

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### AMIODARON ACTAVIS АМИОДАРОН АКТАВИС

#### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ AMIODARON ACTAVIS

#### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка:

Amiodarone hydrochloride 200 mg

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Показания

За профилактика на:

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

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

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

##### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Само по лекарско предписание! Приема се перорално, непосредствено след хранене.

Дозирането е строго индивидуално и зависи от индивидуалните особености на пациента. Лечението може да започне с висока или умерена начална или направо с поддържаща доза.

*Начално лечение:*

Обикновено се започва с натоварващи дози – от 600 до 1200 mg/дневно (3-6 таблетки) за 1 до 2 седмици. В този период е необходим периодичен електрокардиографски контрол.

*Поддържащо лечение:*

Прилага се минималната ефективна доза. В зависимост от индивидуалния отговор тя може да бъде от 100 mg/дневно (½ таблетка) или 200 mg (1 таблетка)/през ден, до 400 mg/дневно (2 таблетки), средно 200 mg/дневно (1 таблетка).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11414/25.08.07	
680/09.08.05	<i>Милф</i>



#### 4.3. Противопоказания

- Синусова брадикадия, SA-блок, SS-синдром, AV-блок II-ра и III-та степен, би- и трифасцикулерни блокове, освен при функциониращ кардиостимулатор.
- Хипертиреозидизъм.
- Свръхчувствителност към амиодарон или към йод и йодни продукти.
- Едновременно приложение с лекарствени продукти, които могат да предизвикат "torsades de pointes":
  - клас Ia (хинидин, дизопирамид и др.).
  - клас III (соталол, дофетилид, ибутилид и др.).
  - султоприд.
  - други – бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин венозно, мизоластин, спарфлоксацин и др.
- Бременност и кърмене.

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Продуктът трябва да се прилага в минимална ефективна доза с оглед минимизиране на страничните ефекти от дълготрайното му приложение.

Преди началото на терапия с амиодарон се прави задължително ЕКГ. Изисква се и периодичен ЕКГ контрол по време на лечението, особено в периода на начално приложение на по-високи дози.

Амиодарон предизвиква някои ЕКГ промени, като удължаване на QT интервала (резултат на удължената реполаризация) и поява на U вълна. Тези промени са в резултат на фармакологичното действие на продукта.

При пациентите в напреднала възраст може да се наблюдава по-изразено забавяне на сърдечния ритъм.

Появата на AV блок II-ра и III-та степен, SA блок или бифасцикуларен блок, изискват прекратяване на лечението. По-изразеното удължаване на QT интервала и възникването на AV блок I-ва степен, изискват стриктно наблюдение.

Комбинирането с бета-блокери и калциеви антагонисти е допустимо само при предотвратяване на животозастрашаващи камерни аритмии.

Нарушенията в електролитния баланс и особено хипокалиемията, могат да провокират появата на проаритмии. Това изисква корекция на хипокалиемията преди началото на лечение с амиодарон.

Поради възможно засягане на тиреоидната функция е препоръчително изследване на TSH преди започване на лечението, периодично на 6 месеца по време на терапията и няколко месеца след прекратяването и. Изследване се провежда и при съмнения за тиреоидни нарушения. Поради наличието на йод, резултатите от някои тестове на тиреоидната функция могат да бъдат променени (радио-йод каптация, белтъчно свързан йод).

Необходимо е и редовно проследяване на чернодробната функция (най-малко на 6 месеца), поради възможно чернодробно засягане.

Появата на диспнея и кашлица по време на лечение с амиодарон изисква рентгеново изследване, поради възможна белодробна токсичност.



Поради повишената фоточувствителност (при около 10% от пациентите) се препоръчва избягване на продължително излагане на пряка слънчева светлина, както и предприемане на слънцезащитни мерки.

Поради поява на корнеални микроотлагания при продължително приложение на амиодарон е необходим периодичен (на 6 месеца) контрол.

Препоръчва се строг периперативен контрол на пациентите подложени на обща анестезия, които са на лечение с амиодарон, поради възможно засилване на нежеланите реакции при приложение на анестетици, като брадикардия, хипотония, потискане на миокардния контрактилитет и нарушения в проводимостта. Наблюдавани са и единични случаи на остър респираторен дистрес синдром след операция на пациенти лекувани с амиодарон.

Безопасността и ефективността на този продукт при приложение върху деца не е доказана.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

#### **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:

Лекарствени продукти, които могат да предизвикат “torsades de pointes” :

- клас Ia антиаритмични продукти (хинидин, прокаинамид, дизопирамид и др.).

- клас III антиаритмични продукти (соталол, дофетилид, ибутилид и др.).

- султоприд.

- други – бепридил, цизаприд, дифеманил, естамизол, еритромицин венозно, мизоластин, винкамин, спарфлоксацин и др.

При едновременната им употреба с амиодарон, съществува повишен риск от развитие на злокачествени камерни аритмии, особено от типа “torsades de pointes”.

##### Комбинации, които не се препоръчват:

*Невролептици, предизвикващи “torsades de pointes”:* Някои фенотиазинови невролептици (хлорпромазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуороперазин), бензамидни невролептици (амисулприд, сулприд, тиаприд), бутирофенон невролептици (дроперидол, халоперидол) и други, могат да повишат риска от развитие на камерна тахикардия, включително и “torsades de pointes”.

*Халофантрин, пентамидин, моксифлоксацин:* Съществува риск от развитие на камерна тахикардия и особено на “torsades de pointes”. Ако едновременното приложение е необходимо, пациентите трябва да бъдат поставени на постоянен електрокардиографски контрол с оценка на продължителността на QT интервала.

*Дилтиазем парентерално:* Риск от брадикардия и AV блок. Ако е наложително едновременното приложение, то трябва да става под строг ЕКГ контрол.



*Бета-блокери:* Възможни нарушения в контрактилитета, автоматизма и проводимостта.

*Комбинации, които изискват предпазни мерки:*

*Перорални антикоагуланти:* Потенцира се техния антикоагулантен ефект с риск за хеморагични усложнения. Необходимо е редуциране на дозата им с една трета до една втора и по-често изследване на протромбиновите стойности или INR.

*Циклоспорин:* Възможно е повишаване на циклоспориновите плазмени нива и риск от нефротоксичност. Необходимо е измерване на плазмените нива на имunosупресора, контрол на бъбречната функция и корекция на дозата.

*Дилтиазем перорално:* Риск от брадикардия и AV блок, особено при пациенти в напреднала възраст. Необходим е клиничен и ЕКГ контрол.

*Дигиталис:* Амиодарон значително увеличава бионаличността и плазмените концентрации на *дигоксин* до ниво на дигоксинова токсичност (изразена брадикардия и нарушения в AV проводимостта). При съвместно използване на двата продукта се препоръчва намаляване дозата на *дигоксин* с 25 до 50% и контрол на дигоксиновите плазмени концентрации и ЕКГ контрол.

*Хипокалиемични средства:* Калий губещи диуретици, стимулиращи лаксативни продукти, глюко- и минералкортикоиди (системни), амфотерицин В. Поради адитивен ефект съществува риск от камерна аритмия, включително и "torsades de pointes", което изисква клинично и ЕКГ наблюдение и включване на калиеви продукти.

*Симвастатин:* Увеличен риск от дозо-зависима поява на рабдомиолиза (поради намален чернодробен метаболизъм). Дневната доза на симвастатин да не надвишава 20 mg.

*Грейпфрутов сок:* Съществуват данни, че сокът от грейпфрут инхибира CYP3A4-медиацияния метаболизъм на амиодарона, като повишава неговите плазмени нива. Поради това не е желателно той да се употребява по време на лечението с амиодарон.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

*Бременност:*

Амиодарон преминава плацентарната бариера и може да предизвика увреждания на плода (фетален и неонатален хипотиреоидизъм). Поради това този продукт не се прилага по време на бременност.

*Кърмене:*

Амиодарон и неговите метаболити преминават в кърмата в по-високи концентрации отколкото в плазмата на майката. Поради съществуващ риск от развитите на хипотиреоидизъм при новороденото, кърменето е противопоказано при майки, провеждащи лечение с него.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни за повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

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

*Сърдечно-съдова система:* брадикардия, главно при продължителен прием на по-високи дози (изисква временно спиране на лечението). В единични случаи със SS-синдром е наблюдавана тежка брадикардия или SA-арест. Рядко настъпват някои проводни нарушения (SA-блок, AV-блок, фасцикуларен блок). Проаритмогенен ефект (в 1% до 3% от лекуваните), изразяващ се в зачестяване на комплексните камерни аритмии, залпове от камерна тахикардия и рядко камерна тахикардия тип "torsades de pointes", главно при взаимодействие с други медикаменти и при електролитен дисбаланс.

*Респираторна система:* дифузна интерстициална или алвеоларна пневмопатия и облитериращ бронхиолит, прерастващ в пневмония, изявяващо се клинично с диспнея при усилие, умора, загуба на тегло, повишена температура, намалени вентилаторни показатели, рентгенографски промени. Амидароновата пулмопатия може да доведе до пневмофиброза. Изисква се максимално ранно спиране на лечението и при необходимост кортикостероидна терапия.

Описани са единични случаи на плеврит, бронхоспазъм и остър респираторен дистрес синдром обикновено след хирургична интервенция.

*Тиреоидни:*

Увеличаване на серумния T4 при нормален или леко понижен T3, без клинични данни за тиреоидна дисфункция. Не се налага спиране на лечението.

Хипотиреоидизъм с увеличаване на телесното тегло, апатия, сънливост и увеличен серумен TSH. Изисква се прекратяване на терапията или добавяне на L-тироксин.

Хипертиреоидизъм с намаляване на теглото, психични нарушения при пациенти в напреднала възраст и дори тиреотоксикоза. Необходимо е спиране на лечението.

*Гастроинтестинални:* анорексия, гадене, повръщане, загуба на вкуса, абдоминални болки, обстипация, метеоризъм, диария. Обикновено се появяват в началото на лечението.

*Хепатални:*

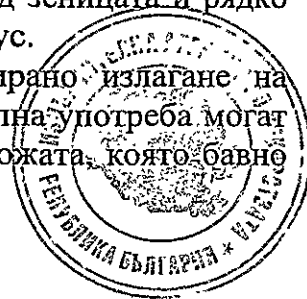
Асимптоматично леко до умерено повишение на серумните трансаминази (1.5 до 3 пъти над нормата), които намаляват при редуциране на дозата.

Единични случаи на остри чернодробни увреждания с повишаване на серумните трансаминази и жълтеница, някои с летален край. Задължително е преустановяване на лечението.

Наблюдавани са редки случаи на хронично чернодробно увреждане при продължително перорално лечение. Необходим е периодичен контрол на чернодробната функция. Наблюдаваните клинични и лабораторни промени обикновено са обратими при спиране на лечението.

*Офталмологични:* корнеални микроотлагания, които винаги търпят пълно обратно развитие при преустановяване на терапията, се появяват често при възрастни, като обикновено са локализирани в областта под зеницата и рядко са придружени от виждане на цветни ореоли и замъглен визуус.

*Дерматологични:* фоточувствителност, изискващо редуцирано излагане на слънце и UV лъчи по време на терапията. При продължителна употреба могат да се наблюдава сивкаво-синя до лилава пигментация на кожата, която бавно



изчезва след преустановяване на приложението. Рядко са установявани случаи на кожни обриви и ексфолиативен дерматит.

#### *Неврологични:*

Рядко при продължителна терапия с амиодарон може да настъпи сензомоторна или смесена периферна невропатия и миопатия. Обикновено са бавно обратими след преустановяване на лечението.

Също рядко се срещат и тремор или други екстрапирамидни симптоми, атаксия, нарушения в съня, кошмари, световъртеж, депресия.

#### *Други:*

Описани са единични случаи на прояви на свръхчувствителност, включващи васкулит, бъбречно засягане с умерено повишаване на серумния креатинин, тромбоцитопения.

### **4.9. Предозиране**

Симптомите на предозиране включват синусова брадикардия, камерна аритмия и по-специално "torsades de pointes", хипотония, гадене, повръщане, гастроинтестинални оплаквания и чернодробни увреждания.

Лечението се състои в прилагане на мерки за отстраняване на стомашното съдържимо, хоспитализация, постоянно мониториране на сърдечния ритъм и артериалното налягане и прилагане на симптоматични средства ( $\beta$ -адренергични агонисти или pacemaker). Поради характерната кинетика на амиодарон, пациентите трябва да са под наблюдение достатъчно дълго време. Амиодарон и метаболитите му не се диализират.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

АТС Код - C01B D 01

Антиаритмични средства. Клас III.

Амиодарон хидрохлорид представлява йодсъдържащо бензофураново производно. Той е антиаритмично лекарство 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 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 адренелгичен 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);
- удължаване на ефективния рефрактерен период и забавяне на синоатриалното, атриалното и атрио-вентрикуларното провеждане.



- 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 редуция 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 (T4) до трийодтиронин (T3). В резултат на това се установява повишено серумно ниво на тиреостимулиращия хормон (TSH) и тироксина (T4) и умерено понижаване на серумния T3.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### **Абсорбция, бионаличност и плазмени концентрации:**

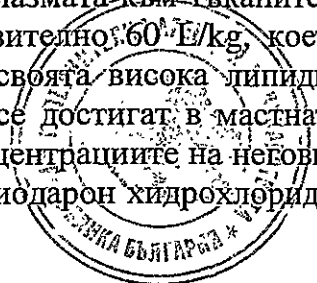
Наблюдават се големи индивидуални вариации в бионаличността, плазмените концентрации и елиминационния полуживот на амиодарон. Храната повишава степента и размера на абсорбцията му.

След орален прием бионаличността на амиодарон е средно 50%, като варира между 35 и 65%. 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**

Остра LD<sub>50</sub> токсичност на амиодарон хидрохлорид при per os прилагане върху плъхове е > 3 000 mg/kg.

При проучвания върху плъхове, амиодарон хидрохлорид е асоцииран със сигнификантно, дозо-зависимо покачване на тиреоидните тумори (фоликуларен аденом и/или карцином). Случаите на тиреоидни тумори са били по-чести дори при тестване на най-ниски дози (5 mg/kg/дневно – приблизително 0.08 пъти над максимално препоръчваната човешка поддържаща доза).

Изследванията за мутагенност (Ames, микронуклеус и лизогенни тестове) с амиодарон са отрицателни.

Амиодарон намалява фертилитета на плъхове при дози 90 mg/kg/ден (приблизително 1.4 пъти над максимално препоръчваната човешка поддържаща доза).

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1. Списък на помощните вещества**

Lactose monohydrate  
Maize starch  
Povidone  
Silica, colloidal anhydrous  
Cellulose microcrystalline  
Magnesium stearate  
Sodium starch glycolate

**6.2. Физико-химични 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.

**6.6. Препоръки при употреба**

Да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Актавис" ЕАД

бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2

София, България

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ**

Reg. № 20000348/08.06.2000 г.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

08.06.2000 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Февруари 2005 г.

