

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. **Име на лекарственото средство - АМИОДАРОН; AMIODARONE**
2. **Количествен и качествен състав на готовата лекарствена форма**  
Активна съставка: Amiodarone hydrochloride - 200 mg

3. **Лекарствена форма - таблетки**

4. **Клинични данни**

4.1. **Показания**

Профилактика и лечение на камерни аритмии, включително профилактика и лечение на животозастрашаващи, водещи до хемодинамична нестабилност камерни тахикардии.

За лечение на тахикардни надкамерни ритъмни нарушения: предсърдно мъждене и трептене; AV - нодални тахикардии; тахикардии при WPW синдром.

4.2. **Дозировка и начин на приложение**

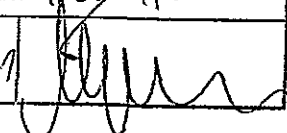
Начин на приложение - перорално

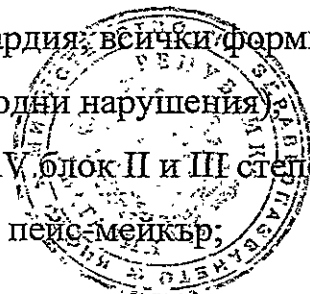
Дозировка:

- Натоварващи дози - от 600 до 1 200 mg / ден за 1 до 2 седмици
- Ефективна поддържаща терапия - до 400 - 800 mg/ден в продължение на 1 месец
- Поддържащо лечение - 200 mg/ден - 5 дни от седмицата (2 дни пауза).

4.3. **Противопоказания**

Амиодарон е противопоказан при: синусова брадикардия; всички форми на проводни нарушения (сино-атриални и нодални проводни нарушения), включително синдрома на болния синусов възел и AV блок II и III степен; би- и трифасцикулерни блокове, преди поставяне на перс-мейкър;

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № V-3284/12.07.04	
602/30.01.09	



едновременно лечение с МАО-инхибитори; лекарства, водещи до torsade de pointes, хипертиреозидизъм; свръхчувствителност към йод или към някоя съставка на продукта.

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

- Важни съображения при терапията с **Амиодарон** за минимизиране на нежеланите ефекти, които обикновено отзвучават с прекъсване на лечението са: използване на минимална ефективна доза; ранно разпознаване на нежеланите ефекти и тяхното ефективно овладяване.

- Периодично да се проверяват тиреоидната и чернодробната функции. За разпознаване и характеризиране на кардиалните ефекти могат да се използват Холтер мониториране, тестиране при натоварване или PES (програмирана електрическа стимулация).

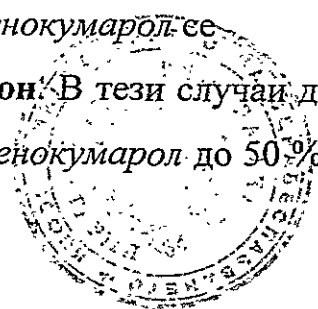
- Да се следи за ЕКГ промени, хипокалиемия и промени в нивата на тиреоидните хормони.

#### 4.5. *Лекарствени и други взаимодействия*

Активната съставка на **Амиодарон** амиодарон хидрохлорид взаимодейства с други лекарствени средства, като дигоксин, орални антикоагуланти, клас I антиаритмични лекарства, бета-блокери и калциеви антагонисти, чрез инхибиране на чернодробния им метаболизъм. Въпреки, че **амиодарон** променя фармакокинетиката и фармакодинамиката на различни лекарства малко от тези съединения засягат фармакокинетика.

- **Амиодарон хидрохлорид** значително увеличава бионаличността и плазмените концентрации на *дигоксин* до ниво дигоксинова токсичност. При съвместно използване на двете лекарства се препоръчва намаляване дозата на *дигоксин* с 25 до 50 % и контрол на дигоксиновите плазмени концентрации.

- Антикоагулантните ефекти на *варфарин* и *аценокумарол* се потенцират при едновременна употреба с **амиодарон**. В тези случаи дозата на *варфарин* трябва да се редуцира до 66%, а на *аценокумарол* до 50% и да се проследява протромбиновото време.



- **Амиодарон хидрохлорид** увеличава плазмената концентрация на много *антиаритмични средства* от клас I, включително *хинидин, прокаинамид и флекаинид* и увеличава техните ефекти. Това се проявява в удължаване на QT интервала, отключване на полиморфна вентрикулна тахикардия и индуциране на синусова брадикардия, синус арест или AV блок.

- С някои *бета-блокери (пропанолол)* и *блокери на калциевите канали (дилтиазем и верапамил)* **амиодарон хидрохлорид** може да даде синергични или адитивни фармакологични ефекти.

- Антиаритмичните средства може да са неефективни или аритмогенни при болни с електролитни нарушения (хипокалиемия, магнезиев и калциев дефицит).

#### 4.6. *Бременност и кърмене*

Приложението на **Амиодарон** е противопоказано по време на бременност! **Амиодарон хидрохлорид** преминава през плацентата и се открива в млякото на жени, които кърмят.

Неговата безопасност при бременни или кърмещи майки не е напълно доказана. Досегашните литературни данни за ефектите му при бременност показват, че няма клинично значими неонатални аномалии, с изключение на "малко хипотироидно бебе". При 4 кърмачета е установена брадикардия и удължаване на QT интервала. Тези нежелани реакции са били преходни и не се считат за животозастрашаващи. Други проучвания не установяват корнеални микродепозити, пулмонална фиброза и аномалии на растежа, при еутироидни деца родени от майки, получаващи амиодарон по време на бременност.

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

Няма данни за повлияване способността за шофиране и за работа с машини, изискващи повишено внимание.



#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции на **Амиодарон** са зависими от дозата и продължителността на лечение.

##### **Сърдечно - съдова система:**

- SA (сино-атриален) арест и блок
- Интракамерен блок.
- Аритмогенен ефект (в 4% от лекуваните). Изразява се в зачестяване на комплексните камерни аритмии и залпове от камерна тахикардия и рядко камерна тахикардия тип *torsades de pointes*. Удължаването на QT интервала не е признак за повишен риск от поява на опасни камерни аритмии.

**Пулмонални:** Амиодаронов пулмонит (в 0.7 - 13% от лекуваните). Израз е на имунологични изменения, двустранни дифузни интерстициални изменения. Намаляват вентилаторните показатели. В тези случаи **Амиодарон** трябва да се намали или спре и при необходимост да се приложи стероидно лечение.

**Тиреоидни:** Възможна поява на признаци на хипо- или хипертиреозидизъм. Овладяването им се състои в заместителна тиреоидна терапия и намаление (или спиране) на дозата.

**Хепатални** (в 0.5 - 6% от лекуваните): възможна е лека до тежка асимптомна чернодробна дисфункция. Налага се прекъсване на лечението само при развитие на токсичен хепатит и холестаза.

**Гастроинтестинални** (в 80% от лекуваните): анорексия, гадене, повръщане, загуба на вкуса, абдоминални болки, обстипация, метеоризъм и диария. Налага се прекъсване на лечението само в 15% от лекуваните.

**Офталмологични:** корнеални микроотлагания, които са обратими при редуциране на дозата или спиране.

**Дерматологични:** фотосенсибилизация и пигментация. Наблюдава се в 10 % от случаите. При продължителна употреба и често излагане на слънце се наблюдава синьо оцветяване на петна по кожата.



**Неврологични** (в 5 - 74% от лекуваните): нарушения в съня, главоболие, мускулна слабост, световъртеж, депресия, екстрапирамидни прояви (тремор, атаксия)

#### 4.9. **Предозиране**

Препоръчаната терапия при предозиране включва стомашна промивка и прилагане на общи укрепващи мерки. В допълнение трябва да се контролира сърдечната дейност за установяване на аритмии и при продължително прилагане да се има предвид дългото време на полуелиминиране на амиодарона.

При предозиране се препоръчва *холестирамин* с начална доза от 4g и последващо приемане до 12 часа. При брадикардии се препоръчва  $\beta$  - адрено рецепторни антагонисти или *pacemaker*.

### 5. **Фармакологични данни**

#### 5.1. **Фармакодинамични свойства (фармакотерапевтична група, механизъм на действие, фармакодинамични ефекти)**

Принадлежи към групата на лекарствените средства:

##### *Antiarrhythmic*

C Сърдечно - съдова система

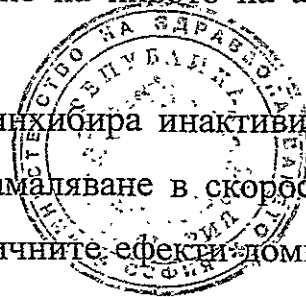
C01 Лечение на сърдечните заболявания

C01B Антиаритмични средства, клас I и III

C01B D Антиаритмични средства, клас III

**Амиодарон хидрохлорид** 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 неконкурентно антагонизиране на нивото на алфа- и бета- адренергичните рецептори.

При остро въвеждане **амиодарон хидрохлорид** инхибира инактивираните мембранны натриеви канали, като довежда до намаляване в скоростта на фаза 0 деполяризация (V max). Клас I антиаритмичните ефекти доминират



при исхемични състояния. Дълготрайното въвеждане има за резултат пролонгиране продължителността на акционния потенциал във връзка с намаляване на V max.

**Амиодарон** проявява три основни фармакологични ефекта.

✓ *Антиаритмичния ефект* на **амиодарон хидрохлорид** се характеризира с:

- удължаване реполяризацията;
- забавяне сино-атриалното, атриалното, атрио-вентрикуларното и интравентрикуларното провеждане;
- забавяне на антероградното и ретроградното провеждане през добавъчните пътища при WPW синдром;
- удължаване рефрактерния период в предсърдия, камери и проводната система, както и добавъчните пътища при WPW синдром.

Резултатите при клиничните електрофизиологични проучвания показват, че **амиодарон хидрохлорид** увеличава рефрактерните периоди на предсърдията (със 17 до 34 %), атриовентрикуларния възел (с 18 до 25 %), Хис-Пуркиние влакната и камерите (с 9 до 23 %), с придружаващо увеличаване в дължината на синусовия цикъл (с 9 до 38 %); удължава QT интервала и умерено забавя интракардиалното провеждане.

✓ *Антиангинозни ефекти* **амиодарон хидрохлорид** проявява при пациенти с коронарна болест, като намалява миокардната консумация на кислород по време на усилие и увеличава коронарния кръвен ток.

✓ *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 симпатиков антагонист.

Екстракардиалните му ефекти са доказани при много тъкани и животински видове. Структурно **амиодарон хидрохлорид** наподобява тироидните хормони и неговото йодно съдържание представлява около 37% от молекулното му тегло.

Поради това **амиодарон** повлиява метаболизма на тироидните хормони. Той инхибира периферното превръщане на T4 до T3. В резултат на това се



установява повишено серумно ниво на тиреостимулиращия хормон (TSH), тироксина (T4) и трийодтиронина (rT3) и умерено увеличаване в серумния T3. Вследствие на това фармакологичните и клинични проучвания показват, че инхибирането на тироидните ефекти върху сърцето може да допринесе за антиаритмичните ефекти на амиодарон.

## 5.2. *Фармакокинетични свойства (резорбция, разпределение, биотрансформация, елиминирание)*

### ✓ **Резорбция, бионаличност и плазмени концентрации:**

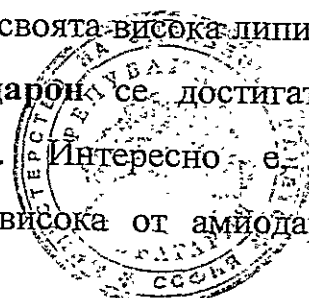
Някои аспекти от фармакокинетиката на амиодарон хидрохлорид и неговия основен метаболит дезетиламиодарон (ДЕА) все още не са изяснени напълно. Наблюдават се големи индивидуални вариации в бионаличността, плазмените концентрации и елиминационния полуживот.

При орален прием бионаличността на амиодарон е приблизително 40-50%. Вероятно това отразява непълната и бавна гастроинтестинална резорбция. Максималната плазмена концентрация се достига от 3 до 7 часа след приемане на единичната доза. Времето на полуелиминирание ( $t_{1/2}$ ) е 3 - 21 часа при единични дози и 14 - 53 дни при многократно въвеждане. Продължителното орално лечение не произвежда равновесни 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.

### ✓ **Разпределение:**

Степента на свързване на амиодарон хидрохлорид с плазмените протеини е висока. Наблюдавани са нива от около 95 % (62 % свързани с албумина и 33.5 % с бета - липопротеина).

След резорбция амиодарон бавно се разпределя от плазмата към тъканите с много висок обем на разпределение ( $V_d$ ) - приблизително 60 l, 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 дезетиламиодарон ДЕА са по-висока от амиодарон



хидрохлорид в миокарда и 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 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:**

Основните пътища на елиминиране са жлъчната и фекалната екскреция. Бъбречната екскреция е минимална с по-малко от 1 % от оралната доза, която се появява непроменена в урината. Това прави ненужна промяна на дозата в случаи на нарушена бъбречна функция. Нито амиодаронът, нито неговите метаболити се диализират.

- **Степен и скорост на елиминиране**

След единична орална доза елиминирането на амиодарон е бифазно от 3 до 21 часа, а след дълготрайно орално приложение е 40 дни. Това има важно значение за избора на дозата, защото може да е необходим поне 1 месец за стабилизиране на новата плазмена концентрация, докато общият клирънс от тялото може да обхване повече от 4 месеца.

### 5.3. *Предклинични данни за безопасност*

Остра токсичност при per os прилагане на мишки е  $> 3\ 000\ \text{mg}/\text{kg}$ .

Амиодарон намалява фертилитета на плъхове при дози  $90\ \text{mg}/\text{kg}$  дневно. Рискът от тироидни тумори е слабо увеличен. Изследванията за мутагенност са отрицателни.





## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Наименование на компонента	количество, mg	Качествени показатели
1. Maize starch	68,00 mg	Ph.Eur.
2. Sodium starch glycollate	20,00 mg	Ph.Eur.
3. Copolyvidone VA 64	12,00 mg	Ph.Eur.
4. Mannitol SD 200	25,00 mg	Ph.Eur.
5. Silica colloidal anhydrous 200	2,00 mg	Ph.Eur.
6. Talc	10,00 mg	Ph.Eur.
7. Magnesium stearate	3,00 mg	Ph.Eur.

6.2. *Физико - химични несъвместимости* - Не са известни.

### 6.3. Срок на годност и условия на съхранение

#### На опаковката

Срок на годност - 3 /три/ години от датата на производство.

Съхранение - При температура под 25<sup>0</sup> С на защитено от светлина място.

#### След първото отваряне на опаковката

Съхранение - При температура под 25<sup>0</sup> С на защитено от светлина място.

6.4. *Специални условия на съхранение* -Няма

### 6.5. Данни за опаковката

Съдържание на АМИОДАРОН в една опаковка:

Таблетки, по 30 броя в опаковка.

6.6. *Препоръки при употреба* - Да се прилага само по лекарско предписание!

## 7. Име и адрес на производителя

Балканфарма-Дупница АД, гр.Дупница,

3,Самоковско шосе, п.к.2600

Тел.(0701) 2-42-81/2-90-21/29

Факс: (0701) 2-42-81/82; 2-81-62

Телекс: 27433

