

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО
АМИОКОРДИН® инжекционен разтвор 150 mg/3 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

3 ml от разтвора (1 ампула) съдържат 150 mg amiodarone hydrochloride. 1 ml от разтвора съдържа 50 mg amiodarone hydrochloride.

За помощните вещества виж т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ
4.1 Терапевтични показания

Интравенозно Amiokordin се използва, когато се налага бърз отговор на лечението или пероралното приложение е невъзможно.

Лечение на тежки ритъмни нарушения и по-специално на:

- надкамерни ритъмни нарушения с висока камерна чистота;
- тахикардия, съпровождаща със синдром на Wolff-Parkinson-White;
- документирани симптоматични и тежки надкамерни и камерни аритмии и тахиаритмии.

4.2 Дозировка и приложение
Интравенозна инжекция

Обичайната дозировка е 5 mg/kg телесно тегло, инжектирани най-малко в продължение на 3 минути. Да не се смесва с други продукти в една и съща спринцовка.

Интравенозна инфузия

Натоварваща доза: Обичайната дозировка е 5 mg/kg телесно тегло, приложени в 250 ml 5%-на декстроза в продължение на 20 минути до 2 часа. Скоростта на инфузията трябва да бъде определена на базата на клиничния отговор. Инфузията може да се повтаря 2 до 3 пъти на 24 часа.

Терапевтичният ефект настъпва през първите минути и след това постепенно намалява.

Поддържаща доза: 10 до 20 mg/kg телесно тегло за 24 часа (обикновено 600 до 800 mg/24 часа и до 1200 mg/24 часа) в 250 ml декстроза в продължение на няколко дни. Пероралната терапия трябва да започне от първия ден на инфузионното лечение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към амиодарона или към йод
- Синусова брадикардия и синусо-атриален сърдечен блок
- Синдром на болния синусов възел, освен ако не е поставен пейсмейкър
- Предсърдно-камерен сърдечен блок, би- и три-фасцикуларно нарушение на проводимостта, когато не се използва пейсмейкър. При подобни обстоятелства интравенозно амиодарон трябва да се прилага в отделенията за интензивна терапия и с осигурен електросистолен пейсинг.
- Циркулаторен колапс, тежка артериална хипотония
- Комбинирано лечение с лекарства, които могат да доведат до камерна тахикардия или екстрасистоли.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-8874/26.04.07	
653/23.03.04	<i>[Signature]</i>



- Нарушена функция на щитовидната жлеза
- Бременност, освен ако не са налице изключителни обстоятелства
- Кърмене.

Интравенозното приложение е противопоказано при хипотония, тежка дихателна недостатъчност, кардиомиопатия или сърдечна недостатъчност (възможно е влошаване на състоянието).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Съдържа йод, който може да доведе до отклонения в тиреоидните функционални тестове, особено по отношение на Т3, Т4 и ТТН.

Специфични за интравенозното инжектиране

Интравенозното инжектиране не се препоръчва поради риск за хемодинамиката (тежка хипотония, циркулаторен колапс). Предпочита се интравенозната инфузия, когато това е възможно.

Интравенозното инжектиране трябва да се използва само в спешни обстоятелства, при неуспех на алтернативните лечения и трябва да бъде прилагано само в интензивното кардиологично отделение и при осигурено постоянно електрокардиографско мониториране.

Интравенозната инжекция не трябва да се повтаря, преди да са изминали поне 15 минути от първата инжекция, дори и ако тя е била само 1 ампула (възможен е необратим колапс).

Да не се смесва с други препарати в една и съща спринцовка. Ако лечението трябва да се продължи, това трябва да стане с интравенозна инфузия.

Amiokordin трябва да се прилага интравенозно само от лекари с опит в лечението на животозастрашаващи аритмии, които са запознати с рисковете и ползите от лечението с Amiokordin и имат достъп до лабораториите за адекватно мониториране на ефикасността и страничните явления от лечението.

Особено внимание е необходимо при хипотония, тежка дихателна недостатъчност, кардиомиопатия или тежка сърдечна недостатъчност.

Фармакологичният ефект предизвиква ЕКГ промени: 1QT с потенциална поява на U вълни. Тези промени не са проява на кардиотоксичност.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства или други форми на взаимодействие

Комбинираната терапия с Amiokordin и медикаменти, които могат да предизвикат “torsade de pointes”, е противопоказана:

- Антиаритмични лекарствени средства, вкл. бепридил и соталол, антиаритмични агенти от клас Ia, медикаменти от типа на хинидин.
- Не-антиаритмични агенти, вкл. винкамин и султоприд, както и по време на парентерално прилагане на еритромицин и пентамидин поради повишен риск от камерни аритмии, вкл. животозастрашаваща “torsade de pointes”.

Не се препоръчва едновременно лечение с Amiokordin и следните лекарствени средства:

- beta-блокери или някои калциеви антагонисти (дилтиазем, верапамил), тъй като може да настъпи тежка брадикардия и нарушение на атрио-вентрикуларен блок.

- стимулиращи лаксативи, които може да предизвикат хипокалемия и така да се увеличи опасността от “torsade de pointes”; трябва да се използват други видове лаксативи.

Особено внимание е необходимо при прилагането на следните медикаменти едновременно с Amiokordin:

- Средства, които могат да предизвикат до хипокалемия:
 - диуретици, които водят до хипокалемия, прилагани самостоятелно или в съчетание с други медикаменти,
 - системни кортикостероиди (глюко-, минерало-), тетракосактид,
 - амфотерицин В (iv).

Необходимо е да се предотврати развитието на хипокалемия (ако се налага, да се коригира), QT-интервалът да се мониторира и в случай на “torsade de pointes” да не се прилагат други антиаритмични средства (да се проведе електросистолен пейсинг, може да се приложи магнезий интравенозно).

- Перорални антикоагуланти:

Усилва отговора на антикоагулантите от типа на варфарина и увеличава риска от кървене; по време на лечението с Amiokordin и след неговото преустановяване е необходимо по-често мониториране на протромбиновото време и корекция на дозировката (дозата на антикоагуланта трябва да се намали с една трета до една втора).

- Трициклични антидепресанти, фенотиазини, астемизол или терфенадин биха могли допълнително да удължат интервала QT и да повишат риска от възникване на камерни аритмии, по-специално от типа “torsade de pointes”.

- Дигиталис: може да настъпят нарушения на автоматизма и на предсърдно-камерната проводимост; освен това съществува възможност за повишаване на серумната концентрация на дигоксина (поради намален клирънс на дигоксина) до достигане на токсично ниво и в резултат – клинична токсичност. При назначаването на Amiokordin трябва да се предприеме клинично, ЕКГ и биологично мониториране (вкл. на плазменото ниво на дигоксина) и дозата на дигиталиса да бъде намалена или лекарството да бъде спряно.

- Фенитоин: възможно е да се повиши плазменото ниво на фенитоина и да се появят клинични признаци на предозиране (главно неврологични); трябва да се предприеме клинично мониториране и проследяване на плазмените нива на фенитоина и дозировката му да бъде намалена, веднага щом се появят признаците на предозиране.

- Циклоспорин: възможно е повишаване на плазмените нива на циклоспорина във връзка с намаления клирънс; дозата на циклоспорин трябва да бъде коригирана.

- Обща анестезия, кислородна терапия:

Потенциални тежки усложнения са докладвани при пациенти, подложени на обща анестезия: брадикардия, неповлияваща се от атропин, хипотония, нарушение на проводимостта, намален сърдечен дебит.

Били са наблюдавани малко случаи на тежка дихателна недостатъчност, довела понякога до смъртен изход, най-често непосредствено след хирургична намеса (остър респираторен дистрес синдром при лица в зряла възраст. Възможно е тези случаи да се дължат на реакция с висококонцентриран кислород.

Поради това преди хирургичната намеса анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът приема амиодарон.



4.6 Бременност и кърмене

Амиодарон прониква през плацентарната бариера и е откриван във плода. Предвид ефекта му върху щитовидната жлеза на плода амиодарон е противопоказан по време на бременността. Той може да бъде прилаган в най-спешни случаи само след неуспех на другите антиаритмични средства и ако потенциалната полза от него превишава риска.

Амиодарон се екскретира в кърмата в значителни количества; поради това той е противопоказан при майки-кърмачки.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Без значение.

4.8 Нежелани реакции

Локални: възможно възпаление на вените след интравенозна инфузия; може да се избегне с използването на централен венозен катетър.

Системни:

- Горещи вълни, изпотяване, гадене (интравенозно инжектиране).
- Понижаване на артериалното налягане, обикновено умерено и преходно. Докладвани са случаи на тежка хипотония или колапс вследствие на предозиране или на твърде бързо инжектиране.
- Умерена брадикардия. В някои случаи (дисфункция на синусовия възел, пациенти в напреднала възраст) изразена брадикардия или по изключение синусов арест; изискват преустановяване на терапията.
- Докладвано е за възникване на аритмия или влошаване на вече съществуваща такава, последвано в някои случаи от сърдечен арест. Предвид съвременните знания не е възможно да се определи дали това се дължи на лекарственото средство, на състоянието на сърцето или на липсата на ефект от терапията. Тези ефекти са по-редки, отколкото при другите антиаритмични средства и общо взето настъпват при лекарствени взаимодействия или електролитни нарушения.
- Изолирани случаи на повишена активност на серумните трансминази, обикновено умерено (1.5 до 3 пъти над нормата), са докладвани при започване на терапията. Активността на серумните трансминази може да спадне след намаляване на дозата или дори спонтанно.
- Няколко случая на остро чернодробно увреждане с повишение на серумните трансминази и/или жълтеница, вкл. и отделни смъртни случаи, също са били докладвани. При подобни обстоятелства лечението трябва да бъде преустановено; препоръчва се мониториране на чернодробната функция.
- Няколко изолирани случаи са докладвани след интравенозно инжектиране: анафилактичен шок, бенигна интракраниална хипертония (мозъчен псевдотумор), бронхоспазъм и/или апнея в случай на тежка дихателна недостатъчност и по-специално при астматични пациенти.

4.9 Предозиране

Не съществува информация за предозиране с амиодарон приложен интравенозно. Има малко информация за остро предозиране с таблетки амиодарон. Докладвани са няколко случая на синусова брадикардия, сърдечен блок, пристъп на камерна тахикардия, "torsade de pointes", циркулаторна недостатъчност, увреда на черния дроб.

Лечението трябва да бъде симптоматично. Хипотонията и кардиогенният шок трябва да бъдат лекувани с намаляване скоростта на инфузията или да бъде прилагана



стандартна терапия: вазопресори, положителни инотропни агенти и с увеличаване на обема. Брадикардията и AV-блокът може да наложат временен пейсинг. Концентрацията на чернодробните ензими трябва да бъде строго мониторирана.

Нито амиодарон, нито неговите метаболити могат да бъдат елиминирани от организма с хемодиализа. Хемодиализата е неефективен метод за отстраняване на амиодарон – атропин, β рецепторни агонисти, глюкагон, временен пейсмейкър.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Антиаритмични свойства

- Удължаване на 3-та фаза на акционния потенциал в сърдечния мускул, което води главно до намаляване нивото на калия (клас III според класификацията на Vaughan-Williams).
- Намален синусов автоматизъм, водещ до nereагираща на атропин брадикардия.
- Некомпетитивно инхибиране на алфа- и бета- адренорецепторите.
- Забавяне на синусо-атриалната, атриалната и нодалната проводимост, което е особено изразено при по-висока сърдечна честота.
- Вътрекамерната проводимост остава непроменена.
- Удължаване на рефрактерния период и намаляване възбудимостта на сърдечния мускул на нивото на предсърдието, AV възела и камерата.
- Забавяне на проводимостта и удължаване на рефрактерния период в допълнителните предсърдно-камерни пътища.

Антиисхемични свойства:

- Умерено намаление на периферното съдово съпротивление и намаляване на сърдечната честота, което води до намаление на кислородната консумация.
- Некомпетитивен антагонизъм спрямо алфа- и бета- адренорецепторите.
- Увеличаване на сърдечния дебит поради директното действие върху гладката мускулатура на артериите на сърцето.
- Поддържане на сърдечния дебит поради намаляване на налягането в аортата и на периферното съдово съпротивление.

Други:

- Намалена сърдечна контрактилитет, главно след интравенозно инжектиране (лек отрицателен инотропен ефект).

5.2 Фармакокинетични свойства

След инжектиране бързото понижаване на плазмената концентрация на амиодарона се дължи главно на неговото разпределение в периферните тъкани. Достига максимален ефект 15 минути след инжектирането, след което ефектът му намалява през следващите 4 часа. Ако инжектирането не се повтори, лекарството прогресивно се елиминира от организма. Натрупване в тъканите се получава при продължаване на инжекционната или на пероралната терапия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани изследвания за канцерогенността на амиодарона, приложен интравенозно. Все пак орално приложеният амиодарон причинява статистически значимо, дозозависимо увеличение на честотата на аденома на щитовидната жлеза при плъхове. Честотата на аденома на щитовидната жлеза при плъхове е била висока, отколкото при контролата, дори и при прилагане на най-ниските дневни дози от 5 mg/kg/на ден (приблизително 0.1 пъти повече от максимално препоръчваната орална поддържаща доза при човека в mg/m²).



Изследванията за мутагенност с амиодарон HCl (маймуни, микронуклеус и лизогенен индукционен тест) са били отрицателни.

Не са провеждани изследвания за токсичното действие на амиодарона при интравенозно приложение върху фертилитета. Амиодаронът води до намаляване на плодовитостта при плъхове, приложен орално в доза от 90 mg/kg/на ден (близо 1.3 пъти повече от максимално препоръчаната поддържаща орална доза при човека в mg/m²).

Няма сигнификантен ефект върху плодовитостта при доза от 30 mg/kg/дневно.

Освен че причинява не много често вродена гуша/хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм, амиодарон предизвиква нежелани реакции при животни.

При изследвания върху репродуктивността амиодарон е бил прилаган интравенозно на зайци в дозировка от 5, 10 или 25 mg/kg дневно (приблизително 0.1, 0.3 и 0.7 пъти повече от максимално препоръчаната доза при човека (MRHD), изчислявана на базата на повърхността на тялото); във всички групи, вкл. и контролните, е настъпила смърт при майките. Ембриотоксичност (проявена с малко родени в термин плодове, повишена резорбция и ниско тегло) се наблюдава при дози по-високи от 10 mg/kg. Няма доказателства за ембриотоксичност при дози от 5 mg/kg, нито за тератогенност при каквито и да е дози.

За проучване на тератогенността амиодарон е бил прилаган с непрекъсната интравенозна инфузия при плъхове в дози от 25, 50 или 100 mg/kg дневно (приблизително 0.4, 0.7 и 1.4 пъти повече от максимално препоръчаната доза при човека (MRHD), изчислявана на базата на повърхността на тялото); токсичност при майката (изразена в намалено наддаване на тегло, намалена консумация на храна) и ембриотоксичност (изразена в повишени резорбции, намален брой на живородените, намалено телесно тегло, забавена осификация на стернума и метакарпална осификация) са били наблюдавани в групата, получавала 100 mg/kg.

Предклиничните изследвания при гризачи не са показали ефект върху продължителността на гестационния период или върху раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензил алкохол, полисорбат, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Инжекционният разтвор амиодарон е несъвместим с 0,9% разтвор на натриев хлорид, поради което трябва да се смесва само с 5% разтвор на декстроза. Амиодарон не трябва да се смесва с никакво друго лекарствено средство в една и съща спринцовка.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се пази от светлина. Да се съхранява при температура до 25°C.
Да се съхранява на недостъпни за деца места.

6.5 Данни за опаковката и съдържанието

Ампули: 5 ампули от 3 ml

6.6 Инструкции за употреба

Интравенозна инжекция: трябва да се инжектира в продължение минимум на 3 минути. Да не се смесва с други препарати в една и съща спринцовка.





Интравенозна инфузия: трябва да се прилага в 250 ml 5%-на декстроза за време от 20 минути до 2 часа. Предвид фармацевтичните свойства не трябва да се използва по-висока от 600 mg/l концентрация. Да не се добавят други препарати към инфузионния разтвор. Инфузията може да се повтори 2 до 3 пъти за 24 часа.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ПРОДУКТА/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНАТА РЕДАКЦИЯ НА SPC

5 май 1998

