

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amiodaronă Hameln 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de Amiodaronă Hameln 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține clorhidrat de amiodaronă 50 mg, echivalentul cu amiodaronă 46,9 mg.

O fiolă de 3 ml de Amiodaronă Hameln 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține clorhidrat de amiodaronă 150 mg.

O fiolă de Amiodaronă Hameln 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă, diluată conform recomandărilor în 250 ml de glucoză de 5% are ca rezultat o concentrație de 0,6 mg/ml de clorhidrat de amiodaronă.

Excipienți:

Acest medicament conține alcool benzilic 22,2 mg per fiecare ml.

O fiolă de 3 ml conține alcool benzilic 66,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție sterilă, limpede, de culoare galben deschis, fără particule vizibile.

pH 3,5-4,5

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Clorhidratul de amiodaronă este indicat pentru tratamentul aritmiilor cardiace grave, în cazurile în care alte terapii nu dau rezultate sau sunt contraindicate:

- aritmii atriale, inclusiv fibrilația atrială sau flutter
- Aritmii nodale AV și tahicardia prin reintrare AV, de exemplu ca manifestare a sindromului Wolff-Parkinson-White
- aritmii ventriculare care pun viața în pericol, inclusiv tahicardie ventriculară persistentă sau nepersistentă sau episoade de fibrilație ventriculară

Amiodaronă Hameln 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă / perfuzabilă poate fi utilizat în cazul în care este necesar un răspuns rapid sau în cazul în care administrarea pe cale orală nu este posibilă.

Clorhidratul de amiodaronă poate fi utilizat înainte de cardioversia electrică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat în mod normal numai în cadrul spitalului sau sub supravegherea specialistului.

Clorhidratul de amiodaronă trebuie utilizat numai când sunt disponibile dispozitive pentru monitorizare, defibrilare și stimulare cardiacă.

Trebuie efectuate teste cu privire la funcția tiroidei dacă este cazul, la toți pacienții, înainte de tratament.

Doze

Doza standard recomandată este de 5 mg/kg greutate corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă, pe o perioadă de la 20 de minute la 2 ore. Aceasta trebuie administrată ca soluție diluată în 250 ml de glucoză 5%. Poate fi urmată de o nouă perfuzie până la 1200 mg (aproximativ 15 mg/kg de greutate corporală) în maxim 500 ml de glucoză 5% timp de 24 de ore, viteza perfuziei fiind ajustată în funcție de răspunsul clinic (vezi secțiunea 4.4).

În caz de urgență clinică extremă, la indicația medicului, medicamentul poate fi administrat sub forma unei intravenos injecții lente de 150-300 mg în 10-20 ml de glucoză 5% pe o perioadă de minim 3 minute. Aceasta nu trebuie repetată într-un interval de cel puțin 15 minute. Pacienții tratați astfel cu clorhidrat de amiodaronă trebuie monitorizați îndeaproape, spre exemplu într-o secție de terapie intensivă (vezi secțiunea 4.4).

Trecerea de la terapia intravenoasă la cea orală

Imediat ce se obține un răspuns adecvat, terapia orală trebuie inițiată simultan, la doza de încărcare (adică 200 mg, de trei ori pe zi). Ulterior, clorhidratul de amiodaronă trebuie redus treptat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficiența amiodaronei la copii și adolescenți nu a fost determinată. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunile 5.1 și 5.2. Din cauza prezenței alcoolului benzilic, Amiodaronă Hameln 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă / perfuzabilă intravenoasă este contraindicată pentru nou-născuți (vezi secțiunile 4.3) și ar trebui să fie utilizat cu prudență în sugari și copii cu vârsta până la 3 ani (vezi secțiunea 4.4).

Vârstnici

Similar tuturor pacienților, este important să se utilizeze doza minimă eficientă. Cu toate că nu există dovezi care să susțină că dozele necesare sunt diferite pentru această grupă de pacienți, aceștia pot fi mai predispuși la bradicardie și tulburări de conducere dacă se utilizează o doză prea mare. Trebuie acordată atenție specială monitorizării funcției tiroidei (vezi secțiunile 4.3, 4.4 și 4.8).

Resuscitarea cardiopulmonară

Doza recomandată pentru fibrilații ventriculare/tahicardie ventriculară fără puls rezistente la defibrilare este de 300 mg (sau 5 mg/kg greutate corporală) diluată în 20 ml de glucoză 5% și injectată rapid. Dacă fibrilația ventriculară persistă, se poate lua în considerare administrarea unei doze suplimentare de 150 mg (sau 2,5 mg/kg greutate corporală).

Pentru informații despre incompatibilități, vezi secțiunea 6.2

Insuficiență hepatică și renală

Cu toate că nu a fost stabilită nicio ajustare a dozei pentru pacienții cu tulburări renale sau hepatice pe parcursul tratamentului cronic cu amiodaronă orală, ca măsură de prudență se recomandă monitorizarea îndeaproape a pacienților vârstnici, spre exemplu în secția de terapie intensivă.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Administrare intravenoasă prin perfuzie: Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, iod sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. (O fiolă conține aproximativ 56 mg de iod.)
- Din cauza prezenței alcoolului benzilic, Amiodaronă Hameln 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă / perfuzabilă intravenoasă este contraindicată pentru nou-născuți și ar trebui să fie utilizat cu prudență în, sugari și copii cu vârsta până la 3 ani (vezi secțiunea 4.4).
- De asemenea și insuficiența respiratorie severă, colapsul circulator sau hipotensiunea arterială severă, hipotensiunea arterială, insuficiența cardiacă și cardiomiopatia reprezintă contraindicații pentru utilizarea Amiodaronă Hameln 50 mg/ml sub formă de administrare injectabilă în bolus.
- Dovezi sau antecedente de disfuncții ale tiroidei (vezi secțiunea 4.2 și 4.4).
- Bradicardie sinusală, bloc cardiac sino-atrial și sindrom de sinus bolnav la pacienții fără stimulator cardiac. La pacienții cu tulburări severe de conducere (bloc AV de grad ridicat, bloc bifascicular sau trifascicular) sau cu boală de nod sinusal, amiodarona trebuie utilizată numai în unități specializate, împreună cu un stimulator cardiac.
- Utilizare concomitentă cu care prelungesc intervalul QT (vezi secțiunea 4.5).
- Sarcină și alăptare. Administrarea este permisă numai în circumstanțe speciale, care pun viața în pericol, conform specificațiilor din secțiunile 4.1, 4.4 și 4.6.

Contraindicațiile de mai sus nu se aplică utilizării clorhidratului de amiodaronă pentru resuscitarea cardiopulmonară sau fibrilația ventriculară rezistentă la șoc.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Conține alcool benzilic (22,2 mg/ml).

Alcool benzilic poate determina reacții toxice și alergice.

Nu se cunoaște cantitatea minimă de alcool benzilic care poate induce toxicitate cu risc crescut indus de acumulare a alcoolului benzilic la copii mici. Administrarea la nou-născuți sau nou-născuții prematur de medicamente care conțin alcool benzilic a fost asociată evenimente adverse grave și cu „sindromul de sufocare” letal (printre simptome se numără instalarea evidentă a sindromului de sufocare, hipotensiune arterială, bradicardie și colaps cardiovascular). Acest medicament este contraindicată pentru nou-născuți (vezi secțiunea 4.3) și ar trebui să fie utilizat cu prudență în, sugari și copii cu vârsta până la 3 ani (vezi secțiunea 4.4).

Deoarece alcoolul benzilic poate trece prin placentă, acest medicament trebuie utilizată cu prudență pe perioada sarcinii (vezi secțiunea 4.3 și 4.6).

Volumele mari acest medicament conține alcool benzilic trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Administrare:

Clorhidratul de amiodaronă trebuie utilizat numai în unități de îngrijire speciale, sub monitorizare continuă (ECG și tensiunea arterială).

Se preferă perfuzia intravenoasă față de administrarea intravenoasă în bolus, din cauza efectelor hemodinamice uneori asociate cu administrarea intravenoasă rapidă (vezi secțiunea 4.8). Administrarea prea rapidă sau supradozajul poate precipita colapsul circulator (atropina a fost utilizată cu succes la astfel de pacienți care prezentau bradicardie). Perfuzarea repetată sau continuă prin venele periferice poate provoca reacții la locul de injectare (vezi secțiunea 4.8). Când se preconizează perfuzare repetată sau continuă, se recomandă administrarea prin cateter venos central.

Când se administrează prin perfuzie, clorhidratul de amiodaronă poate reduce dimensiunea picăturii și, dacă este cazul, trebuie ajustată viteza perfuziei.

Anestezie (vezi secțiunea 4.5): Înainte de intervenția chirurgicală, anestezistul trebuie informat cu privire la faptul că pacientului i se administrează amiodaronă.

Tulburări cardiace:

Trebuie manifestată prudență la pacienții cu hipotensiune arterială și cardiomiopatie decompensată sau cu insuficiență cardiacă severă (vezi și secțiunea 4.3).

Amiodarona are efect proaritmie scăzut. Au fost raportate instalarea de noi aritmii sau agravarea aritmiilor tratate, uneori letale. Este important dar dificil să se facă diferența dintre lipsa eficacității medicamentului și efectul proaritmie, dacă se asociază sau nu cu agravarea afecțiunii cardiace. În general, efectele proaritmice survin în contextul factorilor de prelungire QT, cum sunt interacțiunile medicamentului și/sau tulburări electrolitice (vezi secțiunile 4.5 și 4.8). În ciuda prelungirii intervalului QT, amiodarona prezintă activitate torsadogenică scăzută.

O doză prea mare poate avea ca rezultat bradicardie severă și tulburări de conducere, cu apariția ritmului idioventricular, în special la pacienții în vârstă sau pe parcursul tratamentului glicozidă cardiacă. În aceste circumstanțe, tratamentul cu clorhidrat de amiodaronă trebuie retras. Dacă este necesar, se pot administra beta-adrenostimulante sau glucagon. Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amiodaronei, dacă bradicardia este severă și simptomatică, se recomandă introducerea unui stimulator cardiac.

Acțiunea farmacologică a amiodaronei induce modificări ECG: Prolungirea QT (asociată repolarizării prelungite) cu potențiala dezvoltare a undelor U și a undelor T deformate; aceste modificări nu reflectă toxicitate.

Anestezie generală

Se recomandă prudență la pacienții cărora li se efectuează anestezie generală sau care primesc doză ridicată de terapie cu oxigen.

Au fost raportate complicații potențial severe la pacienții cărora li se administra amiodaronă și cărora li s-a efectuat anestezie generală: bradicardie neresponsivă la atropină, hipotensiune arterială, tulburări de conducere, debit cardiac scăzut (vezi pct. 4.5).

Tulburări endocrine (vezi secțiunea 4.8):

Amiodarona poate induce hipertiroidismul, în special la pacienții cu antecedente personale de tulburări tiroidiene sau la pacienții care își administrau anterior amiodaronă pe cale orală. Când se suspectează disfuncție a tiroidei, trebuie măsurată concentrația plasmatică a ultrasensibili hormone de stimulare a tiroidei (usTSH). Trebuie efectuate teste cu privire la funcția tiroidei dacă este cazul, la toți pacienții, înainte de tratament.

Amiodarona conține iod și astfel poate afecta absorbția iodului radioactiv. Cu toate acestea, testele cu privire la funcția tiroidei (T_3 liber, T_4 liber, usTSH) rămân interpretabile. Amiodarona inhibă conversia periferică a tiroxinei (T_4) în triiodotironină (T_3) și poate cauza modificări biochimice izolate (creșterea T_3 liber seric, T_4 liber plasmatic fiind ușor scăzută sau chiar normală) la pacienții eutiroidieni din punct de vedere clinic. Nu există motive pentru care în aceste cazuri să se întrerupă tratamentul cu amiodaronă dacă nu există dovezi clinice sau dovezi biologice (usTSH) suplimentare care să ateste boală tiroidiană.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale (vezi secțiunea 4.8):

Au fost raportate cazuri foarte rare de pneumonită interstițială la utilizarea amiodaronei intravenoase. Când se suspectează diagnosticul, trebuie să se efectueze o radiografie toracică. Tratamentul cu amiodaronă trebuie reevaluat deoarece pneumonita interstițială este în general reversibilă după retragerea timpurie a amiodaronei și va trebui să se ia în considerare tratamentul cu corticosteroizi (vezi secțiunea 4.8). Deseori simptomele clinice dispar în termen de câteva săptămâni, după care urmează o îmbunătățire mai lentă radiologică și a funcției plămânilor. Starea anumitor pacienți se poate deteriora deși tratamentul cu clorhidrat de amiodaronă a fost întrerupt. Au fost raportate cazuri letale de toxicitate pulmonară.

S-au observat cazuri foarte rare de complicații respiratorii severe, uneori letale, de obicei în perioada imediat următoare unei intervenții chirurgicale (sindromul de detresă respiratorie acută a adultului); poate fi implicată o potențială interacțiune cu o concentrație de oxigen ridicată (vezi secțiunile 4.5 și 4.8).

Tulburări hepatobiliare (vezi secțiunea 4.8):

Poate surveni insuficiența hepatocelulară în primele 24 ore de la administrarea intravenoasă a amiodaronei, care uneori poate fi letală. Prin urmare, se recomandă monitorizarea îndeaproape a transaminazelor, imediat ce se inițiază tratamentul cu amiodaronă.

Interacțiuni medicamentoase (vezi secțiunea 4.5):

Administrarea concomitentă a amiodaronei cu următoarele medicamente nu este recomandată; beta-blocante, blocante de canale de calciu pentru reducerea frecvenței cardiace (verapamil, diltiazem), agenți laxativi stimulanți care pot cauza hipopotasemie.

În caz de hipopotasemie, trebuie să se ia măsuri corective și să se monitorizeze intervalul QT. În caz de torsadă a vârfurilor nu trebuie să se administreze agenți antiaritmici; se poate institui stimularea cardiacă și se poate folosi magneziu intravenos.

Au fost raportate concentrații plasmatiche de flecainidă ridicate la administrarea concomitentă cu amiodarona. Doza de flecainidă trebuie redusă în consecință, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care induc torsada vârfurilor sau care prelungesc intervalul QT

Unele din cele mai importante medicamente care interacționează cu amiodarona sunt: warfarina, digoxina, fenitoina sau orice alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

Tratamentul concomitent cu următoarele medicamente care prelungesc intervalul QT este contraindicat (vezi secțiunea 4.3) din cauza riscului crescut de torsadă a vârfurilor; spre exemplu:

- Medicamente antiaritmice de clasa Ia cum sunt chinidina, procainamidă, disopiramidă;
- Medicamente antiaritmice de clasa III cum sunt sotalol, bretilium;
- eritromicină intravenoasă, administrare injectabilă de cotrimoxazol sau pentamidină;
- anumite antipsihotice cum sunt clorpromazină, tioridazină, flufenazină, pimozidă, haloperidol, amilsulpridă și sertindolă;
- antidepresive pe bază de litiu și triciclice cum sunt doxepină, maprotilină, amitriptilină;
- anumite antihistaminice cum sunt terfenadină, astemizol, mizolastină;
- antimalarice cum sunt chinină, meflochină, clorochină, halofantrină;
- moxifloxacină.

Fluorochinolone

La pacienții care își administrează concomitent amiodaronă cu fluorochinolone s-au raportat cazuri rare de prelungire a intervalului QTc, cu sau fără torsadă a vârfurilor. Administrarea concomitentă a amiodaronei cu fluorochinolone trebuie evitată (administrarea concomitentă cu moxifloxacină este contraindicată, a se vedea mai sus).

Medicamente care reduc frecvența cardiacă, cauzând tulburări de automatism sau conducere

Tratamentul combinat cu următoarele medicamente nu este recomandat:

- Beta blocante și anumite blocante de canale de calciu (diltiazem, verapamil); pot surveni accentuarea proprietăților cronotropice negative și efecte de încetinire a conducerii.
- Laxative stimulante, care pot cauza hipopotasemie, crescând astfel riscul de torsadă a vârfurilor; trebuie utilizate alte tipuri de laxative.

Trebuie manifestată prudență la tratamentul concomitent cu următoarele medicamente, care, de asemenea, pot cauza hipopotasemie și/sau hipomagnezemie, cum sunt:

- diuretice,
- corticosteriozi sistemici,
- tetracosactide,
- amfotericină B intravenoasă.

Anestezie generală

Au fost raportate complicații potențial severe, cum ar fi bradicardia care nu răspunde la atropină, hipotensiune arterială, tulburări de conducere, scăderea debitului cardiac la pacienții tratați cu amiodaronă sub anestezie generală (vezi pct. 4.4).

S-au observat cazuri foarte rare de complicații respiratorii (sindromul de detresă respiratorie a adultului), uneori letale, de obicei în perioada imediat următoare intervenției chirurgicale. Poate fi implicată o potențială interacțiune cu o concentrație de oxigen ridicată (vezi pct. 4.4).

Efectul clorhidratului de amiodaronă asupra altor medicamente

Amiodarona și/sau metabolitul acesteia, desetilamiodarona, inhibă CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 și glicoproteina P și pot crește expunerea substraturilor acestora. Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amiodaronei, se pot observa interacțiuni timp de mai multe luni după întreruperea amiodaronei.

Substraturi ale P-gp

Amiodarona este un inhibitor al P-gp. Se preconizează că administrarea concomitentă cu substraturi ale P-gp rezultă într-o creștere a expunerii acestora.

Digoxină

Administrarea clorhidratului de amiodaronă unui pacient în tratament cu digoxină va genera o creștere a concentrației plasmatice de digoxină și astfel va precipita simptomele și semnele asociate cu concentrațiile ridicate de digoxină; pot surveni tulburări de automatism (bradicardie excesivă), un efect sinergic asupra frecvenței cardiace și conducerii atrioventriculare. Din punct de vedere clinic, se recomandă monitorizarea ECG și biologică, pentru a observa semnele de toxicitate glicozidă cardiacă, iar doza de digoxină trebuie înjumătățită.

Dabigatran

Trebuie manifestată prudență la administrarea concomitentă de amiodaronă cu dabigatran, din cauza riscului de sângerare. Poate fi necesar să se ajusteze doza de dabigatran, conform etichetei.

Substraturi ale CYP2C9

Amiodarona crește concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP2C9, cum sunt anticoagulante orale (warfarină) și fenitoină prin inhibarea citocromului P450 2C9.

Warfarină

Doza de warfarină trebuie redusă în consecință. Se recomandă o monitorizare mai frecventă a timpului protrombinei atât în timpul cât și după tratamentul cu amiodaronă.

Fenitoină

Doza de fenitoină trebuie redusă dacă apar semne de supradozaj, iar concentrațiile plasmatice trebuie măsurate.

Substraturi ale CYP2D6

Flecainidă

Deoarece flecainida este în principal metabolizată de CYP 2D6, prin inhibarea acestei izoenzime, amiodarona poate crește concentrațiile plasmatice de flecainidă; se recomandă reducerea dozei de flecainidă cu 50% și monitorizarea îndeaproape a pacientului pentru a depista efectele adverse. Monitorizarea concentrațiilor plasmatice de flecainidă este foarte recomandată în aceste circumstanțe.

Substraturi ale CYP P450 3A4

Când se administrează concomitent medicamente cu amiodaronă, un inhibitor al CYP 3A4, aceasta poate avea ca rezultat un nivel mai ridicat al concentrațiilor plasmatice ale acestora, ceea ce poate determina o potențială creștere a toxicității acestora:

- Ciclosporina: concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei pot crește chiar de 2 ori când sunt administrate concomitent. Poate fi necesară o reducere a dozei de ciclosporină pentru a menține concentrația plasmatică în intervalul terapeutic.
- Statine: riscul de toxicitate musculară este mărit de administrarea concomitentă a amiodaronei cu statine metabolizate de CYP 3A4 cum sunt simvastatină, atorvastatină și lovastatină. Se recomandă utilizarea unei statine care nu este metabolizată de CYP 3A4 când este administrată cu amiodaronă.
- Alte medicamente metabolizate de citocromul P450 3A4: printre exemple de aceste medicamente se numără lidocaina, tracolimus, sildenafilul, fentanilul, midazolamul, triazolamul, dihidroergotamină, ergotamină și colchină.

Interacțiunea cu substraturi ale altor izoenzime CYP 450

Studiile in vitro au demonstrat că amiodarona are și potențialul de a inhiba CYP 1A2, CYP 2C19 și CYP 2D6 prin metabolitul său principal. Când este administrată concomitent, se preconizează că amiodarona va crește concentrația plasmatică a medicamentelor al căror metabolism depinde de CYP 1A2, CYP 2C19 și CYP 2D6.

Efectul altor medicament asupra clorhidratului de amiodaronă

Inhibitorii CYP3A4 și inhibitorii CYP2C8 pot prezenta potențialul de a inhiba metabolismul amiodaronei și de a-i crește expunerea. Se recomandă evitarea inhibitorilor CYP 3A4 (spre exemplu, sucul de grepfrut și anumite medicamente) în timpul tratamentului cu amiodaronă. Sucul de grepfrut inhibă citocromul P450 3A4 și poate crește concentrația plasmatică a amiodaronei. Sucul de grepfrut trebuie evitat pe perioada tratamentului cu amiodaronă administrată pe cale orală.

4.6 Fertilitatea, sarcină și alăptarea

Sarcină

Sunt disponibile date cu privire la un număr limitat de sarcini expuse. Amiodarona și N-desmetilamiodarona trec prin bariera placentară și ating 10-25% din concentrațiile plasmatice ale mamei la sugar. Printre cele mai frecvente complicații se numără probleme de creștere, naștere prematură și insuficiență a glandei tiroide la nou-năsuți. S-au observat hipotiroidism, bradicardie și intervale QR prelungite la aproximativ 10% din nou-năsuți. În cazuri izolate, s-au depistat glandă tiroidă mărită și sufluri cardiace. Frecvența malformațiilor nu pare să fi crescut. Cu toate acestea, trebuie să se țină cont de posibilitatea apariției defectelor cardiace. Prin urmare, amiodarona nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, decât dacă este strict necesar și riscul de reparație a aritmiilor care pun viața în pericol trebuie analizat comparativ cu potențialul pericol pentru făt. Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amiodaronei, femeile aflate la vârstă fertilă vor trebui să își planifice sarcina la cel puțin jumătate de an după finalizarea tratamentului, pentru a evita expunerea embrionului/fătului în primele stadii ale sarcinii.

Alăptarea

Trecerea în laptele matern este dovedită pentru ingredientul activ și pentru metabolitul activ. Dacă tratamentul este necesar pe perioada lactației, sau dacă s-a administrat amiodaronă în perioada sarcinii, alăptatul trebuie întrerupt. Utilizarea este permisă numai în cazuri speciale care pun în pericol viața, așa cum se specifică în secțiunile 4.1, 4.3 și 4.4.

Fertilitate

S-au găsit niveluri serice ridicate de Luteinizant hormone (LH) și Folicul-stimulator hormone (FSH) la pacienții bărbați după tratament de lungă durată, indicând disfuncții testiculare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Clorhidratul de amiodaronă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse ale medicamentului raportate cu privire la clorhidratul de amiodaronă administrat intravenos sunt flebită de perfuzie, bradicardie și hipotensiune arterială.

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse

| System organ Clasă | Foarte frecvente ($\geq 1/10$) | Frecvente ($\geq 1/100$ și <1/10) | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și <1/100) | Rare ($\geq 1/10,000$ și <1/1,000) | Foarte rare (<1/10,000) | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|--|--|--|--|---|--|--|
| Tulburări hematologice și limfatice | | | | | | La pacienții la care se administrează amiodaronă au existat constatări ocazionale de granuloame ale măduvei osoase. Semnificația clinică a acestor constatări nu este cunoscută. |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | | | - Șoc anafilactic. - Angioedem (au existat unele raportări de angioedem, cu toate că frecvența exactă nu este cunoscută). | |
| Tulburări endocrine | | | | | Sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH). | -Hipertiroidism, uneori letal (vezi secțiunea 4.4). - Hipotiroidism. |
| Tulburări psihice | | | | | | Delir (inclusiv confuzie). |
| Tulburări ale sistemului nervos | | Tremor extrapiramidal. | Neuropatie senzitivo-motorie periferică și/sau miopatie, de obicei reversibile la întreruperea medicamentului. | | - Hipertensiune intracraniană benignă. - Durere de cap. | |

| System organ Clasă | Foarte frecvente ($\geq 1/10$) | Frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$) | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $<1/100$) | Rare ($\geq 1/10,000$ și $<1/1,000$) | Foarte rare - ($<1/10,000$) | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|---------------------------|---|---|--|--|--|---|
| Tulburări oculare | S-au depistat microdepuneri pe suprafața anterioară a corneei la aproape toți pacienții, de obicei limitate la zona de sub pupilă. Acestea pot fi asociate halourilor colorate în lumina orbitoare sau cu vederea încetșată. De obicei regresează la 6-12 luni de la întreruperea clorhidratului de amiodaronă. | | | | Neuropatie/nevrită optică, ce poate avansa până la orbire. | |

| System organ Clasă | Foarte frecvente ($\geq 1/10$) | Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$) | Rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$) | Foarte rare ($< 1/10,000$) | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|---------------------------|--|--|---|---|---|---|
| Tulburări cardiace | | Bradycardie dependentă de doză. | | | <ul style="list-style-type: none"> - Bradycardie severă (în cazurile de disfuncție a nodului sinusal și la vârstnici) sau (mai rar) stop sinusal: acestea pot impune întreruperea tratamentului. - Apariția unor noi aritmii - și exacerbarea celor existente <ul style="list-style-type: none"> - inclusiv tahicardii ventriculare atipice (torsada vârfurilor), uneori urmate de stop cardiac (vezi și secțiunea 4.4 și secțiunea 4.5). - Tulburări de conducere (bloc sinoatrial, bloc AV). | |

| System organ Clasă | Foarte frecvente ($\geq 1/10$) | Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$) | Rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$) | Foarte rare ($< 1/10,000$) | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|--|--|---|---|---|---|---|
| Tulburări vasculare | | Hipotensiune arterială și frecvență cardiacă mărită, imediat după administrarea intravenoasă. Acestea sunt în general moderate și de natură tranzitorie. Au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială severă sau șoc după o supradoză sau administrare prea rapidă (administrarea intravenoasă în bolus). | | | Bufeuri. | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonită interstițială (vezi secțiunea 4.4). - acut sindromul de detresă respiratorie a adultului, uneori cu sechele letale. - Bronhospasm și/sau apnee la pacienții cu probleme respiratorii grave, în special la pacienții cu astm. | |

| System organ Clasă | Foarte frecvente ($\geq 1/10$) | Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) | Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$) | Rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$) | Foarte rare ($< 1/10,000$) | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|-----------------------------|--|--|---|---|---|---|
| Tulburări gastrointestinale | | | | | Greață. | Pancreatită (acută). |
| Tulburări hepatobiliare | | - | | | <ul style="list-style-type: none"> - O creștere ușoară până la moderată a nivelurilor de transaminaze (de 1,5 până la 3 ori peste valoarea normală) la începutul tratamentului, care de obicei este de natură tranzitorie și dispare în mod spontan după reducerea dozei. - Tulburări acute ale funcției ficatului, cu niveluri crescute de transaminaze serice și/sau icter, inclusiv insuficiențe hepatice, uneori cu sechele letale (vezi secțiunea 4.4) | |

| System organ Clasă | Foarte frecvente (≥ 1/10) | Frecvente (≥ 1/100 și <1/10) | Mai puțin frecvente (≥ 1/1,000 și <1/100) | Rare (≥ 1/10,000 și <1/1,000) | Foarte rare (<1/10,000) | Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |
|--|-------------------------------------|--|---|---|--|--|
| Afecțiuni cutanate și țesutului subcutanat | | Eczemă | | | Transpirație | - Urticarie. - Reacție severă a pielii sub formă de necroliză toxică epidermică (NTE)/ sindromul Stevens-Johnson (SSJ), dermatita buloasă, reacție la medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | | | | | Durere de spate. |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | La locul de injectare sau perfuzare: durere, eritem, edem, necroză, extravazare, infiltrare, inflamare, indurație, tromboflebită, flebită, celulită, infecție, modificări de pigmentare. | | | Excipientul alcool benzilic poate provoca reacții de hipersensibilitate. | - |

Au fost raportate câteva cazuri rare cu diverse simptome clinice, care indicau reacții de hipersensibilitate: vasculită, funcție renală redusă cu o creștere a nivelurilor de creatinină, trombocitopenie, anafilaxie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există informații cu privire la supradozajul cu amiodaronă administrată intravenos.

În cazurile de supradozaj acut sau administrare intravenoasă prea rapidă, se pot observa următoarele: greață, vomă, constipație, transpirație, bradicardie și interval QT prelungit. În cazul unui supradozaj semnificativ, se preconizează instalarea hipotensiunii arteriale, blocului cardiac și torsada vârfurilor. În cazul excepționale, poate apărea hipertiroidismul.

În cazul unui supradozaj semnificativ, este necesară monitorizare ECG prelungită. Ar trebui să se ia în considerare spitalizarea în secția de terapie intensivă. Hipotensiunea arterială poate fi tratată cu lichide de perfuzie și vasopresoare. Poate fi indicată utilizarea de agenți alfa sau beta adrenergici sau de stimulare cardiacă temporară. Agenții antiaritmici de clasa Ia și III trebuie evitați, deoarece sunt asociați cu prelungirea intervalului QT și inducerea torsadei vârfurilor. Tratamentul ulterior trebuie să fie de susținere și simptomatic.

Amiodarona și metabolizii acesteia nu sunt dializabile.

Din cauza farmacocineticii amiodaronei, se recomandă supravegherea adecvată și prelungită a pacientului, în special starea cardiacă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiaritmice clasa III
Cod ATC: C01BD01

Amiodarona este un derivat de benzofuran deiodinat și este clasificat ca agent antiaritmie de clasa III datorită abilității sale de a crește durata potențialului de acțiune cardiacă în miocitele atât atriale cât și ventriculare prin blocarea canalelor K^+ (în principal a componentei rapide a curentului K^+ de rectificare întârziată, IK_r). Astfel prelungeste perioada refractară a potențialului de acțiune, ceea ce are ca rezultat reducerea ectopiilor și a aritmiilor prin reintrare și prelungirea intervalului QTc în ECG. În plus, amiodarona blochează și curenții cardiaci de Na^+ (efect de clasa I) și curenții de Ca^{2+} (efect de clasa IV). Cea din urmă poate avea ca rezultat încetinirea conducerii prin nodurile sinoatriale și atrioventriculare.

Pe perioada administrării de lungă durată, se pare că amiodaronă inhibă și traficul canalelor ionice de la reticulul endoplasmatic la membrana plasmatică în miocitele cardiace, iar aceste efecte pot contribui la acțiuni electrofiziologice cardiace ale amiodaronei în cazul administrării cronice.

În plus, amiodarona este un antagonist necompetitiv atât la adrenoreceptorii β - cât și α - și, prin urmare, are efecte hemodinamice: dilatarea arterelor coronare și vasodilatația periferică ceea ce are ca rezultat o reducere a tensiunii arteriale sistemice. Efectele inotrope negative, cronotrope negative și efectele dromotrope negative par să fie induse de efectele antagoniste adrenergice β - induse de amiodaronă.

Unele efecte ale amiodaronei sunt comparabile cu hipotiroidismul, ceea ce se poate datora inhibării sintezei de hormoni tiroidieni. Amiodarona este un inhibitor puternic al activității 5-monodeiodinazei de iodotironină (principala enzimă de conversie T4-T3). La șobolani, s-au observat creșteri ale

nivelului seric al hormonului de stimulare a tiroidei (TSH), tiroxinei (t4) și triiodotironinei inverse (rT3) și scăderi ale nivelului seric al triiodotironinei (T3), ca rezultat al inhibării deiodinării T4 și T3. Aceste acțiuni antitiroide ale amiodaronei pot contribui la efectele sale electrofiziologice cardiace. Metabolitul principal N-desmetilamiodarona are efecte asupra electrofiziologiei cardiace asemănătoare celor ale compusului părinte.

Siguranța și eficiența amiodaronei administrată intravenos la pacienții cu stop cardiac în afara spitalului ca rezultat al fibrilației ventriculare rezistentă la șoc au fost evaluate în două studii dublu-orbe: studiul ARREST, care a comparat amiodarona cu placebo, și studiul ALIVE, care a comparat amiodarona cu lidocaina. Parametrul principal al ambelor studii a fost numărul de pacienți care au supraviețuit până la internare.

În cadrul studiului ARREST, la 504 pacienți – cu stop cardiac în afara spitalului ca rezultat al fibrilației ventriculare, sau al tahicardiei ventriculare fără puls refractare la 3 sau mai multe șocuri cu defibrilatorul și epinefrină – s-a administrat fie 300 mg de amiodaronă diluată în 20 ml de glucoză 5% sub formă de administrare intravenoasă rapidă într-o venă periferică (246 pacienți) fie placebo (258 pacienți). Din cei 197 pacienți (39%) care au supraviețuit până la spital, amiodarona a crescut semnificativ șansele de resuscitare și internare: 44% din grupul la care s-a administrat amiodaronă față de 34% din grupul la care s-a administrat placebo ($p = 0,03$). După ajustarea altor factori predictivi independenți, raportul ajustat referitor la supraviețuirea până la internare a fost de 1,6 (95% interval de încredere, 1,1 până la 2,4, $p = 0,02$) în grupul la care s-a administrat amiodaronă, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Incidența hipotensiunii arteriale (59% față de 25% $p = 0,04$) și bradicardie (41% față de 25% $p = 0,004$) a fost mai frecventă la pacienții la care s-a administrat amiodaronă decât la pacienții la care s-a administrat placebo.

În cadrul studiului ALIVE, la 347 pacienți – cu fibrilație ventriculară refractară la 3 sau mai multe șocuri cu defibrilatorul, epinefrină sau alte șocuri cu defibrilatorul, sau cu fibrilație ventriculară recurentă după defibrilarea inițială reușită – le-a fost administrată amiodaronă (5 mg/kg) sau lidocaină (1,5 mg/kg). Amiodarona a crescut semnificativ șansele de resuscitare și internare: 22,8% din grupul la care s-a administrat amiodaronă (41 din 180 pacienți) față de 12% din grupul la care s-a administrat lidocaină (20 din 167 pacienți), $p = 0,009$. După ajustarea altor factori care afectează supraviețuirea, raportul ajustat referitor la supraviețuirea până la internare a fost de 2,49 (95% interval de încredere, 1,28 până la 4,85, $p = 0,007$) în grupul la care s-a administrat amiodaronă, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Procentul de pacienți care au experimentat stop cardiac după administrarea medicației inițiale a studiului, după defibrilare, a fost semnificativ mai mare în grupul la care s-a administrat lidocaină (28,9%) față de grupul la care s-a administrat amiodaronă (18,4%), $p = 0,04$.

Copii și adolescenți:

Nu s-a efectuat niciun studiu controlat la copii și adolescenți.

În studiile publicate, siguranța amiodaronei a fost evaluată la 1118 pacienți copii și adolescenți cu diverse aritmii. Următoarele doze au fost folosite în cadrul studiilor clinice la copii și adolescenți.

Administrare orală

- Doză de încărcare: de la 10 până la 20 mg/kg/zi timp de 7 până la 10 zile (sau 500 mg/m²/zi dacă se exprimă pe metru pătrat),
- Doză de întreținere: trebuie utilizată doza minimă efectivă; conform răspunsului individual, poate varia de la 5 la 10 mg/kg/zi (sau 250 mg/m²/zi dacă se exprimă pe metru pătrat).

Administrare intravenoasă

- Doză de încărcare: 5 mg/kg greutate corporală pe o perioadă de la 20 de minute la 2 ore,
- Doză de întreținere: de la 10 la 15 mg/kg/zi pe o perioadă de la câteva ore la câteva zile.

Dacă este necesar, tratamentul pe care orală poate fi inițiat concomitent la doza de încărcare obișnuită.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Amiodarona are o rată de eliminare lentă și afinitate semnificativă pentru țesut. Absorbția clorhidratului de amiodaronă din tractul gastrointestinal după administrarea orală este de 50%. După o singură doză, concentrațiile plasmatice se vor atinge în 3-7 ore. Este necesară acumularea amiodaronei

în țesutul miocardic pentru a atinge eficiența terapeutică. În funcție de doza de saturare, efectele terapeutice pot fi preconizate în termen de la câteva zile până la două săptămâni.

Administrare intravenoasă

După administrare intravenoasă, efectul maxim este atins după 15 minute. După aceasta, există o distribuție în țesut și o scădere rapidă a concentrației plasmatice în termen de 4 ore.

Pentru a obține saturarea țesutului, tratamentul trebuie continuat intravenos sau oral. În timpul saturării, amiodarona este acumulată în special în țesutul adipos iar starea de echilibru se atinge într-o perioadă de la o lună până la câteva luni.

Datorită acestor caracteristici, doza de saturare recomandată trebuie administrată pentru a atinge saturarea rapidă a țesutului, ceea ce este o condiție esențială pentru eficiența terapeutică.

Clorhidratul de amiodaronă are timp lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare, care variază de la individ la individ, între 20 și 100 de zile.

Calea principală de eliminare este pe cale hepatică și pe cale biliară. 10% din substanță este eliminată pe cale renală.

Datorită eliminării renale reduse, doza obișnuită poate fi administrată pacienților cu insuficiență renală.

După întrerupere, amiodarona este excretată pe parcursul mai multor luni.

Copii și adolescenți:

Nu s-a efectuat niciun studiu controlat la copii și adolescenți. Din datele publicate limitate disponibile cu privire la pacienții copii și adolescenți, nu există diferențe observate în comparație cu adulții.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate cronică, amiodarona a determinat leziuni pulmonare (fibroză, fosfolipidoză; la hamsteri, șobolani și câini). Se pare că toxicitatea pulmonară este rezultatul formării radicalilor și perturbării producției de energie celulară. În plus, amiodarona a provocat leziuni hepatice la șobolani. În ceea ce privește aspectele de genotoxicitate, au fost efectuate testul in vitro Ames și testul in vivo pe micronucleii măduvei osoase la șoareci. Ambele studii au generat rezultate negative.

În cadrul unui studiu de carcinogenicitate pe șobolani, pe o perioadă de 2 ani, amiodarona a provocat creșterea tumorilor tiroidiene foliculare (adenoame și/sau carcinoame) la ambele sexe la expuneri clinice relevante. Din moment ce descoperirile privind mutagenicitatea au fost negative, se propune un mecanism epigenic, mai degrabă decât genotoxic pentru acest tip de inducție tumorală. La șoareci nu s-au observat carcinoame, dar s-a observat hiperplazie foliculară tiroidiană dependentă de doză. Aceste efecte asupra tiroidei la șobolani și șoareci sunt cauzate cel mai probabil de efectele amiodaronei asupra sintezei și/sau eliberării hormonilor glandei. Relevanța acestor descoperiri la om este redusă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 80

Alcool benzilic

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Clorhidratul de amiodaronă este incompatibil cu soluția salină și poate fi administrat numai într-o soluție de glucoză de 5% soluție.

În prezența amiodaronei, utilizarea echipamentelor de administrare care conțin agenți de emoliere cum este DEHP (ftalat de di-2-etilhexil) poate cauza infiltrarea DEHP în soluție. Pentru a reduce la minim expunerea pacientului la DEHP, soluțiile de amiodaronă diluată pentru perfuzie trebuie administrate

prin seturi care nu conțin DEHP, cum sunt seturi din poliolefină (PE, Pp) sau sticlă. Este interzisă adăugarea de alți agenți în perfuziile cu amiodaronă.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Fiole nedeschise: 2 ani

Soluții prepare:

Stabilitatea chimică și fizică la utilizare a fost demonstrată pentru 24 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se păstra la frigider sau congelator.

A se ține fiolele în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține fiole din sticlă tip I, transparentă, de capacitate 5 ml, conținând 3 ml concentrat steril.

Marimea ambalajului:

Cutie cu 5, 10 fiole

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, concentratul steril trebuie inspectat vizual pentru a identifica limpezimea, particule vizibile și integritatea recipientului. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și dacă recipientul este nedeteriorat și intact.

Înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă, Amiodaronă Hameln 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă / perfuzabilă trebuie diluat în conformitate cu instrucțiunile care însoțesc glucoză 5%. O fiolă de Amiodaronă Hameln 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă / perfuzabilă, diluată conform recomandărilor în 250 ml de glucoză de 5% are ca rezultat o concentrație de 0,6 mg/ml de clorhidrat de amiodaronă.

Se administrează 5 mg/kg greutate corporală în 250 ml de soluție de glucoză 5% pe o perioadă între 20 de minute până la 2 ore.

În ceea ce privește stabilitatea soluției, nu se utilizează concentrații sub 300 mg pe 500 ml și nu se adaugă alte medicamente la lichidul de perfuzie (vezi secțiunea 4.2).

Pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1, 31787 Hameln

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10587/2018/01

10587/2018/02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2020