

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cordarone 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 200 mg clorhidrat de amiodaronă.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 71 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Comprimatele sunt albe sau slab crem, rotunde, cu linie mediană de diviziune și au inscripționat pe o față un simbol “în formă de inimă” și numărul “200”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenția recurențelor în:

- tahicardie ventriculară cu risc potențial letal: tratamentul trebuie inițiat în spital, sub monitorizare;
- tahicardie ventriculară simptomatică și invalidantă;
- tahicardie supraventriculară diagnosticată, atunci când se stabilește că terapia este necesară, în caz de rezistență sau contraindicație la alte tratamente;
- fibrilație ventriculară.

Tratamentul tahicardiei supraventriculare diagnosticate: reducerea frecvenței ventriculare în cazul fibrilației atriale sau a flutter-ului atrial.

Amiodarona poate fi utilizată la pacienții cu boală coronariană și/sau disfuncții ale ventriculului stâng (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doză de încărcare

În mod obișnuit, se administrează 600 mg clorhidrat de amiodaronă (3 comprimate Cordarone) pe zi, timp de 8-10 zile.

În unele cazuri, poate fi necesară o doză de încărcare mai mare, de până la 800-1000 mg clorhidrat de amiodaronă (4-5 comprimate Cordarone pe zi), dar numai pentru perioade scurte de timp și sub monitorizare electrocardiografică.

Doză de întreținere

Trebuie utilizată doza minimă eficientă, care variază în funcție de răspunsul individual, de la ½ comprimat Cordarone pe zi (1 comprimat Cordarone la 2 zile, echivalent a 100 mg clorhidrat de amiodaronă pe zi) la 400 mg clorhidrat de amiodaronă pe zi (2 comprimate Cordarone pe zi).

Vârstnici

Ca în cazul tuturor pacienților, trebuie utilizată doza minimă eficientă. Deși nu există dovezi că dozele necesare pentru vârstnici sunt diferite, aceștia pot fi mai predispuși la bradicardie și tulburări de conducere cardiacă la administrarea unei doze prea mari.

Trebuie acordată o atenție deosebită monitorizării funcției tiroidiene (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea amiodaronei la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 5.1 și 5.2.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la iod, substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bradycardie sinusală și bloc sinoatrial fără pace-maker;

Boala nodului sinusal, fără pace-maker (risc de stop sinusal);

Blocuri atrio-ventriculare de grad înalt, fără pace-maker;

Disfuncție tiroidiană;

Sarcină, cu excepția situațiilor excepționale (vezi pct. 4.6);

Alăptare (vezi pct. 4.6);

În asociere cu anumite medicamente care pot determina torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Tulburări cardiace (vezi pct. 4.8)

Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată o electrocardiogramă.

Acțiunea farmacologică a amiodaronei determină modificări ale ECG (modificări „cordaronice”), cum sunt prelungirea intervalului QT (legată de prelungirea repolarizării), cu posibila apariție a undei U.

Acesta este un semn al instalării efectului terapeutic și nu reflectă toxicitate.

La vârstnici, frecvența cardiacă poate scădea semnificativ.

Tratamentul cu amiodaronă trebuie întrerupt în cazul apariției blocului A-V de grad 2 sau 3, blocului sino-atrial sau a blocului bifascicular. În cazul apariției blocului A-V de grad 1, monitorizarea trebuie intensificată.

Au fost raportate apariția unor tulburări de ritm noi sau agravarea unei tulburări de ritm preexistente și tratate (vezi pct. 4.8). În unele cazuri aceste tulburări au fost letale. Este important dar dificil de diferențiat lipsa eficacității medicamentului față de un efect proaritmie, fie că este sau nu asociat cu agravarea afecțiunii cardiace. Efectul proaritmie al amiodaronei este mai rar raportat decât în cazul altor antiaritmice și apare, în general, în cazul factorilor de prelungire a intervalului QT, cum sunt interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5) și/sau tulburările electrolitice (vezi pct. 4.8). Chiar dacă prelungește intervalul QT, amiodarona prezintă o activitate torsadogenică scăzută.

Bradycardie severă și bloc la nivel cardiac

Au fost observate cazuri cu risc vital de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează cu amiodarona administrată concomitent. În general, bradicardia a apărut în decurs de câteva ore până la câteva zile, dar cazuri cu o durată mai

mare până la debut au fost observate mai ales până la 2 săptămâni după începerea tratamentului pentru VHC.

Amiodarona trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează medicamente care conțin sofosbuvir numai atunci când alte tratamente alternative cu medicamente antiaritmice nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

Dacă se consideră că este necesară utilizarea concomitentă a amiodaronei, se recomandă ca pacienții să fie supuși unei monitorizări cardiace în condiții de spitalizare în primele 48 ore de administrare concomitentă, după care monitorizarea în ambulatoriu sau automonitorizarea frecvenței cardiace trebuie să aibă loc zilnic, cel puțin în primele 2 săptămâni de tratament.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, monitorizarea cardiacă specificată mai sus trebuie efectuată și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu medicamente care conțin sofosbuvir.

Toți pacienții tratați concomitent cu sau cărora li s-a administrat recent amiodaronă în asociere cu medicamente care conțin sofosbuvir trebuie avertizați cu privire la simptomele asociate bradicardiei și blocului la nivel cardiac și trebuie îndrumați să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care manifestă astfel de simptome.

Disfuncție primară a grefei (DPG) după transplant cardiac

Studiile retrospective au demonstrat că amiodarona utilizată în soluția de transplant, înainte de transplantul inimii, a fost asociată cu un risc crescut de disfuncție primară a grefei (DPG).

DPG este o complicație care pune în pericol viața persoanei cu transplant de inimă și care apare ca și disfuncție stângă, dreaptă sau biventriculară, în primele 24 de ore de la operația de transplant pentru care nu există o cauză secundară identificabilă (vezi pct. 4.8). DPG severă poate fi ireversibilă.

Pentru pacienții care sunt pe lista de așteptare a transplantului de inimă, trebuie să fie luată în considerare utilizarea unui medicament antiaritmice alternativ cât mai devreme posibil înainte de transplant.

Hipertiroidie (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8)

În timpul tratamentului cu amiodaronă sau chiar la câteva luni după întrerupere, poate să apară hipertiroidie. Manifestările clinice, de obicei ușoare, cum sunt scădere ponderală, instalarea aritmiei, angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă, trebuie să alerteze medicul. Diagnosticul este confirmat de scăderea semnificativă a concentrației TSH seric, determinat prin metode ultrasensibile (TSHus). În acest caz, administrarea amiodaronei trebuie oprită. Recuperarea durează, de obicei, câteva luni după întreruperea tratamentului; ameliorarea clinică precede normalizarea testelor funcției tiroidiene. Cazurile grave, însoțite de manifestarea clinică a tireotoxicozei, care pot fi uneori letale, necesită tratament medical de urgență. Tratamentul trebuie ajustat în mod individual: medicamente antitiroidiene (care nu sunt întotdeauna eficiente), corticosteroizi, beta-blocante.

Tulburări neuromusculare (vezi pct. 4.8)

Amiodarona poate provoca neuropatii periferice senzoriale, motorii sau mixte și/sau miopatii. Recuperarea are loc, de obicei, în câteva luni de la întreruperea amiodaronei, dar uneori poate fi incompletă.

Tulburări oculare (vezi pct. 4.8)

În caz de vedere neclară sau de reducere a acuității vizuale, trebuie efectuat prompt un examen oftalmologic complet, inclusiv un examen al fundului de ochi. Apariția neuropatiei și/sau a nevritei optice impune oprirea administrării amiodaronei, din cauza riscului potențial de evoluție spre cecitate.

Tulburări pulmonare (vezi pct. 4.8)

Apariția dispneei sau a tusei neproductive, izolată sau asociată cu deteriorarea stării generale, trebuie considerată un semn de toxicitate pulmonară, cum este pneumonita interstițială. Trebuie efectuată o radiografie toracică atunci când se suspectează acest diagnostic, la pacienții care dezvoltă dispnee de

efort izolată sau asociată cu deteriorarea stării generale de sănătate (fatigabilitate, scădere în greutate, febră).

Tratamentul cu amiodaronă trebuie reevaluat, având în vedere că pneumonita interstițială este, în general, reversibilă după întreruperea promptă a amiodaronei (semnele clinice se remit, de obicei, după 3-4 săptămâni, fiind urmate de ameliorarea lentă, pe parcursul a câteva luni, a funcției pulmonare, observată și radiologic) și trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi.

Au fost observate cazuri foarte rare de complicații respiratorii severe, uneori letale, de obicei în perioada imediat următoare unei intervenții chirurgicale (sindrom de detresă respiratorie acută la adult); ar putea fi implicată o posibilă interacțiune cu concentrații crescute de oxigen (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Tulburări hepatice (vezi pct. 4.8)

Este recomandată monitorizarea atentă a funcției hepatice (valoarea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor) la începerea tratamentului și apoi periodic în timpul tratamentului cu amiodaronă. Tulburările hepatice acute (inclusiv insuficiență hepatocelulară severă sau insuficiență hepatică, uneori letală) și cronice pot să apară după administrarea amiodaronei, indiferent de calea de administrare. După administrarea intravenoasă, aceste tulburări pot să apară în primele 24 de ore. Ca urmare, doza de amiodaronă trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care creșterea valorilor transaminazelor depășește de trei ori limitele valorilor normale.

Semnele clinice și biologice ale tulburărilor hepatice cronice provocate de amiodarona administrată pe cale orală pot fi minime (hepatomegalie, valori ale transaminazelor crescute până la de 5 ori limita superioară a valorilor normale) și reversibile după întreruperea tratamentului; cu toate acestea, s-au raportat și cazuri letale.

Reacții buloase cutanate severe

Au fost raportate reacții cutanate care pun viața în pericol sau chiar letale: sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct. 4.8). Dacă apar simptome sau semne ale SSJ și NET (de exemplu erupție cutanată evolutivă, adesea manifestată prin apariția de vezicule sau leziuni ale mucoaselor), tratamentul cu amiodaronă trebuie întrerupt imediat.

Sindrom lupus-like

Au fost raportate cazuri izolate de sindrom lupus-like, la pacienții tratați cu amiodaronă.

Interacțiuni medicamentoase (vezi pct. 4.5)

Administrarea concomitentă a amiodaronei cu următoarele medicamente nu este recomandată: beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu cu efect bradicardizant (verapamil, diltiazem), laxative stimulante care pot determina hipokaliemie.

Precauții speciale

Deoarece reacțiile adverse (vezi pct. 4.8) sunt, în general, dependente de doză, trebuie administrată doza minimă eficientă de întreținere.

Pacienții trebuie atenționați să evite expunerea la soare și să utilizeze măsuri de protecție în timpul tratamentului cu amiodaronă (vezi pct. 4.8).

Monitorizare (vezi pct. 4.3 și 4.8)

Înainte de începerea tratamentului cu amiodaronă, se recomandă efectuarea unei electrocardiografe și determinarea potasemiei. Hipokaliemia poate favoriza apariția efectelor proaritmice și, de aceea, trebuie corectată înaintea inițierii tratamentului cu amiodaronă. În timpul tratamentului, se recomandă urmărirea valorilor concentrației transaminazelor (vezi pct. 4.3) și examen ECG.

Mai mult, deoarece amiodarona poate induce hipotiroidie sau hipertiroidie, în special la pacienții cu tulburări tiroidiene în antecedente, se recomandă urmărirea clinică și biologică (determinarea TSHus) înainte de începerea tratamentului cu amiodaronă. Această monitorizare trebuie continuată pe tot

parcursul tratamentului și câteva luni după întreruperea acestuia. Atunci când se suspectează o disfuncție tiroidiană, trebuie determinată concentrația serică de TSHus.

În mod particular, în contextul administrării cronice de medicamente antiaritmice au fost raportate cazuri de creștere a defibrilării ventriculare și/sau a pragului de pacing ale pace-maker-ului sau ale dispozitivului implantabil de defibrilare prin cardioversie, afectând potențial eficacitatea acestora. De aceea, se recomandă o verificare periodică a funcționării dispozitivului înainte și în timpul tratamentului cu amiodaronă.

Anormalități ale hormonilor tiroidieni (vezi pct. 4.8)

Amiodarona conține iod și astfel poate interfera cu captarea iodului marcat radioactiv. Totuși, testele funcției tiroidiene (T3 liber, T4 liber, TSHus) rămân interpretabile. Amiodarona inhibă conversia periferică a tiroxinei (T4) în triiodotironină (T3) și poate determina schimbări biochimice izolate (valorile T4 liber seric și T3 liber seric fiind ușor scăzute sau chiar normale) la pacienții eutiroidieni clinic. În acest caz, nu există motive pentru întreruperea tratamentului cu amiodaronă.

Hipotiroidia trebuie suspectată dacă apar următoarele semne clinice, de obicei de slabă intensitate: creștere în greutate, intoleranță la frig, activitate redusă, bradicardie pronunțată, apatie, somnolență. Diagnosticul poate fi însoțit și confirmat de o creștere evidentă a TSHus seric. Eutiroidia este restabilă, de obicei, într-un interval de 1 până la 3 luni de la întreruperea tratamentului. În situațiile în care viața este pusă în pericol, tratamentul cu amiodaronă poate fi continuat, în asociere cu L-tiroxină. Doza de L-tiroxină este ajustată în funcție de concentrația de TSH.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea amiodaronei la copii și adolescenți nu au fost evaluate prin studii clinice controlate. Prin urmare, administrarea amiodaronei la copii și adolescenți nu este recomandată.

Anestezie

Înainte intervenției chirurgicale, medicul anestezist trebuie informat că pacientul este tratat cu amiodaronă.

Tratamentul cronic cu amiodaronă poate duce la cumulara efectelor, cu creșterea riscului hemodinamic asociat cu anestezia locală sau generală, din cauza reacțiilor adverse. Reacțiile adverse includ, în special, bradicardie, hipotensiune arterială, scăderea debitului cardiac și tulburări de conducere.

În plus, la pacienții tratați cu amiodaronă, au fost observate câteva cazuri de detresă respiratorie acută imediat după intervenții chirurgicale. De aceea, se recomandă ca acești pacienți să fie atent monitorizați în timpul respirației artificiale (vezi pct. 4.8).

Excipienți

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente care pot determina torsada vârfurilor sau prelungirea intervalului QT

Asocieri contraindicate:

Medicamente care pot determina torsada vârfurilor

Această tulburare gravă de ritm cardiac poate fi provocată de anumite medicamente, antiaritmice sau nu. Hipokaliemia este un factor favorizant, ca și bradicardia sau alungirea preexistentă a intervalului QT, congenitală sau dobândită.

Tratamentul asociat cu medicamente care pot determina torsada vârfurilor este contraindicat (vezi pct. 4.3):

- antiaritmice din clasa Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă);
- antiaritmice din clasa III (dofetilidă, ibutilidă, sotalol);
- bepridil;
- alte medicamente non-antiaritmice, cum sunt: vincamină, anumite neuroleptice fenotiazinice (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), anumite neuroleptice benzamidice (amisulpridă, sulpiridă, tiapridă, veralipridă), unele neuroleptice butirofenonice (droperidol, haloperidol), alte neuroleptice (pimozidă, sultopridă), cisapridă, difemanil, eritromicină administrată intravenos, pentamidină (administrată parenteral), mizolastină, moxifloxacină, spiramicină administrată intravenos, deoarece există un risc crescut de torsada vârfurilor, cu potențial letal.

Medicamente care pot determina prelungirea intervalului QT

Tratamentul asociat cu medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a riscurilor potențiale și a beneficiilor pentru fiecare pacient, deoarece riscul de apariție a torsadei vârfurilor poate crește, iar pacienții trebuie monitorizați pentru prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4).

Fluorochinolone: Trebuie evitată administrarea fluorochinolonei la pacienții tratați cu amiodaronă.

Asocieri nerecomandate:

Halofantrină, pentamidină, lumefantrină

Risc crescut de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor. Dacă este posibil, se va întrerupe administrarea medicamentului care determină torsada vârfurilor. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie să se efectueze anterior un control al intervalului QT și monitorizare electrocardiografică.

Medicamente cu efect bradicardizant sau care determină tulburări de conducere și de automatism cardiac

Tratamentul asociat cu aceste medicamente nu este recomandat:

Beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu cu efect bradicardizant (verapamil și diltiazem deoarece pot să apară tulburări de conducere și de automatism cardiac (bradicardie excesivă).

Asocieri care trebuie avute în vedere:

- clonidină, guanfacină, meflochină, anticolinesterazice (donepezil, galantamină, rivastigmină, tacrin, ambenoniu, piridostigmină, neostigmină), pilocarpină.
Risc de bradicardie excesivă (efecte aditive).

Medicamente care pot determina hipokaliemie

Risc crescut de aritmii ventriculare, în special torsada vârfurilor (hipokaliemia este un factor favorizant).

Tratamentul asociat cu următoarele medicamente nu este recomandat:

- laxative stimulante deoarece pot determina hipokaliemie, crescând astfel riscul apariției torsadei vârfurilor; trebuie utilizate alte tipuri de laxative.

Este necesară prudență la utilizarea următoarelor medicamente în asociere cu Cordarone:

- diuretice care determină pierdere de potasiu (în monoterapie sau în asociere),
- amfotericină B (pe cale intravenoasă),
- corticosteroizi sistemici (gluco-, mineralo-), tetracosactid.

Este necesar să se prevină apariția hipokaliemiei și să fie corectată; intervalul QT trebuie urmărit; în caz de torsada vârfurilor, nu trebuie administrate medicamente antiaritmice (se inițiază pacing ventricular și se poate utiliza magneziu i.v.).

Sunt necesare monitorizare clinică, biologică și electrocardiografică.

Anestezie generală (vezi pct. 4.4 și 4.8):

Au fost raportate complicații potențial severe la pacienții supuși anesteziei generale: bradicardie (care nu răspunde la atropină), hipotensiune arterială, tulburări de conducere, debit cardiac scăzut.

Au fost observate, de obicei în perioada imediat următoare intervenției chirurgicale, cazuri foarte rare de complicații respiratorii severe (sindrom de detresă respiratorie acută la adult), uneori letale. Este posibil ca aceste tulburări să fie determinate de o interacțiune cu concentrații crescute de oxigen.

Efectul Cordarone asupra altor medicamente

Amiodarona și/sau metabolitul său dezetilat, inhibă CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 și glicoproteina P și poate crește expunerea la substraturile acestora.

Din cauza timpului de înjumătățire crescut al amiodaronei, interacțiunile se pot observa câteva luni după întreruperea tratamentului cu amiodaronă.

• Substraturi ale glicoproteinei P (gp-P)

Amiodarona este un inhibitor al gp-P. Administrarea asociată cu substraturi ale gp-P este de așteptat să determine o creștere a expunerii la acestea.

- *Digitalice*

Pot apărea tulburări ale automatismului (bradicardie excesivă) și tulburări de conducere atrioventriculară (acțiune sinergică); în plus, este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei din cauza scăderii clearance-ului acesteia.

Sunt necesare monitorizarea clinică, electrocardiografică și determinarea digoxinemiei. Pacienții trebuie supravegheați pentru semnele clinice de toxicitate digitalică. Dacă este necesar, se ajustează dozele de digoxină.

- *Dabigatran*

Este necesară prudență la administrarea amiodaronei în asociere cu dabigatran, din cauza riscului de hemoragie. Poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran conform informațiilor de prescriere ale acestuia.

• Substraturi ale CYP 2C9

Amiodarona crește concentrația plasmatică a substraturilor CYP 2C9 cum sunt warfarina sau fenitoina prin inhibarea citocromului P450 2C9.

- *Warfarina*

Asocierea warfarinei cu amiodarona poate exacerba efectul anticoagulantului oral, crescând astfel riscul hemoragic.

Sunt necesare controlul mai frecvent al protrombinemiei și monitorizarea INR. În timpul tratamentului cu amiodaronă cât și după întreruperea acestuia, este necesară ajustarea dozelor de anticoagulate orale.

- *Fenitoină*

Asocierea fenitoinii cu amiodarona poate duce la supradozaj cu fenitoină (prin scăderea metabolizării hepatice a fenitoinii), manifestându-se prin semne neurologice.

Trebuie realizată supravegherea clinică și scăderea dozelor de fenitoină imediat ce apar semne clinice de supradozaj; trebuie determinate concentrațiile plasmatice ale fenitoinii.

• Substraturi ale CYP2D6

- *Flecainidă*

Amiodarona crește concentrația plasmatică a flecainidei prin inhibarea citocromului CYP 2D6. Prin urmare, doza de flecainidă trebuie ajustată.

• Substraturi ale CYP P450 3A4

Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește dacă sunt administrate în asociere cu amiodarona, care este un inhibitor al CYP 3A4, ceea ce poate duce la creșterea toxicității lor:

- *Ciclosporină*: concentrație plasmatică mai mare în asociere cu amiodarona. Dozele trebuie ajustate.
- *Fentanil*: în asociere cu amiodarona, efectul farmacologic al fentanilului este crescut, cu mărirea riscului de toxicitate.
- *Statine*: crește riscul de toxicitate musculară (de exemplu rabdomioliză) prin administrarea asociată de amiodaronă și statine metabolizate prin intermediul CYP 3A4, cum sunt simvastatin, atorvastatin și lovastatin. Se recomandă asocierea unor statine care nu sunt metabolizate de CYP 3A4, atunci când se administrează cu amiodaronă.
- *Lidocaină*: Risc de creștere a concentrațiilor plasmaticice ale lidocainei, din cauza scăderii metabolizării hepatice de către amiodaronă, cu posibile reacții adverse neurologice și cardiace. Sunt necesare monitorizare clinică și efectuarea periodică a ECG, eventual controlul concentrațiilor plasmaticice ale lidocainei. Dacă este necesar, dozele de lidocaină se vor ajusta în timpul tratamentului cu amiodaronă și după întreruperea acestuia.
- *Alte medicamente metabolizate de CYP 3A4*: tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamină, ergotamină, colchicină.

Efectul altor medicamente asupra Cordarone

Inhibitorii CYP3A4 și CYP2C8 pot inhiba metabolizarea amiodaronei și pot crește expunerea la aceasta.

Este recomandat să se evite inhibitorii CYP3A4 (de exemplu sucul de grapefruit și anumite medicamente) în timpul tratamentului cu amiodaronă.

- *Orlistat*
Risc de scădere a concentrațiilor plasmaticice ale amiodaronei și ale metabolitului activ.
Sunt necesare monitorizare clinică și, eventual, efectuarea periodică a ECG.

Alte interacțiuni medicamentoase cu Cordarone (vezi pct. 4.4)

Administrarea concomitentă a amiodaronei cu o schemă terapeutică ce conține sofosbuvir poate determina bradicardie simptomatică gravă.

Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea cardiacă (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Având în vedere efectele sale asupra glandei tiroide a fătului, amiodarona este contraindicată în timpul sarcinii, cu excepția situațiilor în care beneficiul terapeutic pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Amiodarona și metabolitul său, ca și iodul, se excretă în laptele uman în concentrații mai mari decât concentrațiile plasmaticice la mamă. Din cauza riscului de hipotiroidism la sugar, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu amiodaronă.

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

Conform datelor de siguranță pentru amiodaronă, nu s-a evidențiat afectarea de către amiodaronă a capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare

($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: anemie hemolitică, anemie aplastică, trombocitopenie.

Cu frecvență necunoscută: neutropenie, agranulocitoză

Tulburări cardiace

Frecvente:

bradicardie, în general moderată și dependentă de doză

Mai puțin frecvente:

instalarea sau agravarea aritmiei, urmată uneori de stop cardiac (vezi pct. 4.4 și 4.5)

tulburări de conducere (bloc sinoatrial, bloc atrio-ventricular de diferite grade) (vezi pct. 4.4)

Foarte rare:

bradicardie marcată sau stop sinusal, la pacienții cu disfuncție de nod sinusal și/sau la vârstnici

Cu frecvență necunoscută:

torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tulburări endocrine

Frecvente:

hipotiroidie

hipertiroidie, uneori letală

Semne și simptome ale disfuncției tiroidiene:

În absența oricărei manifestări de disfuncție tiroidiană, modificările biochimice “disociate” (creșterea T4, cu păstrarea unor valori normale sau ușor scăzute pentru T3) nu justifică întreruperea tratamentului.

- *hipotiroidia* se manifestă în forma clasică prin: creștere în greutate, intoleranță la frig, activitate redusă, bradicardie pronunțată, apatie, somnolență; diagnosticul este susținut de creșterea evidentă a TSH. Întreruperea tratamentului determină revenirea progresivă la eutiroidie, într-un interval de 1 până la 3 luni; această întrerupere nu este obligatorie: dacă indicația o justifică, tratamentul cu amiodaronă poate fi continuat, în asociere cu terapie hormonală de substituție cu L-tiroxină. Doza de L-tiroxină se ajustează în funcție de TSH.

- *hipertiroidia* este mai greu de diagnosticat: simptomatologia fiind minimă și uneori atipică (scădere ponderală, instalarea aritmiei, angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă); forme psihiatrice la vârstnici și chiar tireotxicoză.

Diagnosticul este susținut de o scădere evidentă a concentrațiilor de TSHus. În acest caz, întreruperea tratamentului cu amiodaronă este obligatorie; de obicei, întreruperea tratamentului este suficientă pentru a declanșa vindecarea clinică, în 3 - 4 săptămâni. Cazurile severe, care pot avea evoluție letală, necesită administrarea urgentă a tratamentului adecvat.

Dacă tireotxicoza este severă, determinată de hipertiroidie sau prin afectarea miocardului, eficacitatea inconstantă a antitirodienelor de sinteză face necesară corticoterapia susținută (1 mg/kg) și suficient de prelungită (3 luni). Cazuri de hipertiroidie au fost raportate pe parcursul câtorva luni de la întreruperea tratamentului cu amiodaronă.

Foarte rare:

sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) (sindrom Schwartz-Bartter).

Tulburări oculare

Foarte frecvente:

microdepozitele corneene, prezente aproape în mod constant la adult, rămân, de obicei, localizate la aria sub-pupilară. Acestea pot fi asociate cu perceperea de halouri colorate în lumină orbitoare sau cu senzația de vedere încețoșată. Microdepozitele corneene sunt constituite din depozite de complexe lipidice și sunt reversibile la întreruperea tratamentului.

Foarte rare:

neuropatie/nevrită optică, cu vedere neclară și scăderea acuității vizuale și edem papilar la nivelul fundului de ochi (vezi pct. 4.4). Evoluția poate fi către scăderea acuității vizuale, mai mult sau mai puțin severă, până la cecitate.

Tulburări gastro-intestinale

<i>Foarte frecvente:</i>	tulburări gastro-intestinale benigne (greață, vărsături, disgeuzie), care apar, de obicei, la dozele de atac și dispar cu scăderea dozei.
<i>Frecvente:</i>	constipație
<i>Mai puțin frecvente:</i>	xerostomie
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	pancreatită (acută)

Tulburări hepatobiliare

<i>Foarte frecvente:</i>	creșteri izolate ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, de obicei moderate (de 1,5 - 3 ori valorile normale) la începutul tratamentului, care revin la normal după reducerea dozei sau chiar spontan.
<i>Frecvente:</i>	afecțiuni hepatice acute, cu valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și/sau icter, inclusiv insuficiență hepatică, uneori cu evoluție letală.
<i>Foarte rare:</i>	afectare hepatică cronică cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și/sau icter, inclusiv insuficiență hepatică, uneori letală. Aspectul histologic este de hepatită pseudoalcoolică sau de ciroză. Tabloul clinic și biologic discret (hepatomegalie inconstantă, creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor de 1,5 - 5 ori valorile normale) justifică monitorizarea periodică a funcției hepatice. Diagnosticul de afecțiune hepatică cronică trebuie luat în considerare în cazul creșterii concentrației plasmatice a transaminazelor, chiar și moderate, care apare după mai mult de 6 luni de tratament. În general, manifestările clinice și biologice se remit la întreruperea tratamentului.

Tulburări ale sistemului imunitar

<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	edem angioneurotic (edem Quincke). reacție anafilactică/anafilactoidă, șoc anafilactic
----------------------------------	---

Investigații diagnostice

<i>Foarte rare:</i>	creșterea creatininemiei.
---------------------	---------------------------

Tulburări metabolice și de nutriție

<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	scădere a poftei de mâncare
----------------------------------	-----------------------------

Tulburări ale sistemului nervos

<i>Frecvente:</i>	tremor sau alte simptome extrapiramidale, tulburări de somn, inclusiv coșmaruri
<i>Mai puțin frecvente:</i>	miopatii și/sau neuropatii periferice senzitive, motorii sau mixte, pot să apară la numai câteva luni de tratament, dar uneori survin după mai mulți ani de tratament. În general, sunt reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Totuși, recuperarea poate fi incompletă, foarte lentă și poate să nu se manifeste decât după câteva luni de la întreruperea tratamentului.
<i>Foarte rare:</i>	ataxie cerebeloasă, hipertensiune intracraniană benignă (pseudotumor cerebri), cefalee: apariția cefaleei izolate impune căutarea unei alte patologii asociate.
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	parkinsonism, parosmie

Tulburări psihice

<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	stare confuzională, delir (inclusiv confuzie), halucinații
----------------------------------	--

Tulburări ale aparatului genital și sânului

<i>Foarte rare:</i>	epididimită, impotență.
---------------------	-------------------------

Cu frecvență necunoscută: scăderea libidoului

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: toxicitate pulmonară: pneumonită interstițială sau alveolară difuză și bronșiolită obliterantă cu pneumonie pe cale de organizare (BOOP), uneori cu evoluție letală. La pacienții care dezvoltă dispnee de efort sau tuse uscată, izolată sau asociată cu afectarea stării generale (oboseală, scădere ponderală, febră mică), este obligatoriu să se efectueze o radiografie toracică și, la nevoie, să se întrerupă tratamentul. Aceste pneumopatii pot evolua către fibroză pulmonară. Întreruperea precoce a tratamentului cu amiodaronă, asociată sau nu cu corticoterapie, determină regresia tulburărilor. Semnele clinice dispar de obicei în 3 sau 4 săptămâni; ameliorarea radiologică și funcțională este mai lentă (câteva luni).

Foarte rare: Au fost raportate câteva cazuri de pleurită asociate, de regulă, cu pneumopatii interstițiale (vezi pct. 4.4).
bronhospasm la pacienții cu insuficiență respiratorie severă, în special la pacienții astmatici,
sindrom de detresă respiratorie acută la adult, uneori letală, în general imediat după intervenții chirurgicale (interacțiune posibilă cu concentrații crescute de oxigen) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Cu frecvență necunoscută: hemoragie pulmonară.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: fotosensibilitate. Pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare (și la radiații UV) în timpul tratamentului.

Frecvente: pigmentări cutanate albastrii sau gri-ardezie, în cazul tratamentului de lungă durată cu doze zilnice mari; după întreruperea tratamentului, aceste pigmentări dispar lent (10-24 luni), eczemă.

Foarte rare: cazuri de eritem pe parcursul radioterapiei, erupții cutanate, în general nespecifice, dermatită exfoliativă, alopecie.

Cu frecvență necunoscută: urticarie, reacții cutanate severe, uneori letale, cum sunt necroliza epidermică toxică (NET), sindromul Stevens-Johnson (SSJ), dermatita buloasă și reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom lupus-like.

Tulburări vasculare

Foarte rare: vasculită.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută: granulom, inclusiv granulom al măduvei osoase.

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Cu frecvență necunoscută: disfuncție primară a grefei post-transplant cardiac (vezi pct. 4.4)

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 la 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

Simptomatologie

Ingestia acută de doze mari de amiodaronă este puțin documentată. Au fost raportate câteva cazuri de bradicardie sinusală, bloc cardiac, aritmii ventriculare, în special torsada vârfulilor, colaps circulator și afectare hepatică.

Abordare terapeutică

Tratamentul este simptomatic. Având în vedere farmacocinetica medicamentului, se recomandă monitorizarea funcției cardiace, pentru o perioadă suficientă de timp.

Amiodarona și metaboliții săi nu se elimină prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: sistem cardiovascular, terapia cordului, antiaritmice clasa III, codul ATC: C01BD01.

Proprietăți antiaritmice:

- prelungirea fazei 3 a potențialului de acțiune a celulelor cardiace, în special ca rezultat al încetinerii curentului de potasiu (clasa III în clasificarea Vaughan-Williams);
- efect bradicardizant, prin scăderea automatismului sinusal. Acest efect nu este antagonizat de atropină;
- antagonizare alfa- și beta-adrenergică necompetitivă;
- încetinirea conducerii sino-atriale, atriale și nodale, mai marcată atunci când ritmul cardiac este mai rapid;
- conducerea intraventriculară nu este modificată;
- prelungirea perioadelor refractare și scăderea excitabilității miocardice la nivel atrial, nodal și ventricular;
- încetinirea conducerii și prelungirea perioadei refractare în căile accesorii atrioventriculare.

Alte proprietăți:

- scăderea consumului de oxigen prin scăderea moderată a rezistenței vasculare periferice și prin scăderea frecvenței cardiace;
- creșterea debitului coronarian prin efect direct asupra musculaturii netede din arterele coronare și menținerea debitului cardiac prin scăderea presiunii și a rezistenței vasculare periferice și absența efectului inotrop negativ.

A fost realizată o metaanaliză a 13 studii clinice prospective, controlate, randomizate, care au inclus 6553 pacienți cu infarct miocardic recent (78%) sau cu insuficiență cardiacă cronică (22%).

Perioada medie de urmărire a fost între 0,4 și 2,5 ani. Doza zilnică de întreținere a fost în medie cuprinsă între 200 și 400 mg clorhidrat de amiodaronă.

Această metaanaliză a arătat o scădere semnificativă a mortalității globale, în favoarea amiodaronei, cu 13% (IC 95% 0,78-0,99; p=0,030) și a mortalității legate de tulburările de ritm, cu 29% (IC 95% 0,59-0,85; p = 0,0003).

Totuși, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență și ținând cont de heterogenitatea studiilor incluse (heterogenitate legată în special de populațiile incluse, durata de urmărire, metodologia utilizată și rezultatele studiilor).

Procentul de întrerupere a tratamentului a fost mai mare în grupul tratat cu amiodaronă (41%) decât în grupul care a primit placebo (27%).

7% dintre pacienții tratați cu amiodaronă au prezentat hipotiroidie, față de 1% în grupul placebo. Hipertiroidia a fost depistată la 1,4% dintre pacienții tratați cu amiodaronă, față de 0,5% în grupul placebo.

Pneumopatie interstițială a apărut la 1,6% dintre pacienții tratați cu amiodaronă, față de 0,5% în grupul placebo.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii controlate la copii și adolescenți.

În cadrul studiilor publicate, siguranța amiodaronei a fost evaluată la 1118 copii și adolescenți cu diferite aritmii. În cadrul studiilor clinice la copii și adolescenți au fost utilizate următoarele doze:

- Doză de încărcare: 10 până la 20 mg/kg și zi, timp de 7 până la 10 zile (sau 500 mg/m² și zi, dacă este exprimată pe metru pătrat).
- Doză de întreținere: trebuie utilizată doza minimă eficientă; în funcție de răspunsul individual, doza poate varia între 5 și 10 mg/kg și zi (sau 250 mg/m² și zi, dacă este exprimată pe metru pătrat).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Molecula de amiodaronă traversează lent membranele și are afinitate mare pentru țesuturi.

Distribuție

Biodisponibilitatea după administrare orală variază individual între 30% și 80% (valoarea medie este de aproximativ 50%). După o administrare unică, concentrația plasmatică maximă se atinge după 3 – 7 ore. Efectele terapeutice se obțin, în medie, după o săptămână (începând de la câteva zile, până la 2 săptămâni).

Metabolizare

Amiodarona este metabolizată în principal prin CYP3A4, și, de asemenea prin CYP2C8. Amiodarona și metabolitul său desetilat, prezintă *in vitro* un potențial de inhibare a CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 și 2C8. Amiodarona și metabolitul său desetilat au, de asemenea, un potențial de inhibare a unor transportori cum sunt gp-P și transportorul de cationi organici (Organic Cation Transporter 2 - OTC2) (un studiu arată o creștere de 1,1% a concentrației de creatinină – un substrat OTC2). Datele *in vivo* indică interacțiunile amiodaronei cu substraturile CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 și gp-P.

Amiodarona are un timp de înjumătățire plasmatică lung, cu o variabilitate inter-individuală mare (de la 20 zile până la 100 zile). În timpul primelor zile de tratament, medicamentul se acumulează în majoritatea țesuturilor, în special în țesutul adipos.

Eliminare

Eliminarea începe după câteva zile, iar concentrațiile plasmatice constante se ating în intervalul de timp cuprins între una și câteva luni, în funcție de individ.

Datorită acestor caracteristici, trebuie utilizate dozele de atac, pentru a obține mai rapid acumularea tisulară necesară pentru apariția efectului terapeutic.

O parte din iod se desface din moleculă și se regăsește în urină sub formă de iodură, în cantitate de 6 mg/24 ore, după o doză zilnică de 200 mg amiodaronă. Restul moleculei, deci și cea mai mare parte a iodului, se elimină prin materiile fecale, după trecerea prin ficat.

Eliminarea renală este neglijabilă, ceea ce permite administrarea dozelor uzuale la pacienții cu insuficiență renală.

După întreruperea tratamentului, eliminarea continuă pe parcursul câtorva luni. Trebuie să se țină seama de persistența unui efect farmacodinamic încă 10 zile, până la o lună, după întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii controlate la copii și adolescenți. În datele limitate publicate, disponibile pentru copii și adolescenți, nu au fost semnalate diferențe, comparativ cu adulții.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu privind carcinogenicitatea cu durata de 2 ani efectuat la șobolani, amiodarona a determinat o creștere a apariției tumorilor foliculare tiroidiene (adenoame și/sau carcinoame) la ambele sexe, în cazul unor expuneri relevante clinic. Deoarece rezultatele privind mutagenicitatea au fost negative, este propus un mecanism epigenetic și nu genotoxic pentru acest tip de inducere tumorală. La șoarece nu s-a observat apariția de carcinoame, dar a fost evidențiată o hiperplazie foliculară tiroidiană dependentă de doză. Aceste efecte asupra tiroidei la șobolani și la șoareci sunt provocate cel mai probabil de efectele amiodaronei asupra sintezei și/sau eliberării hormonilor glandei tiroide. Relevanța acestor rezultate pentru om este considerată scăzută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Povidonă K 90 F
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Romania SRL
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9
Sector 2, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11070/2018/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.