

**AmioHEXAL® 200**

Tablets

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА**



**1. Търговско име на лекарствения продукт:**  
**AmioHEXAL® 200**  
/АмиоХЕКСАЛ/

**2. Количествен и качествен състав:**

1 таблетка съдържа 200 mg amiodarone hydrochloride.

**3. Лекарствена форма:**

Таблетки

**4. Клинични данни:**

**4.1. Показания:**

Прилага се при профилактика на:

- животозастрашаваща камерна тахикардия: лечението се осъществява в болнична обстановка под лекарско наблюдение;
- установена симптоматична и инвалидизираща вентрикуларна тахикардия;
- установена суправентрикуларна тахикардия, при категорична необходимост от лечение или при 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:**

В случаи на вентрикуларни аритмии определянето на дозата на антиаритмичния продукт изисква внимателно кардиологично мониториране, което може да се извърши при налична кардиологична апаратура за спешна помощ и съществува възможност за проследяване. При профилактика на камерни аритмии трябва да бъдат провеждани тестове през регулярни интервали от време (напр. стандартно ЕКГ през интервали от един месец или продължително ЕКГ през интервали от три месеца и по възможност ЕКГ след физическо натоварване).

Терапията трябва да се преразгледа, ако индивидуалните параметри се влошат, напр. пролонгиране на QRS-интервала или QT-интервала с повече от 25% или PQ-интервала с повече от 50% или QT-пролонгиране над 500 ms или засилване честотата и тежестта на аритмиите.



Доза на насищане: 600 mg amiodarone hydrochloride за 8-10 дни (съответстващи на 3 таблетки AmioHEXAL®200) дневно.

В случаите, в които са необходими дозировки до 1200 mg amiodarone hydrochloride, насищането се постига с таблетките от 200 mg, тъй като са необходими 6 таблетки от 200 mg.

След това поддържащата доза се редуцира, обикновено 200 mg amiodarone hydrochloride (съответстващи на 1 таблетки AmioHEXAL®200) за 5 дни седмично.

В някои случаи са необходими по-високи дози от 200-400 mg amiodarone hydrochloride (съответстващи на 1-2 таблетки AmioHEXAL®200) дневно при продължителна терапия.

#### Специална забележка

Тъй като повечето от нежеланите лекарствени реакции са свързани с дозата, необходимо е да се прилага минималната ефективна поддържаща доза.

#### *Начин и продължителност на приложение:*

Таблетките трябва да се приемат без да се съдвкват по време или след ядене с достатъчно течност.

Продължителността на приложение се определя от лекуващия лекар.

#### **4.3. Противопоказания:**

AmioHEXAL® не трябва да се прилага при

- синусова брадикардия (пулс под 55 удара/min.)
- всички форми на забавена проводимост (сино-атриален), включително болест на синусовия възел, AV-блок от втора и трета степен, както и бифасцикуларен и трифасцикуларен блок, с изключение на случаите, когато се използва пейсмейкър
- тиреопатии
- предварително съществуващо QT-пролонгиране
- хипокалиемия
- алергии към йод и свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества
- едновременно приложение с MAO-инхибитори
- едновременно лечение с лекарствени продукти, индуциращи "torsades de pointes" като:



- \* Клас I-а антиаритмични лекарствени продукти (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- \* Клас III антиаритмични лекарствени продукти (соталол, дофетилид, ибутилид и др.)
- \* Султоприд
- \* Други лекарствени продукти, като бепридил, цисаприд, дифеманил, парентерален еритромицин, мизоластин, спарфлоксацин и др.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:**

Преди започване на лечение с amiodarone е необходимо задължително да се направи ЕКГ.

##### Очи

При лечение с amiodarone hydrochloride са показани регулярни очни прегледи – включително фундоскопия и прегледи с шлиц-лампа (виж също “Нежелани лекарствени реакции”).

##### Кожа

По време на терапия с amiodarone hydrochloride трябва да се избягва излагане на слънчева светлина. Това се отнася също и за UV-светлина и солариум. Ако това не е възможно, непокритите кожни участъци, особено лицето, трябва да бъдат защитени чрез нанасяне на унгвент с висок защитен фактор. Дори и след прекъсване на терапията с амиодарон хидрохлорид е необходим лек протектор за известен период от време.

##### Тиреоидна жлеза

Поради риск от развитие на тиреоидна дисфункция (хипертиреозидизъм или хипотиреоидизъм) при лечение с амиодарон хидрохлорид, необходимо е преди започване на лечението да бъде проследена тиреоидната функция. По време на терапия и до 1 година след прекъсване на терапията тези прегледи трябва да бъдат повторени през регулярни интервали от време и пациентите трябва да бъдат проверявани за клинични симптоми на хипер- или хипотиреоидизъм.

Амиодарон хидрохлорид инхибира трансформацията на тироксин ( $T_4$ ) в трийодтиронин ( $T_3$ ) и може да доведе до повишени  $T_4$  стойности, както и до понижени  $T_3$  стойности.



Изолираното откриване на такива находки не трябва да налага прекъсване на лечението.

Клиничната диагноза хипотиреоидизъм се потвърждава от очевидно повишените нива на силно чувствителния TSH, както и от понижените нива на  $T_4$ . При доказан хипотиреоидизъм дозата на amiodarone hydrochloride трябва по възможност да се редуцира и да се започне субституираща терапия с L-thyroxine. В отделни случаи може да се наложи прекъсване на лечението с amiodarone hydrochloride.

Клиничната диагноза хипертиреоидизъм се потвърждава от очевидно понижените нива на силно чувствителния TSH, както и повишаване нивата на  $T_3$  и  $T_4$ . При доказан хипертиреоидизъм дозата на amiodarone hydrochloride трябва по възможност да се редуцира или да се прекъсне лечението. При тежки случаи трябва да се започне лечение с тиреоидни депресанти, бета-блокери или кортикостероиди.

Поради съдържанието на йод amiodarone hydrochloride дава грешни резултати при класическите тиреоидни тестове (йод-свързващи тестове).

### Бял дроб

При лечение с amiodarone hydrochloride съществува риск от развитие на тежки възпалителни пневмопатии (алергичен пневмонит, алвеоларна или интерстициална пневмония). Поради това преди започване на лечението е необходимо да се направи торакална рентгенография като тест за функцията на белите дробове. Това изследване трябва да се повтаря през интервал от приблизително 3-6 месеца в последващия терапевтичен курс. Тези изследвания трябва да бъдат направени и при появата на диспнея (симптом за възможен пулмотоксичен ефект).

При пациенти с тежки хепатопатии белодробната функция трябва да се изследва по-често, тъй като при тези пациенти прогнозата е по-лоша при поява на пулмотоксични ефекти.

При доказан пневмонит от свръхчувствителен тип терапията с amiodarone hydrochloride трябва да бъде прекъсната незабавно и да се започне терапия с кортикостероиди.

При доказана алвеоларна/интерстициална пневмония е необходимо да се продължи лечението с кортикостероиди и



дозата на amiodarone hydrochloride да бъде редуцирана или по възможност да бъде прекъснато лечението с продукта.

#### Черен дроб

Чернодробните проби трябва да се мониторира през регулярни интервали от време, особено при по-високи дози.

При случаи на хронично клинично значимо повишаване на чернодробните ензими, холестатична жълтеница или хепатомегалия трябва да се обмисли прекъсване на терапията с amiodarone hydrochloride.

#### Сърдечно-съдова система

Промени в ЕКГ, изразени с удължен QT-интервал (в зависимост от удължената реполяризация), вероятно свързани с появила се U-вълна, както и удължена и деформирана T-вълна показват фармакологичната активност на amiodarone hydrochloride. Съществува повишен риск от развитието на "torsades de pointes" в случай на ексцесивно удължен QT-интервал.

Съществува повишен риск от възникване на II, III-степен AV-блок, SA-блок или бифасцикуларен блок и изисква преустановяване на лечението. AV-блок, I-степен налага по-стриктно наблюдение.

Нарушенията в електролитния баланс и по-специално хипокалиемията е важно да се имат предвид, поради това, че хипокалиемията може да е проаритмогенна; преди започване на употреба на amiodarone хипокалиемията трябва да се коригира.

Хроничното лечение с amiodarone може да доведе до засилване на нежеланите лекарствени реакции по отношение на хеморагичните рискове на общите и локални анестетици, особено брадикардия, хипотония, намален минутен обем, нарушения в проводимостта.

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

Едновременното приложение на amiodarone hydrochloride и сърдечни гликозиди може да доведе до смущения в автоматизма (ексцесивна брадикардия) и нарушения в атриовентрикуларната проводимост в резултат на синергичния ефект на двата продукта.

Едновременното приложение на amiodarone hydrochloride и digoxin може да доведе до повишаване на плазмените нива на



digoxin (поради понижен дигоксинов клирънс). Поради това трябва да се проследява за наличие на симптоми на дигиталисово предозиране при тези пациенти и като предпазна мярка да се определят плазмените нива на digoxin. Ако е необходимо дозите се адаптират.

Amiodarone hydrochloride може да засили антикоагулантния ефект на антагонистите на витамин К (phenprocoumon и warfarin) и до повиши риска от поява на кръвоизлив. Поради това по време и след лечение с amiodarone hydrochloride е необходимо по-често мониториране на времето по Quick и ако е необходимо да се адаптират дозите на антагонистите на витамин К.

При едновременно приложение с phenytoin amiodarone hydrochloride може да повиши неговите серумни концентрации и да предизвика симптоми на фенитоиново предозиране (например зрителни нарушения, тремор, вертиго). Възможно най-скоро след поява на съответните симптоми е необходимо да се редуцират дозите на phenytoin. Плазмените нива на фенитоин трябва да бъдат определени при необходимост.

Amiodarone hydrochloride може да повиши серумните концентрации на ciclosporin и да намали неговия клирънс с повече от 50%. Поради това, ако двата продукта са приложени едновременно, е необходимо адаптиране на дозата на ciclosporin.

Amiodarone hydrochloride може да повиши плазмените нива и на други антиаритмици (например: quinidine, procainamide, flecainide).

Съществува риск от ексцесивно удължаване на QT-интервала в комбинация с повишен риск от поява на вентрикуларни аритмии, включително и "torsades de pointes" при едновременно приложение с антиаритмици клас I (като хинидин и дизопирамид) и други антиаритмици от клас III (например sotalol), както и с други лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала (например: vincamine, sulpiride, pentamidine i.v. и erythromycin i.v.). Поради това едновременното приложение на тези продукти е противопоказано.

Amiodarone може да повиши плазмените нива на инхибиторите на синтеза на холестерола (антилипидемични лекарствени продукти). При високи дози simvastatin (80 mg/ден) е повишен риска от развитие на заболяване на мускуло-скелетния апарат



(миопатия). Поради тази причина при комбинирана терапия дозата на simvastatin не трябва да надвишава 20 mg дневно.

Едновременното приложение на салуретици (например: hydrochlorotiazide, furosemide), лаксативи, системни кортикостероиди, tetracosactide или amphotericin B i.v. и amiodarone hydrochloride повишава риска от развитие на хипокалиемично индуцирани аритмии (включително и "torsades de pointes").

Едновременното приложение на amiodarone hydrochloride и калциеви антагонисти от типа на verapamil и diltiazem или бета-адренергични блокери може да доведе до ексцесивна брадикардия, нарушения в атриовентрикуларната проводимост с висока степен и допълнителни кардиодепресивни ефекти. Поради това не трябва да се комбинират amiodarone hydrochloride и калциеви антагонисти от типа на verapamil и diltiazem или бета-адренергични блокери.

Наблюдавани са редки случаи на atropin-резистентна брадикардия, спад в кръвното налягане, нарушения в проводимостта и редуциран сърдечен дебит, при пациенти на лечение с amiodarone hydrochloride и подложени на обща анестезия.

В отделни случаи са наблюдавани тежки респираторни усложнения (шоков бял дроб, ARDS) главно при пациенти непосредствено след хирургични интервенции. Възможно е при тях да се наблюдава и повишен токсичен ефект на кислорода. Анестезиологът трябва да бъде предупреден за лечението с amiodarone hydrochloride преди хирургичната интервенция.

#### **4.6. Бременност и кърмене:**

Няма достатъчно опит по отношение на сигурността при приложението на продукта по време на бременност.

Amiodarone hydrochloride и N-demethyl amiodarone преминават плацентата и достигат концентрации в плода 10-25% по-ниски от тези в плазмата на майката. Най-честите усложнения в неонаталния период са нарушения в растежа, преждевременно раждане и тиреоидни дисфункции. Хипотиреоидизъм, брадикардия и удължен QT-интервал са били констатирани при около 10% от новородените. В отделни случаи са открити увеличена щитовидна жлеза и шум на сърцето. Малформациите





не са били увеличени. Независимо от това трябва да се има в предвид възможността от поява на сърдечни дефекти.

Поради дългия полу-живот на amiodarone hydrochloride жените, които искат да забременеят, трябва да планират бременността най-рано шест месеца след края на лечението, за да избегнат влиянието на продукта върху детето в първите месеци от бременността.

Доказано е преминаването на активната субстанция и активните метаболити в майчиното мляко. Измерими плазмени нива са наблюдавани и при кърмените деца. Ако се налага лечение в периода на лактация или amiodarone hydrochloride е бил приеман по време на бременността, кърменето е необходимо да се избегне.

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

Лечението с този лекарствен продукт изисква редовно мониториране. Дори и когато този продукт се прилага според предписанията, реактивността може да бъде променена така, че да се наруши способността за шофиране, работа с машини и в несигурно положение.

Това изисква по-висока степен на внимание преди началото на терапията, при повишаване на дозата или смяна на продукта, както и в комбинация с алкохол.

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

##### Очи

Микродепозити са открити по предната повърхност на роговицата при почти всички пациенти. Обикновено те се разполагат в зоната под зеницата и могат рядко да предизвикват зрителни нарушения (замъглено виждане, зрителни петна). Обикновено те изчезват 6-12 месеца след прекъсване на лечението с amiodarone hydrochloride.

Съобщени са отделни случаи на перманентна слепота в резултат на неврит на зрителния нерв.

По време на лечението с amiodarone hydrochloride се препоръчват редовни очни прегледи (включващи фундоскопия и изследване с шлиц-лампа).



## Кожа

Рядко може да се наблюдава фотосенсибилизация, с повишена тенденция към изгаряне от слънцето, които могат да доведат до еритем и обриви.

При продължителна терапия частите от тялото, които са изложени на слънчевите лъчи, могат да се хиперпигментират и кожата да стане черно-виолетова до тъмно сива (псевдоцианоза). Нормалният цвят се възвръща бавно 1-4 години след прекъсване на лечението.

Докладвани са случаи на развила се еритематоза при лъчетерапия. Съобщени са били и случаи на erythema nodosum и рядко специфична екзантема, включително и случаи на ексфолиативен дерматит.

(Виж също т. 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

## Щитовидна жлеза

Amiodarone hydrochloride инхибира трансформирането на тироксин ( $T_4$ ) в трийодтиронин ( $T_3$ ) и може да доведе до повишени нива на  $T_4$ , както и до понижени нива на  $T_3$  при клинично непривличащи внимание (еутиреоидни) пациенти.

Рядко могат да се появят дисфункции в щитовидната жлеза (хипер- или хипотиреоидизъм).

Следните симптоми могат да бъдат показател за тиреоидна дисфункция:

*При хипотиреоидизъм:* увеличаване на телото, изтощеност, екстремна брадикардия, надхвърляща очаквания ефект от лечението с amiodarone hydrochloride.

*При хипертиреоидизъм:* загуба на тегло, тахикардия, тремор, раздразнителност, повишено изпотяване и нарушен топлинен толеранс, повтарящи се аритмии или ангина пекторис, сърдечна недостатъчност.

Описани са били пациенти с тежък хипертиреоидизъм, в отделни случаи довел до смърт.

(За прегледи по време на терапевтичния курс, диагностициране и терапевтични мерки виж също т. 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").



### Бял дроб

В резултат на белодробната токсичност на amiodarone hydrochloride е възможно да се развие атипична пневмония като симптом на реакция на свръхчувствителност (свръхчувствителен пневмонит), алвеоларна или интерстициална пневмония или фиброза, плеврит, облитериращ бронхиолит с пневмония.

Непродуктивна кашлица и диспнея са първите най-чести симптоми на белодробните изменения, споменати по-горе. Освен това могат да се наблюдават загуба на тегло, повишена температура, астения.

Ако терапията с amiodarone hydrochloride се прекъсне навреме, споменатите по-горе белодробни изменения изчезват. Докладвани са отделни случаи с летален изход.

Описани са няколко случая на респираторен дистрес синдром при възрастни (шоков бял дроб) с фатален изход в отделни случаи, най-често след хирургични интервенции.

(За прегледи по време на терапевтичния курс, диагностициране и терапевтични мерки виж също т. 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

### Гастроинтестинален тракт/черен дроб

Често се наблюдават гадене и повръщане. Рядко могат да възникнат абдоминална болка, чувство за подуване, констипация и анорексия.

Рядко може да се наблюдава отделно повишаване на серумните трансаминази, което по правило не е много изразено.

Описани са редки случаи на остър хепатит (в отделни случаи водещ до смърт), холестатична жълтеница и чернодробна цироза.

В случаи на клинично значими перманентно повишени чернодробни ензими, холестатична жълтеница или хепатомегалия е необходимо да се обмисли прекъсване на лечението с amiodarone hydrochloride.

### Сърце

Като резултат от фармакологичния ефект на amiodarone hydrochloride могат да се появят синусова брадикардия, която може да бъде по-изразена при пациенти в напреднала възраст или в случаите на нарушена функция на синусовия възел, по изключение може да възникне арест на синусовия възел.



Електрокардиограмата показва следните изменения: удължен QT-интервал, поява на U-вълна, удължена и деформирана T-вълна.

Терапията трябва да се прекъсне ако появи изразена брадикардия или арест на синусовия възел.

В редки случаи се появяват нарушения в проводимостта (SA-блок, AV-блок); в отделни случаи е била наблюдавана асистолия.

Наблюдавани са проаритмогенни ефекти под формата на изменения или влошаване на аритмията, които могат да доведат до силно влошаване на сърдечната дейност с възможен сърдечен арест.

Описани са отделни случаи на torsades de pointes и камерни фибрилации/мъждене.

#### Други нежелани лекарствени реакции

Рядко могат да се появят умора, главоболие, безсъние, кошмари, вертиго, понижено либидо, миастения, тремор, нарушена координация, парестезия, периферни невропатии или атаксия.

Рядко се появяват дисгезия, както и обратима алопеция.

Рядко възникват реакции на свръхчувствителност, както и васкулит, тромбоцитопения, преходно нарушена бъбречна функция и епидидимит.

Наблюдавани са отделни случаи на хемолитична или апластична анемия, както и повишено вътречерепно налягане (церебрален псевдотумор).

#### **4.9. Предозиране:**

Ограничени са данните за остро предозиране с amiodarone hydrochloride. Предозиране е възможно само при продължителна терапия в резултат на специфичната фармакокинетика.

Симптомите се свеждат обикновено до синусова брадикардия, синоаурикуларни и нодални нарушения в провеждането на импулсите, както и прекъсващи дейността спонтанни тахикардии. Индуцираната от amiodarone брадикардия е atropine-резистентна. Поради това, при необходимост от контрол се поставя временно пейсмейкър.

В случай на очаквано предозиране пациентът трябва да се постави под наблюдение поради фармакокинетиката на



amiodarone hydrochloride достатъчно продължително време при специален режим на проследяване на сърдечната дейност.

Amiodarone hydrochloride и неговите метаболити не се диализират.

## **5. Фармакологични данни:**

### **5.1. Фармакодинамични свойства:**

В миокарда amiodarone hydrochloride инхибира излизането на калий през фаза III на акционния потенциал и по този начин селективно удължава времетраенето на реполяризацията и рефрактерния период на акционния потенциал (клас III ефект, дефиниран по Vaughan Williams).

Това води до потискане на ектопичните огнища и re-entry механизмите, без да влошава миокардния контрактилитет.

Amiodarone hydrochloride редуцира скоростта на провеждане и удължава рефрактерното време в добавъчни атриовентрикуларни пътища.

Удължаването на бавната диастолична деполяризация в потенциала на пейсмейкъра води до потискане на автоматизма в тези тъкани, с децелерации в сърдечната дейност, което е atropine-резистентно.

Amiodarone hydrochloride показва дозозависима, некомпетитивна инхибиция на алфа и бета-адренергичната активност, което се изразява в коронарен и вазодилатативен ефект и подобряване на кислородния баланс.

Amiodarone hydrochloride, приложен перорално, не показва значим негативен инотропен ефект.

В случай на i.v. приложение е възможна редукция в миокардния контрактилитет след инжектирането.

### **5.2. Фармакокинетични свойства:**

След перорално приложение около 50% от amiodarone hydrochloride се резорбира в гастроинтестиналния тракт. След прилагане на еднократна доза се достигат плазмени нива след 3-7 часа. Акумулацията на субстанцията в мястото на действие или насищането на миокардната тъкан е решаващо за терапевтичната ефикасност. В зависимост от насищащите дози началото на действието може да се очаква след няколко дни до две седмици.



Максимално действие след инжектиране се постига след 15 минути. Преразпределянето в тъканите и бързото понижаване на плазмените концентрации се достига за 4 часа. За насищане на тъканните депа терапията трябва да бъде продължена интравенозно или перорално.

Amiodarone hydrochloride има дълъг полу-живот, вариращ индивидуално между 20 и 100 дни. По време на насищането субстанцията акумулира главно в мастната тъкан. Steady state се постига в рамките на един до няколко месеца. Поради тези характеристики препоръчителните насищащи дози трябва да се приложат, за да се постигне бърза тъканна сатурация, която е необходима за постигане на терапевтична ефикасност.

Главният път на екскреция е през черния дроб и жлъчката; 10% от субстанцията се екскретира ренално. Поради ниската ренална екскреция обичайната доза може да се прилага и при пациенти, страдащи от бъбречна недостатъчност.

След прекъсване на лечението с amiodarone hydrochloride, той се екскретира в рамките на няколко месеца.

#### Бионаличност

Средната бионаличност е 42% (22-80%).

Проучване за бионаличност е проведено 1995/1996 година при 26 мъже доброволци, получили AmioHEXAL® 200 като еднократна доза, при което са получени следните резултати в сравнение с референтната субстанция:

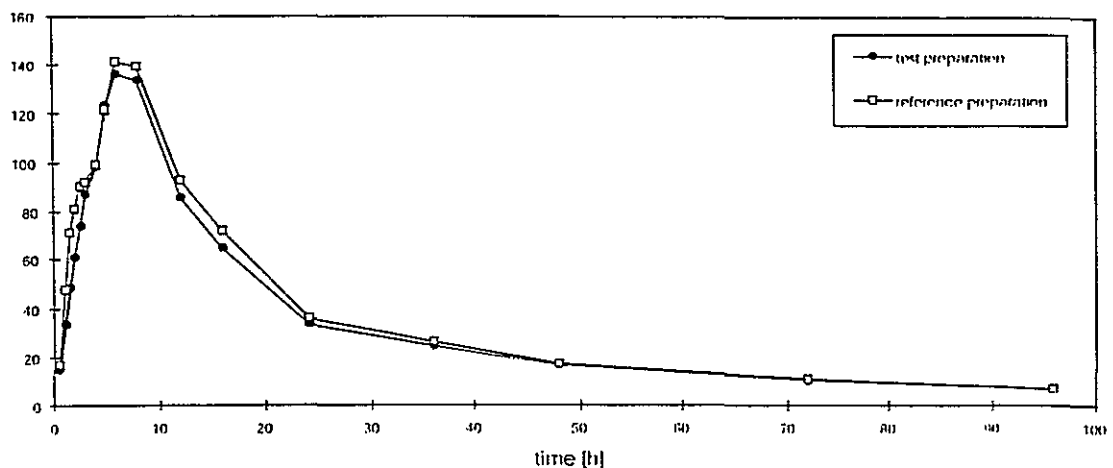
	Тест продукт	Референтен продукт
$C_{max}$ [ng/ml] Максимална плазмена концентрация	144.50 ± 37.70	151.44 ± 48.75
$t_{max}$ [h] време за достигане максимална плазмена концентрация	6.62 ± 1.17	6.48 ± 1.45



AUC (0-t) [ng/ml*h] площ под кривата концентрация-време	2934.91 ± 742.84	3136.62 ± 967.53
AUC (0-∞) [ng/ml*h] площ под кривата концентрация-време	3368.67 ± 842.65	3603.47 ± 1134.51

Резултатите са отразени като средни стойности и стандартно отклонение.

Средните плазмени концентрации на amiodarone за тест препарата, сравнени с референтната субстанция са отразени на следната диаграма време/концентрация:



### 5.3. Предклинични данни за безопасност:

#### Остра токсичност

Острата токсичност на amiodarone hydrochloride е относително ниска и стойностите на LD<sub>50</sub> са над 3 g/kg телесно тегло.

Клиничните симптоми са били повръщане при кучета и ефекти на ЦНС (седация, тремор, гърчове, диспнея) при гризачи.

#### Хронична токсичност

Проучвания за хронична токсичност са показали, че amiodarone hydrochloride има подобен токсикологичен потенциал



животни и при хора. Amiodarone hydrochloride е причинил белодробно увреждане като фиброза или фосфолипидоза (при хамстери, плъхове и кучета), както и увреждания на ЦНС (при плъхове). Кислородният стрес и свободните радикали имат много важно значение за индуциране на белодробно увреждане. Освен това amiodarone hydrochloride е причинил чернодробно увреждане при плъхове. Ефектите на amiodarone hydrochloride върху серумните липиди могат да бъдат причинени индиректно от промени в плазмените концентрации на тиреоидните хормони.

#### *Туморогенен и мутагенен потенциал*

Amiodarone hydrochloride е високо фототоксична субстанция. Съществуват данни, че се образуват свободни цитотоксични радикали под действието на UV-лъчи в присъствието на amiodarone hydrochloride. Това може да доведе не само до остри фототоксични реакции, но и до увреждания в ДНК (фотомутагенност) и последващи фотоканцерогенни ефекти. Тези потенциално тежки нежелани лекарствени реакции на amiodarone hydrochloride не са били изследвани експериментално до сега. Поради това не е известен фотомутагенен и фотоканцерогенен потенциал на amiodarone hydrochloride.

Проучване за канцерогенност при плъхове е показало, че amiodarone hydrochloride е предизвикал повишена честота на фоликуларни тумори на щитовидната жлеза (при мъжки животни при дози от 5mg/kg/ден, при женски животни при дози от 16mg/kg/ден). Смята се, че тези ефекти са причинени от влиянието на amiodarone hydrochloride върху синтезата и/или освобождаването на тиреоидни хормони. Поради това в тези проучвания няма данни за канцерогенен потенциал при терапевтичното приложение на amiodarone hydrochloride при хора.

#### *Репродуктивна токсичност*

При пациенти от мъжки пол след продължително лечение са били измерени повишени серумни нива на LH и FSH, които показват наличие на тестикуларна дисфункция.





## **6. Фармацевтични данни:**

### **6.1. Списък на помощните вещества:**

Maize starch	60,00 mg
Lactose 1 H <sub>2</sub> O	96,00 mg
Polyvidone 25	12,00 mg
Magnesium stearate	4,60 mg
Anhydrous colloidal silica	2,40 mg

### **6.2. Физико-химични несъвместимости:**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност:**

Срокът на годност е 5 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

### **6.4. Специални условия на съхранение:**

Продуктът да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази съдържанието от светлина!

Да се съхранява при температури под 25°C!

### **6.5. Данни за опаковка**

Оригинална опаковка, съдържаща 20, 50 и 100 таблетки.

### **6.6. Препоръки за употреба:**

Няма специални препоръки за употреба.

## **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:**

HEXAL AG

Industriestrasse 25

D-Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-08024-908-0

Fax: +49-08024-908-290

E-mail: [medwiss@HEXAL.de](mailto:medwiss@HEXAL.de)

## **8. Регистрационен номер в регистъра:**

## **9. Дата на първо разрешаване за употреба на**



10. Дата на актуализация на текста:  
Март 2003

