокери и забавящи сърдечната честота калциеви антагонисти (verapamil, diltiazem) тъй като могат да възникнат автоматизъм (изразена брадикардия) и проводни нарушения
- стимулиращи лаксативи, които могат да предизвикат хипокалиемия, а оттук да повишат риска от “torsade de pointes”; трябва да се използват други лаксативи.
- флуорохинолоните трябва да се избягват при пациенти получаващи Amiodarone

Комбинации, изискващи повишено внимание при употреба

- Агенти, които могат да предизвикат хипокалиемия :

- Диуретици, предизвикващи хипокалиемия, самостоятелно или в комбинация



- Системни кортикостероиди (глюко-, минерал-), tetracosactide
- Амфотерицин В I.V.,

Необходимо е да се предотврати отключването 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).

- Перорални антикоагуланти

Amiodarone повишава концентрациите на warfarin чрез инхибиране на цитохром P 450 2C9. Комбинацията warfarin с amiodarone може да засили антикоагулантния ефект и да увеличи риска от кървене.

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

- Дигиталис

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

Освен това е възможно повишаване на плазмените нива на дигоксина, дължащи се на намален дигоксинов клирънс.

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

- Phenytoin:

Amiodarone повишава плазмените концентрации на phenytoin чрез инхибиране на цитохром P450 2C9. Поради това, комбинацията phenytoin с amiodarone може да доведе до предозиране на phenytoin, което води до неврологична симптоматика. Трябва да се започне клинично проследяване и дозата на phenytoin трябва да се намали веднага щом възникнат признаци на предозиране; трябва да се изследват плазмените нива на phenytoin.

- Flecainide:

Amiodarone повишава плазмените концентрации на flecainide чрез инхибиране на цитохром CYP 2D6. Поради това, дозата на flecainide трябва да се коригира.

- Лекарства метаболизирани от цитохром P450 3A4:

Когато подобни лекарства се прилагат съвместно с amiodarone, 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:

- Cyclosporin: комбинирането му с amiodarone може да повиши плазмените нива на cyclosporin. Дозата трябва да се коригира.
- Fentanyl: комбинирането му с amiodarone може да усилва фармакологичните ефекти на fentanyl и да повиши риска от токсичност.
- Други лекарства метаболизирани от CYP 3A4: lidocaine, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, simvastatin и други статини метаболизирани от CYP 3A4 (повишен риск от мускулна токсичност).

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

Съобщава се за потенциално тежки усложнения при пациенти подложени на обща анестезия: брадикардия (рефрактерна на атропин), хипотензия, проводни нарушения, снижен 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 високи



концентрации на кислород.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Въз основа на ефектите си върху щитовидната жлеза на плода amiodarone е противопоказан по време на бременност, освен ако ползата надвишава риска.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системно-органен клас и по честота, както следва: Много чести ($\geq 10\%$); чести ($\geq 1, < 10\%$); нечести ($> 0.1\%$; $< 0.1\%$); редки ($> 0.01\%$, $< 0.1\%$), много редки ($< 0.01\%$).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: хемолитична анемия, апластична анемия, тромбоцитопения

Сърдечни нарушения:

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

Нечести: проводни нарушения (SA блок, A-V блок с различна степен)

Нечести: начало или влошаване на аритмия, понякога последвана от сърдечен арест

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

Нарушения на ендокринната система

Чести: хипотиреоидизъм

Чести: хипертиреоидизъм, понякога смъртоносен

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 отлагания и са обратими след преустановяване на лечението.

Много редки: невропатия/неврит на зрителния нерв), които могат да прогресират до слепота (виж 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, обикновено умерено (1.5 до 3 пъти над нормата), възникващо в началото на терапията. Може да се върне до норма при намаляване дозата, или дори спонтанно.



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

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

Нарушения на имунната система

Неизвестна честота: ангионевротичен отток (отток на Quincke)

Изследвания:

Много рядко: повишен серумен креатинин.

Нарушения на нервната система:

Чести: Екстрапирамиден тремор, кошмари, разстройства на съня;

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

Много редки: Малкомозъчна атаксия, бенигна интракраниална хипертония (псевдомозъчен тумор), главоболие

Нарушения на репродуктивната система и гърдите:

Много редки: епидимит, импотентност.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

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

С неизвестна честота: Белодробен кръвоизлив

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

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, алопеция.

Съдови нарушения:

Много рядко: васкулит

4.9. Предозиране

Относно остро предозиране с amiodarone 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. Поради кинетиката на продукта пациентите трябва да са под контрол достатъчно дълго време, особено по отношение на сърдечния статус. Amiodarone и метаболитите му не се диализират.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Антиаритмично средство, клас III

АТС: C01BD01 (С: сърдечно-съдова система)

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

Антиаритмични свойства:

- Удължаване на фаза 3 на акционния потенциал на миокардната клетка, дължащо се главно на намаляване на калиевия ток (клас III според класификацията на Vaughan Williams);
- Брадикарден ефект, дължащ се на потискане на синусовия автоматизъм. Този ефект не се антагонизира от атропин.
- Некомпетитивни алфа- и бета-антиадренергични свойства.
- Забавяне на синоатриалното, предсърдното и нодално провеждане, което е по-отчетливо при бърз ритъм.
- Камерното провеждане не се променя.
- Удължаване на рефрактерния период и потискане на миокардната възбудимост на предсърдно, нодално и камерно ниво.
- Забавяне на провеждането и удължаване на рефректерните периоди в допълнителните атрио-вентрикуларни проводни пътища.

Други свойства:

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

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

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

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

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

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

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

5.2. Фармакокинетични свойства

Amiodarone е с бавен метаболизъм и висок тъканен афинитет.

Бионаличността след прием през устата варира между 30 и 80% при различни пациенти (средно около 50%). След еднократен прием, пикова плазмена



концентрация се достига след 3 до 7 часа. Терапевтичният ефект се достига обикновено след една седмица (от няколко дни до две седмици) и достигане на обща доза от 10 g.

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

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

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

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

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

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, поливидон, силициев диоксид, колоиден безводен, магнезиев стеарат.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не се наблюдават

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Условия на съхранение

Таблетките трябва да се съхраняват при температура под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Опаковката съдържа 30 таблетки в PVC/алуминиеви блистери.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Санофи-Авентис България ЕООД
София 1303 бул. Ал. Стамболийски
България

8. Рег.№ за България:

980 0028

9. Дата на първо разрешаване/ подновяване за употреба:

26.01.1998/02 12 03



10. Дата на последна частична ревизия на текста: Януари 2009

