

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт:
CORDARONE 150 mg/3 ml, solution for injection
КОРДАРОН 150 mg/3 ml, инжекционен разтвор

2. Количествен и качествен състав:

Една ампула съдържа:

Amiodarone hydrochloride 150 mg/3 ml, инжекционен разтвор в ампули.

Помощни вещества:

Виж т. 6.1

3. Лекарствена форма:

Инжекционен разтвор за интравенозна инфузия

4. Клинични данни

4.1. Показания

Сериозни ритъмни нарушения, когато е неподходящо перорално приложение, например:

- Суправентрикуларни ритъмни нарушения
- Тахикардия, съпътстваща синдрома на Wolff-Parkinson-White
- Документирани симптоматични и влошаващи състоянието вентрикуларни ритъмни нарушения

4.2. Дозировка и начина на приложение

Поради фармацевтичните характеристики на състава, не трябва да се използват концентрации под 2 ампули в 500ml.

Да се използва само изотоничен разтвор на глюкоза.

Да не се смесва с други лекарства в инфузионния разтвор.

Амиодарон се прилага само през централен венозен път.

Интравенозна инфузия

Начално лечение: средно около 5 mg/kg телесно тегло в разтвор на глюкоза, за предпочитане е употребата на перфузор. Инфузията трае не по-малко 20 минути до 2 часа и се повтаря 2 или 3 пъти за 24 часа.

Поради краткия терепевтичен ефект на продукта, действието му се поддържа чрез продължителна инфузия.

Поддържаща доза: от 10 до 20 mg/kg/дневно (средно 600-800 mg/24 часа, до 1.2 g/24часа) в 250 ml разтвор на глюкоза в продължение на няколко дни. Заместването с таблетки за перорална употреба (3 таблетки дневно) трябва да започне от първия ден на инфузията. Тази дозировка може да се увеличи до 4 или дори 5 таблетки дневно.

Интравенозно инжектиране (вж. т.4.4)

Дозата е 5 mg/kg, която трябва да се инжектира за период от поне 3 минути. Препаратът не трябва да се прилага в една и съща спринцовка с други вещества.

В специфичния случай на сърдечно-белодробна реанимация при резистентни на електрошок (дефибрилация) камерни фибрилации, първата доза от 300 mg (или 5 mg/kg) amiodarone разреден в 20 mL 5% разтвор на глюкоза, се прилага болусно чрез интравенозна инжекция. Може да се обмисли допълнителна доза от 150 mg (или 2,5 mg/kg) интравенозно, ако камерните фибрилации персистират.

4.3. Противопоказания

Този лекарствен продукт е противопоказан при следните случаи:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20 000 427</u>
Разрешение № <u>9459</u> , 27.04.2010
Одобрение № <u>/</u>

- Би-или три-фасцикуларни заболявания, освен ако не е поставен постоянно функциониращ пейсмейкър, или пациентът е в специализирано зверо и amiodarone се прилага под покритието на електросистлично пейсиране.

- Тежка артериална хипотензия, циркулаторен колапс

- Интравенозното инжектиране е противопоказано в случаи на хипотензия, тежка респираторна недостатъчност, миокардиопатия или сърдечна недостатъчност (вероятност от влошаване).

Гореспоменатите противопоказания не се отнасят за случаите, когато amiodarone се използва за спешно лечение на резистентни на електрошок (дефибрилация) камерни фибрилации.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Предупреждения

Специално за интравенозно инжектиране: виж т.4.3

- В общия случай, интравенозното инжектиране не се препоръчва поради хемодинамични рискове (тежка хипотензия, циркулаторен колапс); когато е възможно, за предпочитане е интравенозна инфузия.

- Интравенозно инжектиране трябва да се извършва само в спешни случаи, при които алтернативните терапии са претърпели неуспех, и единствено в спешни звена под непрекъснато мониториране (ЕКГ, кръвно налягане).

- Дозата е приблизително 5 mg/kg телесно тегло. Освен в случаи на реанимиране на електрошок-резистентни камерни фибрилации, amiodarone трябва да се инжектира в продължение на минимум 3 минути. Интравенозната инжекция не трябва да се повтаря след по-малко от 15 минути от първата инжекция, дори ако тя е била само 1 (вероятност от необратим колапс).

- Не смесвайте с други препарати в една спринцовка. Не инжектирайте други препарати през същата система. Ако amiodarone трябва да бъде продължен, това трябва да се извърши посредством интравенозна инфузия (вж. т.4.2).

Сърдечно-съдови нарушения

Съобщава се за отключване на нови аритмии или влошаване на вече лекувани аритмии понякога с фатален изход (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Важно е, но е трудно да се диференцира липсата на ефективност на лекарственото средство 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 (виж т 4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействие и т.4.8)

Белодробни нарушения (виж т.4.8)

Отключването на диспнея или непродуктивна кашлица могат да са свързани с белодробна токсичност като интерстициален пулмонит. При интравенозно приложение на amiodarone се съобщава за много редки случаи на интерстициален пулмонит. Трябва да се направи рентгенография на гръдния кош и при подозрения за диагнозата, при пациенти развиващи диспнея при усилие, независимо дали изолирана или свързана с нарушаване на общото здравословно състояние (отпадналост, загуба на тегло, фебрилитет). При това положение лечението с amiodarone трябва да се преоцени, тъй като интерстициалният пулмонит по принцип е обратим след ранно спиране на amiodarone (клиничните признаци обикновено

отзвучават за 3 до 4 седмици, като следва по-бавно рентгенологично и функционално белодробно подобрене в рамките на няколко месеца), и трябва да се обмисли прилагането на кортикостероиди.

Наблюдавани са много редки случаи на тежки респираторни усложнения, понякога със смъртен изход, обикновено в непосредствения следоперативен период (остър респираторен дистрес синдром при възрастни); вероятно поради взаимодействие с високи концентрации на кислород (вж. т. 4.5 и точка 4.8).

Чернодробни нарушения (вж. т.4.8)

Препоръчително е стриктно проследяване на функционалните чернодробни изследвания (трансаминазите) веднага при започване на amiodarone и редовно по време на лечението. Могат да възникнат остри чернодробни нарушения (включително тежка хепатоцелуларна недостатъчност или чернодробна недостатъчност, понякога със смъртен изход) и хронични чернодробни разстройства при пероралните и интравенозните форми и в рамките на първите 24 часа от интравенозното приложение на amiodarone. Ето защо, дозата на amiodarone трябва да се намали или лечението да се спре ако повишаването на трансаминазите надвиши три пъти нормата.

Клиничните и биологичните признаци на хронични чернодробни нарушения поради перорален amiodarone могат да са минимални (хепатомегалия, увеличение на трансаминазите до 5 пъти нормата) и обратими след спиране на лечението, но се съобщава и за смъртни случаи.

Лекарствени взаимодействия (вж. т. 4.4):

Не се препоръчва едновременното прилагане на amiodarone със следните лекарства: бета-блокери, калциеви антагонисти забавящи сърдечната честота (verapamil, diltiazem), стимулиращи лаксативи, които биха могли да предизвикат хипокалемия.

Предпазни мерки при употреба

Интравенозен amiodarone трябва да се прилага само в специализирани звена под непрекъснато наблюдение (ЕКГ, кръвно налягане).

За избягване на реакции в мястото на инжектиране, при възможност интравенозният amiodarone трябва да се прилага през централен венозен катетър (вж. т.4.8).

В случаи на хипотензия, тежка дихателна недостатъчност, декомпенсирана или тежка сърдечна недостатъчност трябва да се подхожда предпазливо.

Педиатрични пациенти:

Безопасността и ефективността на amiodarone при педиатрични пациенти не е установена. Поради това, не се препоръчва употребата му при тях. Ампулите с инжекционен amiodarone съдържат бензил алкохол (вж. т. 6.1). Налице са съобщения за смъртоносен „гаспинг синдром“ при новородени (деца под 1 месец) след прилагане на интравенозни разтвори съдържащи този консервант. Симптомите включват рязко начало на гаспинг синдром, хипотензия, брадикардия и сърдечно-съдов колапс.

Анестезия (виж т.4.5)

При операция, анестезиологът трябва да бъде информиран ако пациентът е лекуван с амиодарон.

4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействие

Комбинираната терапия с лекарствени продукти, които могат да предизвикват „torsades de pointes“ е противопоказана (виж т.4.3)

- антиаритмични агенти като тези от Клас Ia, sotalol, bepridil,

- неантиаритмични агенти 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 продукти:

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

Необходима е предпазливост при използване на следните лекарства в комбинация с КОРДАРОН:

- Агенти, които могат да предизвикат хипокалемия:

- Диуретици предизвикващи хипокалемия, самостоятелно или в комбинация
- Системни кортикостероиди (глюко-, минерал-), tetracosactide
- Amphotericin B (интравенозен)

Необходимо е да се предотврати отключването на хипокалемия (и да се коригира такава); трябва да се следи QT интервала и в случай на “torsade 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 P450 2C9. Комбинацията warfarin с amiodarone може да утежни ефекта на пероралния антикоагулант, като по този начин да увеличи риска от кървене. Необходимо е по-редовно да се следят протромбиновите нива (INR) и да се коригира пероралната доза на антикоагуланта както по време на лечението с amiodarone, така и след прекратяване на терапията с amiodarone.

- Дигиталис:

Могат да възникнат нарушения в автоматизма (прекомерна брадикардия) и атрио-вентрикуларната проводимост (синергично действие); освен това е възможно повишаване плазмените концентрации на digoxin поради снижаване клирънса на digoxin. 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 да се коригира дозата на дигиталисовото лечение.

- Фенитоин:

Amiodarone повишава плазмените концентрации на фенитоин чрез инхибиране на цитохром P450 2C9. Поради това, комбинацията фенитоин 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 фенитоин.

- Флекаинид:

Amiodarone повишава плазмените концентрации на флекаинид 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 вероятност от увеличаване на токсичността им:

- Циклоспорин: комбинирането му с amiodarone може да повиши плазмените нива на. Дозата трябва да се коригира.
- Фентанил: комбинирането му с amiodarone може да усилва фармакологичните ефекти на fentanyl и да повиши риска за интоксикация с него.
 - Статини
Рискът от мускулна токсичност се повишава при едновременната употреба на амиодарон със статини, метаболизиращи се от СYP3A4 като симвастатин, аторвастатин и ловастатин.
- Препоръчва се употребата на статин неметаболизиращ се от СYP 3A4 при едновременното приложение с амиодарон
- Други лекарства метаболизирани от СYP 3A4: lidocaine, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine.

Обща анестезия (виж 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

Проведените при животни клинични проучвания не са доказали появата на тератогенни ефекти. Поради това, при хора малформации също не се очакват. Понастоящем е наблюдавано, че субстанциите отговорни за малформации при хора, са тератогенни за два вида животни при правилно проведени изследвания.

Няма достатъчно клинични данни за оценяване на потенциалния ефект от появата на малформации при употребата на амиодарон през първите 3 месеца от бременността.

Тъй като тиреоидната жлеза на плода започва да свързва йод от 14 седмица след последния менструален цикъл, въздействия върху тиреоидната жлеза на плода не се очакват в случай на предходно приложение на амидарон .

При употребата на този продукт след този период, натрупването на йод може да доведе до хипотиреоидизъм на плода, който може да бъде доказан лабораторно или дори клинично (гуша).

Следователно, употребата на КОРДАРОН е поротивопоказана от втория триместър от бременността.

С оглед ефектите си върху щитовидната жлеза на плода, amiodarone е противопоказан при бременност, освен ако ползата надвишава риска.

Кърмене

Amiodarone се екскретира в кърмата в значителни количества, поради което е противопоказан при кърмещи.

4.7 Шофиране и работа с машини.

Според данните за безопасност за amiodarone, няма доказателства amiodarone да нарушава способността за шофиране или 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 (≥ 1 , $< 10\%$); нечести ($> 0.1\%$, $< 1\%$); редки ($> 0.01\%$, $< 0.1\%$), много редки ($< 0.01\%$).

Сърдечни нарушения:

Чести: брадикардия, по принцип умерена

Много редки: Начало или влошаване на аритмия, понякога последвана от сърдечен арест (виж т.4.4 и т. 4.5)

Много редки: подчертана брадикардия, синусов арест, налагащ спиране лечението с amiodarone, особено с дисфункция на синусовия възел и/или при пациенти в напреднала възраст, проаритмичен ефект

Стомашно-чревни нарушения:

Много редки: гадене

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: реакции в мястото на инжектиране като болка, еритем, оток, некроза, екстравазация, инфилтрация, възпаление, уплътнение, тромбофлебит, флебит, целулит, инфекция, промяна в пигментацията.

Хепато-билиарни нарушения

Чернодробни нарушения

Много редки: изолирано повишение на серумните трансаминази, обикновено умерено (1.5 до 3 пъти нормата), възникващо в начало на лечението. Може да се върне до норма при намаляване на дозата или дори спонтанно.

Много редки: Остри чернодробни нарушения с високи трансаминази и били жълтеница, включително чернодробна недостатъчност, понякога смъртоносна (виж т.4.4)

Влияние върху имунната система:

Много редки: анафилактичен шок

Неизвестно: Ангиоедем (Едем на Quincke)

Нарушения на нервната система:

Много редки: доборокачествена интракраниална хипертония (pseudo brain tumor), главоболие

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: Интерстициален пневмонит (виж т.4.4). Тежки респираторни усложнения (ARDS при възрастни), понякога смъртоносен (виж т.4.4 и т.4.5), бронхоспазъм и/или апнея в случай на тежка дихателна недостатъчност, и особено при пациенти с астма.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки: изпотяване

С неизвестна честота: уртикария

Съдови изменения:

Чести: спадане на кръвното налягане, обикновено умерено и преходно. Съобщава се за случаи на тежка хипотония или циркулаторен колапс след предозиране или след извънредно бързо прилагане.

Много рядко: горещи вълни

4.9. Предозиране

Няма налична информация относно предозиране с интравенозен amiodarone. Няма и много

информация за тежко предозиране с перорален amiodarone. Съобщава се за няколко случая на синусова брадикардия, сърдечен блок, камерна тахикардия, torsade de pointes, циркулаторна недостатъчност и чернодробно увреждане.

Лечението трябва да бъде симптоматично. нито amiodarone, нито метаболитите му могат да бъдат отстранени чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

АНТИАРИТМИЦИ, КЛАС III

АТС: C01BD01 (С: сърдечносъдова система)

Антиаритмични свойства

- Удължаване на фаза 3 на акционния потенциал на миокардната клетка, без засягане на височината или нивото на покачване (клас III според класификацията на Vaughan Williams). Изолираното удължаване на фаза 3 на акционния потенциал се дължи на забавяне на калиевия канал без да има промяна в натриевия и калциевия канал;
- Брадикарден ефект, дължащ се на потискане на синусовия автоматизъм. Този ефект не се антагонизира от атропин.
- Некомпетативни алфа- и бета-антиадретергични свойства.
- Забавяне на синоатриалното, предсърдното и нодално провеждане, което е по-отчетливо при по-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 рефрактерните периоди в допълнителните атрио-вентрикуларни проводни пътища.
- Липса на негативен инотропен ефект

Освен това, имайки предвид употребата на amiodarone use в сърдечно-белодробната реанимация :

Безопасността и ефективността на интравенозен amiodarone при пациенти със сърдечен арест поради резистентни на електрошок (дефибрилатор) камерни фибрилации в извънболнични условия, бяха оценени при 2 двойно слепи проучвания: проучването ARREST (сравнение на amiodarone с плацебо), и проучването ALIVE (сравнение на amiodarone с lidocaine).

Първичната изследвана величина и на двете проучвания беше преживяемост до хоспитализацията.

При проучването ARREST, 504 пациенти с доболничен сърдечен арест вследствие камерни фибрилации или безпулсова камерна тахикардия резистентни на три или повече дефибрилации и адреналин, бяха рандомизирани на amiodarone 300 mg разреден в 20 mL 5 % глюкоза бързо инжектиран в периферна вена (246 пациенти) или на плацебо (258 пациенти). От 197-те пациенти (39 %) оцелели до хоспитализация, amiodarone значително повиши шанса за реанимиране и хоспитализация: съответно 44 % в групата на amiodarone спрямо 34 % в групата на плацебо [$p = 0,03$]. След корекция на други независими предиктори за изхода, коригираното вероятно съотношение за преживяемост до хоспитализация в групата на amiodarone в сравнение с групата на плацебо беше 1,6 (95 % доверителен интервал, 1,1 до 2,4; $p = 0,02$). Повече пациенти в групата на amiodarone в сравнение с групата на плацебо развиха хипотензия (59 % спрямо 25 %, $p = 0,04$) или брадикардия (41 % спрямо 25%, $p = 0,004$).

При проучването ALIVE, 347 пациенти с камерни фибрилации резистентни на 3 дефибрилации, адреналин и допълнителна дефибрилация, или с рецидив на камерни фибрилации след първоначално успешна дефибрилация, бяха рандомизирани да получават amiodarone (5 mg на kg of телесно тегло разреден в 30 mL 5 % глюкоза) и наподобяващо lidocaine плацебо, или lidocaine (1,5 mg на kg в концентрация 10 mg/ml) и наподобяващо

България

8. Рег.№ за България:

20000427

9.Дата на първо разрешаване за употреба:

26.01.1998

10.Дата на последна частична редакция на текста: