

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amiodaronă LPH 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de amiodaronă 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 36 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate neacoperite biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 9 mm, având gravate pe una din fețe A și 200 separate de o linie mediană.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia și tratamentul aritmiilor ventriculare severe recurente-prevenirea și suprimarea recidivelor aritmiilor ventriculare cu potențial de evoluție letal, cum sunt tahicardia ventriculară instabilă hemodinamic, fibrilația ventriculară.

Profilaxia și tratamentul aritmiilor supraventriculare severe recurente-prevenirea și suprimarea recidivelor aritmiilor supraventriculare refractare la alte antiaritmice, îndeosebi cele asociate cu sindromul Wolff–Parkinson–White (WPW), cum sunt: fibrilația atrială paroxistică, flutterul atrial, tahicardia supraventriculară paroxistică.

Datorită instalării lente a efectului și a posibilității apariției unor reacții adverse grave, amiodarona se recomandă numai dacă alte antiaritmice nu au fost eficiente sau nu au fost tolerate.

Amiodarona poate fi utilizată la pacienții cu boală coronariană și/sau disfuncții ale ventriculului stâng.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul va fi inițiat în spital sau sub directă supraveghere și monitorizare a unui medic specialist. Tratamentul este individualizat.

Posologie

Adulți

Este îndeosebi important să fie utilizată doza minimă eficientă. În toate cazurile, managementul pacientului trebuie evaluat în funcție de răspunsul individual și starea de sănătate. Următoarea schemă terapeutică este în general eficientă.

Stabilizare inițială

Tratamentul trebuie început cu o doză de 200 mg, de trei ori pe zi și poate fi continuat timp de 8-10 zile. Apoi doza trebuie redusă la 200 mg, de două ori pe zi pentru încă o săptămână.

În anumite cazuri doza poate fi mărită până la 800-1000 mg clorhidrat de amiodaronă (4-5 comprimate) pe zi, pe perioade scurte de timp și sub control electrocardiografic.

Doza de atac se administrează, în principiu, până la apariția efectelor clinice sau a semnelor de impregnare tisulară cu amiodaronă și anume modificările cordaronice ECG (vezi pct. 4.8) sau apariția depozitelor corneene.

Întreținere

După perioada de încărcare, doza trebuie redusă la 200 mg pe zi, sau mai puțin dacă doza de întreținere este de 1-2 comprimate pe zi, timp de 5 zile pe săptămână (2 zile pauză, neconsecutiv, pentru a menține un stoc tisular, care să asigure efectul terapeutic fără reacții adverse).

Considerații generale

Doza de încărcare

Este necesară o doză mare pentru a obține rapid nivele adecvate în țesut.

Întreținere

O doză prea mare pe parcursul tratamentului de întreținere, poate determina reacții adverse despre care se crede că sunt legate de nivelele crescute din țesut ale amiodaronei și ale metaboliților săi.

Amiodarona este legată puternic de proteinele plasmatică și are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 50 de zile (limitele raportate 20-100 zile). Rezultă că între ajustările de doze, trebuie lăsat suficient timp pentru a se obține un nou echilibru de distribuție. La pacienții cu aritmii potențial letale, timpul de înjumătățire lung este o măsură de protecție valoroasă deoarece omiterea ocazională de doze nu influențează semnificativ efectul terapeutic global. Este important mai ales, să se utilizeze doza minimă eficientă și ca pacientul să fie monitorizat cu regularitate pentru a detecta caracteristicile clinice ale dozajului în exces de amiodaronă. Tratamentul poate fi apoi ajustat corespunzător.

Reducerea dozei/întrerupere

Odată cu scăderea concentrațiilor din țesut, dispar ușor și reacțiile adverse. După întreruperea medicației, amiodarona reziduală legată de țesut poate proteja pacientul până la o lună. Cu toate acestea, pe parcursul acestei perioade, trebuie avută în vedere probabilitatea recurenței aritmiei.

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, dar nu se poate face o recomandare cu privire la dozaj.

Vârstnici

Similar tuturor pacienților, este important să se utilizeze doza minimă eficientă. Deși nu sunt dovezi că necesarul de doze este diferit la aceasta grupă de pacienți, aceștia pot fi mai susceptibili de bradicardie

și de tulburări de conducere dacă se utilizează o doză prea mare. Trebuie acordată o atenție deosebită monitorizării funcției tiroidiene (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.8).

Mod de administrare

Amiodaronă LPH se administrează pe cale orală.

4.3 Contraindicații

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

Hipersensibilitate la iod.

Boala nodului sinusal cu bradicardie sinusală marcată și bloc sinoatrial fără pacemaker.

Tulburări severe de conducere (bloc atrioventricular de grad mare fără pacemaker, bloc bifascicular sau trifascicular).

Episoade de bradicardie care provoacă sincopă.

Colaps cardiovascular, hipotensiune arterială marcată.

Istoric de tulburări tiroidiene. Înaintea începerii tratamentului, trebuie efectuate la toți pacienții, analize pentru investigarea funcției tiroidiene.

Este contraindicată administrarea concomitentă de Amiodaronă LPH cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5).

Sarcină - cu excepția unor circumstanțe excepționale (vezi pct. 4.6).

Alăptare.

În asociere cu anumite medicamente care pot determina torsada vârfurilor:

- antiaritmice din clasa Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă);
 - antiaritmice din clasa III (sotalol, dofetilidă, ibutilidă);
 - sultopridă (neuroleptic);
 - alte medicamente, cum sunt: bepridil, bretilium, cisapridă, difemanil, eritromicină administrată intravenos, mizolastină, sparfloxacină, vincamină administrată intravenos.
- Trimestrul II și III de sarcină și perioada de alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea amiodaronei se face sub control medical.

Amiodarona poate provoca reacții adverse grave care afectează ochii, inima, plămâni, ficatul, glanda tiroidă, pielea și sistemul nervos periferic (vezi pct. 4.8). Deoarece aceste reacții pot fi întârziate, pacienții în tratament pe termen lung trebuie monitorizați cu atenție. Deoarece reacțiile adverse sunt în mod obișnuit doză-dependente, trebuie utilizată doza minimă eficace.

Afecțiuni cardiace (vezi pct. 4.8)

O doză prea mare poate duce la bradicardie severă și la tulburări de conducere, cu apariția unui ritm idioventricular, mai ales la pacienții vârstnici sau pe parcursul tratamentului cu digitalice. În aceste circumstanțe, tratamentul cu Amiodaronă LPH trebuie întrerupt. Dacă este necesar se poate administra stimulanți beta-adrenergici sau glucagon. Din cauza timpului lung de înjumătățire al amiodaronei, dacă bradicardia este severă și simptomatică trebuie avută în vedere introducerea unui pacemaker.

Administrarea de Amiodaronă LPH pe cale orală nu este contraindicată la pacienții cu insuficiență cardiacă latentă sau manifestă dar trebuie avută precauție deoarece, ocazional, insuficiența cardiacă existentă se poate agrava. În astfel de cazuri, Amiodaronă LPH se poate utiliza concomitent cu alte terapii adecvate.

Acțiunea farmacologică a amiodaronei induce modificări pe ECG: prelungirea intervalului QT (legată de prelungirea repolarizării) cu o posibilă apariție a undelor U și a undelor T deformate; aceste modificări nu reflectă toxicitate.

În cazul vârstnicilor ritmul cardiac poate scădea marcat.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției a unui bloc atrio-ventricular de gradul II sau III, a unui bloc sinoatrial sau a unui bloc bifascicular

Amiodarona are un efect pro-aritmic scăzut. A fost raportată apariția de noi aritmii sau agravarea aritmiilor tratate, uneori cu final fatal. Este important, deși dificil, de a face diferența între lipsa eficacității medicamentului și efectul său pro-aritmic, indiferent dacă această situație este însoțită de deteriorarea activității cardiace. Efectul pro-aritmic apare, în general, în cazul factorilor de prelungire a intervalului QT cum ar fi interacțiunile medicamentoase și/sau tulburările electrolitice (vezi și pct. 4.5 și 4.8). În pofida prelungirii intervalului QT, amiodarona exercită o activitate torsadogenă scăzută.

Înainte de începerea tratamentului cu amiodaronă, este recomandată efectuarea unui EKG și măsurarea nivelului de potasiu. Este recomandată monitorizarea EKG-ului pe parcursul tratamentului.

Amiodarona poate crește pragul de defibrilare și/sau a pacing-ului la pacienții cu cardiovertor implantabil sau cu pace-maker, ceea ce impactează negativ activitatea acestor dispozitive. Sunt necesare teste periodice pentru a verifica funcționarea adecvată a dispozitivului la inițierea sau pe parcursul tratamentului

Bradycardie severă (vezi pct. 4.5)

Au fost observate cazuri severe, care pun viața în pericol, de bradicardie și bloc cardiac, atunci când amiodarona a fost administrată concomitent cu sofosbuvir asociat cu un alt medicament antiviral cu acțiune directă (AAD) pe virusul hepatitic C (VHC), ca de exemplu, daclatasvir, simeprevir sau ledipasvir. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă a amiodaronei cu aceste medicamente.

Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților la inițierea tratamentului cu sofosbuvir asociat cu alte AAD. Pacienții cu risc crescut indentificat de bradiaritmie, trebuie monitorizați în mod continuu pentru cel puțin 48 de ore în mediu spitalicesc adecvat, atunci când se inițiază tratamentul concomitent cu sofosbuvir.

Pacienții care primesc aceste medicamente pentru hepatita C concomitent cu amiodaronă, cu sau fără alte medicamente care scad ritmul cardiac, trebuie avertizați cu privire la simptomele de bradicardie și bloc cardiac și trebuie sfătuiți să solicite de urgență asistență medicală dacă au astfel de simptome.

Tulburări endocrine (vezi pct. 4.8)

Amiodarona poate induce hipotiroidism sau hipertiroidism, în special la pacienții cu istoric de tulburări ale funcției tiroidiene. Trebuie efectuată monitorizare clinică și biologică (inclusiv TSH ultrasensibil (TSHus)) la toți pacienții, înainte începerii tratamentului. Trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului la intervale de 6 luni și pentru câteva luni după întreruperea tratamentului. Acest lucru este în mod special important la vârstnici. La pacienții la care istoricul indică un risc crescut de disfuncție tiroidiană, se recomandă evaluarea cu regularitate. Atunci când se suspectează o disfuncție tiroidiană se recomandă măsurarea nivelului de usTSH.

Datorită conținutului în iod, amiodarona poate interfera cu captarea iodului marcat radioactiv. Cu toate acestea, analizele funcției tiroidiene (T3-liber, T4-liber, usTSH) rămân interpretabile. Amiodarona inhibă conversia periferică a levotirotoxinei (T4) în triiodotironină (T3) și poate determina schimbări biochimice izolate (creșteri ale valorilor T4 liber seric, T3 liber seric fiind ușor scăzut sau chiar normal) la pacienții eutiroidieni clinic. În aceste cazuri, nu există motive pentru întreruperea tratamentului cu amiodaronă dacă nu există dovezi clinice sau biologice (TSHus) suplimentare de boală tiroidiană.

Tulburări tiroidiene

Hipotiroidie

Hipotiroidia trebuie suspectată dacă apar următoarele semne clinice: creștere în greutate, intoleranță la frig, activitate redusă, bradicardie excesivă. Diagnosticul poate fi însoțit și confirmat de creșterea semnificativă a TSHus seric și un răspuns exagerat al TSH-ului la TRH. Nivelele de T₃ și T₄ pot fi scăzute. Eutiroidia este restabilă, de obicei, într-un interval de 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.

Hipertiroidia

Hipertiroidia poate apărea în timpul tratamentului cu amiodaronă sau chiar la câteva luni de la oprirea acestuia. Manifestări medicale precum: scădere în greutate, astenie, neliniște, creșterea frecvenței cardiace, instalarea aritmiei, anginei sau insuficienței cardiace congestive trebuie să alerteze

clinicianul. Diagnosticul este dat de scăderea TSHus seric, nivel crescut de T3 și scăderea răspunsului TSH la TRH. Creșterea nivelului T3 reversibil poate fi de asemenea sugestivă.

În cazul apariției hipertiroidismului, tratamentul trebuie întrerupt. Dispariția semnelor clinice se face de obicei în câteva luni, deși s-au raportat cazuri grave care uneori au condus la deces. Recuperarea clinică precede de obicei normalizarea funcției tiroidiene.

Au fost folosite și cure cu medicamente anti-tiroidiene, pentru tratarea hiperactivității severe a tiroidei; pot fi necesare inițial doze foarte mari. Acestea nu sunt întotdeauna eficiente și necesită asocierea corticoterapiei în doze mai (de exemplu, 1mg/kg corp prednisolon) timp de câteva săptămâni.

Tulburări oculare (vezi pct. 4.8)

Dacă apar vedere încețoșată sau diminuare acuității vizuale, trebuie efectuat imediat un control oftalmologic ce include și fund de ochi. Apariția neuropatiei optice și/sau a nevritei optice impune întreruperea tratamentului cu amiodaronă datorită posibilei progresii a cecității. Cu excepția cazului în care apar vedere încețoșată sau diminuare acuității vizuale, se recomandă examinare oftalmologică anuală.

Tulburări hepato-biliare (vezi pct. 4.8)

Amiodarona poate fi asociată cu o varietate de efecte hepatice, incluzând: ciroză, hepatită, icter și insuficiență hepatică. S-au raportat evenimente fatale, în principal în urma tratamentului de lungă durată, deși au apărut rareori imediat după inițierea tratamentului în special cu amiodaronă administrată pe cale intravenoasă. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice, în special a transaminazelor, înaintea începerii tratamentului și timp la intervale de 6 luni după aceasta. Doza de amiodaronă trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile transaminazelor cresc de 3 ori peste limita normală.

La începerea tratamentului, pot apărea creșteri izolate ale valorilor transaminazelor (de 1,5 ori până la de 3 ori limita normală). Acestea pot reveni la normal după reducerea dozelor sau uneori spontan.

Pot apărea cazuri izolate de tulburări hepatice acute cu valori crescute ale transaminazelor și/sau icter; în aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt.

S-au raportat boli hepatice cronice. Modificarea analizelor, chiar minimă, (creșteri de 1,5 până la de 5 ori limita normală) sau semnele clinice (o posibilă hepatomegalie) pe parcursul tratamentului, ce durează mai mult de 6 luni, pot sugera acest diagnostic. Prin urmare se recomandă monitorizarea regulată a analizelor ce investighează funcția hepatică. Rezultatele anormale ale analizelor clinice și a celor de laborator regresează, în mod obișnuit, la întreruperea tratamentului, dar s-au raportat cazuri letale. Rezultatele histologice pot fi asemănătoare hepatitei pseudo-alcoolice, dar pot fi variabile și pot include ciroza.

Deși nu sunt raportate în literatura de specialitate cazuri de potențare a reacțiilor adverse hepatice de către alcool, pacienții trebuie sfătuiți să tempereze consumul de alcool pe parcursul tratamentului cu amiodaronă.

Tulburări ale sistemului nervos (vezi pct 4.8)

Amiodarona poate induce neuropatie periferică senzorială și/sau miopatie. Ambele afecțiuni pot fi grave, deși recuperarea are loc, de obicei, în câteva luni de la întreruperea amiodaronei, dar uneori poate fi incompletă.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale (vezi pct. 4.8)

Apariția dispneei sau a tusei neproductive, poate fi legată de toxicitatea pulmonară (pneumonie de hipersensibilitate, pneumonie interstițială/alveolară sau fibroză, pleurită, bronșiolită obliterantă cu pneumopatie pe cale de organizare). Simptomele prezentate pot include dispnee (care poate fi gravă și neexplicată de statusul cardiac curent), tuse neproductivă și deteriorare a stării generale de sănătate (fatigabilitate, scădere în greutate, febră). Debutul este de obicei lent dar poate progresa rapid. Deși majoritatea cazurilor au fost raportate în cazul tratamentului pe termen lung, câteva au apărut imediat după începerea tratamentului.

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie evaluați atent din punct de vedere clinic și trebuie luată în considerare efectuarea unei radiografii toracice. Dacă se suspectează toxicitate pulmonară pe parcursul tratamentului, activitățile mai sus menționate trebuie repetate și asociate cu evaluarea funcției pulmonare, incluzând dacă este posibil, măsurarea factorului de transfer. Modificările radioogice inițiale pot fi greu de distins de congestia venoasă pulmonară. Cu sau fără terapie cu corticosteroizi,

toxicitatea pulmonară a fost în general reversibilă, în urma întreruperii precoce a tratamentului cu amiodaronă. Semnele clinice se remit, de obicei, în câteva săptămâni, fiind urmate de ameliorarea lentă a funcției pulmonare, observată și radiologic). Unii pacienți pot evolua nefavorabil în ciuda întreruperii amiodaronei.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat (vezi pct. 4.8)

Pacienții trebuie instruiți să evite expunerea la soare și să folosească măsuri de protecție pe parcursul tratamentului, deoarece pacienții care utilizează amiodaronă devin excesiv de sensibili la lumina solară, reacție care poate persista timp de câteva luni de la întreruperea tratamentului cu amiodaronă. În majoritatea cazurilor, simptomele se limitează la înșepături, arsuri și eritem, pe pielea expusă la soare, dar pot apare și reacții fototoxice grave cu vezicule.

Reacții cutanate buloase grave:

Reacții cutanate care pun viața în pericol sau chiar fatale, sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct 4.8). Dacă apar simptome sau semne de SSJ, NET (de exemplu, erupție cutanată progresivă adesea cu vezicule sau leziuni mucoase), trebuie întrerupt imediat tratamentul cu amiodaronă.

Interacțiuni medicamentoase (vezi pct. 4.5):

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de amiodaronă cu următoarele medicamente: beta-blocanți, inhibitori ai canalelor de calciu care scad ritmul cardiac (verapamil, diltiazem), laxative stimulative care pot determina hipokaliemie.

S-au raportat nivele plasmatiche crescute de flecainidă la administrarea concomitentă cu amiodaronă. Doza de flecainidă trebuie redusă corespunzător, iar pacienții trebuie atent monitorizați.

Tulburări hidro-electrolitice

Trebuie avute în vedere situațiile care pot fi asociate cu hipokaliemie, deoarece acestea pot favoriza apariția efectelor proaritmice. Hipokaliemia trebuie corectată înaintea inițierii tratamentului cu amiodaronă.

Anestezia

Înaintea unei intervenții chirurgicale, medicul anestezist trebuie informat dacă pacientul se află sub tratament cu clorhidrat de amiodaronă (vezi pct. 4.5 și 4.8). Asocierea anesteziilor generale sau locale în timpul tratamentului cronic cu clorhidrat de amiodaronă crește riscul de apariție a reacțiilor adverse hemodinamice (bradicardie, hipotensiune arterială, scăderea debitului cardiac și tulburări de conducere).

Au fost observate câteva cazuri de detresă respiratorie acută, imediat după o intervenție chirurgicală, la pacienți tratați cu clorhidrat de amiodaronă. În consecință este necesară supravegherea atentă în caz de ventilație artificială la acești pacienți.

Amiodaronă LPH conține lactoză. 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

Datorită persistenței îndelungate a amiodaronei în organism, interacțiunile medicamentoase pot fi operante și după oprirea administrării antiaritmice.

Interacțiuni farmacodinamice

- Medicamente care induc *torsada vârfurilor* sau prelungesc intervalul QT

Medicamente care induc torsada vârfurilor

Administrarea concomitentă cu următoarele medicaente care prelungesc intervalul QT este contraindicată (vezi pct 4.) din cauza riscului crescut de torsadă a vârfurilor; de exemplu:

- medicamente antiaritmice clasa Ia, de exemplu, chinidină, procainamidă, disopiramidă
- medicamente antiaritmice clasa III, de exemplu, sotalol, bretilium

- eritromicină administrată pe cale intravenoasă, cotrimoxazol, pentamidină injectabilă
- unele antipsihotice, de exemplu, clorpromazină, tioridazină, flufenazină, pimozidă, haloperidol, amisulpridă și sertindol
- litiu și antidepresive triciclice, de exemplu, doxepină, maprotilină, amitriptilină
- anumite antihistaminice, de exemplu, terfenadină, astemizol, mizolastină
- antimalarice, de exemplu, chinină, meflochină, clorochină, halofantrină
- moxifloxacină.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Administrarea concomitentă a amiodaronei cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT (cum ar fi claritromicina) trebuie bazată pe o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor potențiale pentru fiecare pacient în parte, deoarece riscul de torsadă a vârfurilor poate crește, iar pacienții trebuie monitorizați pentru evidențierea prelungirii intervalului QT.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a amiodaronei cu florochinolone (este contraindicată administrarea concomitentă cu moxifloxacină). La pacienții care au utilizat amiodaronă concomitent cu florochinolone, au fost raportate rar, prelungiri ale intervalului QT cu sau fără torsada vârfurilor (vezi pct. 4.3).

- Medicamente care scad ritmul cardiac sau care determină tulburări de automatism sau de conducere

Nu este recomandat tratamentul concomitent cu următoarele medicamente:

- beta-blocanți sau inhibitori ai canalelor de calciu care scad ritmul cardiac (diltiazem, verapamil); pot apărea potențarea efectelor cronotrope negative și încetinirea conducerii.

- Medicamente care pot induce hipokaliemie

Nu este recomandat tratamentul concomitent cu următoarele medicamente:

- laxative stimulative care pot determina hipokaliemie, astfel crescând riscul de torsadă a vârfurilor; trebuie utilizate alte tipuri de laxative.

Trebuie avută prudență la administrarea concomitentă a următoarelor medicamente care de asemenea, pot determina hipokaliemie și/sau hipomagneziemie, ca de exemplu: diuretice, corticosteroizi administrați pe cale sistemică, tetracosactidă, amfotericină administrată pe cale intravenoasă.

În caz de hipokaliemie, trebuie luate măsuri corective și trebuie monitorizat intervalul QT. În caz de torsadă a vârfurilor, nu trebuie administrate medicamente antiaritmice; poate fi instituit pacing-ul și se poate utiliza magneziu administrat pe cale intravenoasă.

- Anestezie generală

Se recomandă prudență la pacienții cărora li se efectuează anestezie generală sau care primesc terapie cu doză ridicată de oxigen. S-au raportat complicații potențial grave la pacienții în tratament cu amiodaronă și sub anestezie generală: bradicardie care nu răspunde la atropină, hipotensiune, tulburări de conducere, debit cardiac scăzut.

S-au observat câteva cazuri de sindrom de detresă respiratorie la adult, uneori letală, caz în care apare cel mai adesea în perioada imediat următoare intervenției chirurgicale. Poate fi implicată o posibilă interacțiune cu o concentrație mare de oxigen.

Efectul amiodaronei asupra altor medicamente

Amiodarona și/sau metabolitul său, desetilamiodarona, inhibă CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 și glicoproteina P și pot crește expunerea la substanțele substrat ale acestor enzime.

Datorită timpului de înjumătățire lung al amiodaronei, se pot observa interacțiuni timp de câteva luni după întreruperea tratamentului cu amiodaronă.

- Substrate ale glicoproteinei P

Amiodarona este un inhibitor al glicoproteinei P. Este așteptat ca administrarea concomitentă cu substrate ale glicoproteinei P să crească expunerea la acestea.

- *Digitalice:* administrarea de Amiodaronă LPH la un pacient în tratament cu digoxină, duce la creșterea concentrației plasmatică de digoxină și prin urmare precipită simptome și semne asociate

cu o concentrație crescută de digoxină. Se recomandă monitorizarea clinică, monitorizarea EKG-ului și monitorizarea biologică iar doza de digoxină trebuie înjumătățită. Este posibilă, de asemenea, apariția unui efect sinergic ce afectează frecvența cardiacă și conducerea atrioventriculară.

- *Dabigatran*: trebuie avută prudență atunci când amiodarona se administrează concomitent cu dabigatran, datorită riscului de sângerare. Poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran așa cum se indică în informațiile sale de produs.

○ Substrate ale CYP2C9

Prin inhibarea CYP2C9, amiodarona a crescut concentrația plasmatică a anticoagulantelor orale (warfarină) și a fenitoinăi.

- *Warfarină*: doza de warfarină trebuie redusă corespunzător. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a timpului de protrombină, atât în timpul cât și după întreruperea tratamentului cu amiodaronă.
- *Fenitoină*: dacă apar semne de supradozaj (sub forma semnelor neurologice), doza de fenitoină trebuie redusă și se pot măsura concentrațiile plasmatice.

○ Substrate ale P450 3A4

Atunci când se administrează astfel de medicamente concomitent cu amiodarona, un inhibitor al CYP3A4, poate determina o concentrație plasmatică mai crescută a acestora, care poate duce la o posibilă creștere a toxicității lor.

- *Ciclosporină*: atunci când se utilizează concomitent cu amiodarona, concentrațiile plasmatice de ciclosporină pot crește până la valori de 2 ori mai mari. Poate fi necesară o reducere a dozei de ciclosporină, pentru a menține concentrațiile plasmatice în intervalul terapeutic.
- *Statine*: riscul de toxicitate musculară (de exemplu, rabdomioliză) este crescut când se administrează amiodaronă concomitent cu statine metabolizate de CYP3A4, ca de exemplu, simvastatină, atorvastatină și lovastatină. Se recomandă utilizarea unei statine care nu este metabolizată de CYP3A4, atunci când se administrează concomitent cu amiodarona.
- *Alte medicamente metabolizate de P450 3A4*: exemple de astfel de medicamente sunt: lidocaină, tacrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, traizolam, dihidroergotamină, ergotamină și colchicină.

○ Substrate ale CYP2D6

- *Flecainidă*: având în vedere că flecainida este metabolizată în principal de CYP2D6, prin inhibarea acestei izoenzime, amiodarona poate crește concentrațiile plasmatice ale flecainidei; se recomandă reducerea dozei de flecainidă cu 50% și urmărirea îndeaproape a pacientului pentru monitorizarea reacțiilor adverse. În astfel de circumstanțe se recomandă cu fermitate monitorizarea concentrațiilor plasmatice de flecainidă.

Efectele altor medicamente asupra amiodaronei

Inhibitorii CYP3A4 și CYP2C8 pot avea potențial de inhibare a metabolismului amiodaronei și de creștere a expunerii la aceasta.

Se recomandă evitarea inhibitorilor CYP3A4 pe parcursul tratamentului cu amiodaronă.

Sucul de grepfrut inhibă citocromul P450 3A4 și poate crește concentrația plasmatică a amiodaronei.

Sucul de grepfrut trebuie evitat pe parcursul tratamentului cu amiodaronă administrată pe cale orală.

Alte interacțiuni medicamentoase cu amiodarona (vezi pct. 4.4)

Nu este recomandată administrarea concomitentă a amiodaronei cu sofosbuvir asociat cu un alt antiviral cu acțiune directă pe VHC (ca de exemplu, daclatasvir, simeprevir sau ledispavir), deoarece poate duce la bradicardie simptomatică severă. Nu este cunoscut mecanismul de apariție a bradicardiei.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt date suficiente pentru a evalua utilizarea amiodaronei pe parcursul sarcinii, la om, pentru a evalua orice toxicitate posibilă. Cu toate acestea, având în vedere efectul său pe glanda tiroidă, la făt, amiodarona este contraindicată în sarcină, cu excepția circumstanțelor excepționale.

Având în vedere timpul de înjumătățire plasmatică lung al amiodaronei, dacă se ia în considerare întreruperea tratamentului înaintea unei sarcini planificate, riscul real al recurențelor aritmiilor care pot pune viața în pericol, trebuie pus în balanță alături de un posibil hazard la făt.

Alăptarea

Amiodarona se excretă în laptele matern în cantități semnificative; prin urmare, alăptarea este contraindicată.

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

În timpul tratamentului cu amiodaronă, pot să apară (mai ales la început), somnolență, oboseală, vertij, care pot să afecteze capacitatea de a conduce sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În timpul tratamentului cu amiodaronă au fost raportate următoarele reacții adverse, clasificate pe aparate sisteme și organe, a căror frecvență de apariție a fost stabilită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 10\%$), frecvente ($\geq 1\%$ și $< 10\%$), mai puțin frecvente ($\geq 0,1\%$ și $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$), foarte rare ($< 0,01\%$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări oculare

Foarte frecvente:

- microdepozite corneene - la adulții tratați cu clorhidrat de amiodaronă apar microdepozite corneene. Microdepozitele, localizate în aria sub-pupilară, sunt reversibile la reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Prezența unor microdepozite asimptomatice nu reprezintă un motiv pentru întreruperea administrării clorhidratului de amiodaronă sau reducerea dozelor. Unii pacienți pot manifesta fotofobie, xerofthalmie, halouri colorate în jurul ochilor.

Foarte rare:

- neuropatie/ nevrită optică care poate progresa către cecitate (vezi pct. 4.4). Au fost observate unele cazuri de neuropatie/nevrită optică cu vedere neclară/incețoșată, scăderea acuității vizuale, edem papilar, care pot progresa către cecitate. Relația cu clorhidratul de amiodaronă nu a fost stabilită. De aceea se recomandă ca în lipsa unei alte etiologii manifeste să se întrerupă tratamentul cu clorhidrat de amiodaronă.

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută:

- edem angioneurotic (edem Quincke);
- șoc anafilactic/ reacție anafilactoidă incluzând șoc.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului celular subcutanat

Foarte frecvente:

- fotosensibilitate (vezi pct. 4.4). Clorhidratul de amiodaronă determină fotosensibilizare. Este necesar să se utilizeze creme fotoprotectoare sau să se evite expunerea la soare.

Frecvente:

- în timpul tratamentului pe termen lung, cu doze zilnice mari, poate să apară o colorație albastru-gri a zonelor de piele expuse la soare, în special la nivelul feței, la 4-9% din pacienți; după întreruperea tratamentului, aceste pigmentări dispar lent.
- eczemă.

Foarte rare:

- eritem pe parcursul radioterapiei,
- erupții cutanate de obicei nespecifice,
- alopecie,
- dermatită exfoliativă.

Cu frecvență necunoscută:

- urticarie,
- reacții cutanate severe, uneori letale, incluzând necroliza epidermică toxică (NET)/ sindromul Stevens-Johnson (SSJ),
- dermatita buloasă și reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente:

- toxicitate pulmonară (pneumopatie de hipersensibilitate, pneumopatie interstițială/ alveolară sau fibroză pulmonară, bronșiolită obliterantă cu pneumopatie pe cale de organizare (BOPO), uneori cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Foarte rare:

- bronhospasm la pacienții cu insuficiență respiratorie severă, în special la asmatici;
- au fost raportate câteva cazuri de detresă respiratorie acută, uneori letală, imediat după intervenții chirurgicale (interacțiune posibilă cu concentrații crescute de oxigen) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Cu frecvență necunoscută:

- hemoragie pulmonară (au fost raportate cazuri de meoragie pulmonară, deși nu se cunoaște cu exactitate frecvența).

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente:

- creștere izolate, de obicei moderate, la începutul tratamentului, a valorii serice a transaminazelor (de 1,5-3 ori); acestea pot regresa la întreruperea tratamentului sau spontan.

Frecvente:

- hepatopatie acută cu valori crescute ale coccntrațiilor plasmatice ale transaminazelor și/sau icter, inclusiv insuficiență hepatică, cu evoluție uneori letală.

Foarte rare:

- hepatopatie cronică (hepatită pseudo-alcoolică, ciroză), uneori letală.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente:

- tremor extrapiramidal,
- coșmaruri,
- tulburări de somn.

Mai puțin frecvente:

- neuropatie periferică senzo-motorie și/sau miopatie, în general, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Foarte rare:

- Ataxie de tip cerebelos, a cărei regresie are loc, de obicei, după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului,
- hipertensiune intracraniană benignă (pseudo-tumoare cerebrală),
- cefalee,
- vertij.

Cu frecvență necunoscută:

- paraosmie;
- parkinsonism.

Tulburări psihice:

Cu frecvență necunoscută:

- delir/ stare confuzională.

Tulburări endocrine

Frecvente:

- hipotiroidie - creșterea în greutate, apatia, somnolența, creșterea valorilor TSH, semnaleză diagnosticul. Întreruperea tratamentului duce la revenirea la starea de eutiroidie în 1-3 luni. Oprirea tratamentului nu este imperativă; dacă indicația de tratament o justifică, se poate continua administrarea clorhidratului de amidaronă în asociere cu o terapie substitutivă pe bază de l-tiroxină, dozele stabilindu-se în funcție de valorile TSH.
- hipertiroidia, uneori letală - poate fi paucisimptomatică (ușoară scădere ponderală, atenuarea eficacității medicamentelor antianginoase și antiaritmice) sau francă (scădere ponderală, aritmii recurente, angor pectoris, insuficiență cardiacă congestivă). Diagnosticul este dat de creșterea valorii plasmatică a T₃ (triiodotironina), scăderea TSH, scăderea răspunsului TSH la TRH (tireostimulină). În această situație tratamentul cu clorhidrat de amidaronă trebuie întrerupt.

Foarte rare:

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

Tulburări cardiace

Frecvente:

- bradicardie, în general moderată și dependentă de doză.

Mai puțin frecvente:

- instalarea sau agravarea aritmiei, urmată de stop cardiac (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- tulburări de conducere (bloc sino-atrial, 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 vasculare

Foarte rare:

- vasculită.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente:

- tulburări gastrointestinale benigne (greață, vărsături, disgeuzie), care apar de obicei la dozele de atac și dispar cu scăderea dozei.

Frecvente:

- constipație;

Mai puțin frecvente:

- xerostomie.

Cu frecvență necunoscută:

- pancreatită/ pancreatită acută.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Cu frecvență necunoscută:

- scădere a poftei de mâncare.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte rare:

- orhiepididimită,
- impotență.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare:

- trombocitopenie,
- anemie aplastică,
- anemie hemolitică.

La pacienții în tratament cu amiodaronă au fost indentificate incidental granuloame ale măduvei spinării. Semnificația clinică este necunoscută.

Investigații diagnostice

Foarte rare:

- creșteri ale creatininemiei.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Cu frecvență necunoscută:

- granulom, inclusiv granulom al măduvei osoase.

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

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

Sunt disponibile puține informații cu privire la supradozajul acut cu amiodaronă administrată pe cale orală. S-au raportat câteva cazuri de bradicardie sinusală, bloc cardiac, atacuri de tahicardie ventriculară, torsada vârfurilor, insuficiența cardiacă și afectare hepatică.

În cazul unui supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic; se poate efectua lavaj gastric pentru a reduce absorbția amiodaronei. Pacientul trebuie monitorizat iar dacă apare bradicardia, se pot administra beta-adrenostimulante sau glucagon. Poate apărea, de asemenea, atacuri de tahicardie ventriculară care se remit spontan. Datorită farmacocineticii amiodaronei, se recomandă urmărirea adecvată și îndelungată a pacientului, în special a statusului cardiac.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiaritmice clasa III, codul ATC: C01BD01.

La nivelul cordului amiodarona produce:

- alungirea repolarizării, probabil prin inhibarea efluxului de potasiu, ca urmare a blocării canalelor specifice;
- diminuarea automatismului sinusal și bradicardie; acest efect nu este antagonizat de atropină;
- antagonism necompetitiv alfa și beta-adrenergic;
- scăderea conducerii sino-atriale și nodale, cu atât mai mare cu cât descărcările sunt mai frecvente;
- prelungirea perioadei refractare și micșorarea excitabilității miocardice la nivel atrial, nodal și ventricular;
- încetinirea conducerii și prelungirea perioadei refractare a căilor accesorii atrio-ventriculare.

Nu influențează conducerea intraventriculară.

Alte proprietăți:

- creșterea debitului coronarian prin efect direct asupra musculaturii netede a arterelor coronare (vasodilatație coronariană directă);
- micșorarea consumului de oxigen, prin scăderea moderată a rezistenței periferice și prin efect bradicardizant;

- menținerea debitului cardiac prin micșorarea presiunii și rezistenței vasculare periferice și absența efectului inotrop negativ.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii controlate la copii și adolescenți.

În cadrul studiilor publicate 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 eficace; 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

Amiodarona administrată pe cale orală se absoarbe lent și parțial.

Biodisponibilitatea relativ limitată, cu variații individuale mari, este atribuită dezalchilării moleculei în mucoasa intestinală.

Amiodarona este metabolizată la nivel hepatic prin intermediul citocromului P450, la dezetilamiodaronă.

După administrarea unei doze unice, concentrația plasmatică maximă se realizează după 3-7 ore.

Eficacitatea terapeutică se obține, în medie, într-o săptămână.

Concentrația plasmatică eficace este de 1-2,5 μg/ml.

Volumul aparent de distribuție este foarte mare, în medie 66 l/kg, datorită acumulării în țesuturi. Raportul între concentrația plasmatică și cea realizată în miocard este de 1/10–1/50, iar pentru țesutul adipos, ficat și plămâni de 1/100–1/1000.

Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 96%.

Amiodarona este metabolizată în special de CYP3A4 și de asemenea, de CYP2C8. Amiodarona și metabolitul său, desetilamiodarona, au *in vitro*, un potențial de inhibare a CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 și 2C8. Amiodarona și desetilamiodarona au, de asemenea, un potențial de a inhiba unele proteine de transport, cum ar fi glicoproteina P și proteina de transport pentru cationi organici (OCT2). Un studiu arată o creștere cu 1,1% a concentrației creatinei (un substrat pentru OCT2). Datele *in vivo* descriu interacțiunile amiodaronei cu substraturi pentru CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 și glicoproteina P.

Epurarea se face prin metabolizare hepatică. Metabolitul său, dezetiletilamiodarona, este activ ca antiaritmie. Principala cale de eliminare este cea biliară. O mică cantitate de iod, desfăcută din moleculă, se elimină renal.

Amiodarona are un clearance plasmatic foarte mic, cu excreție renală neglijabilă, fapt ce face ca în cazul pacienților cu insuficiență renală să nu fie necesară modificarea dozei.

După întreruperea tratamentului cronic cu amiodaronă eliminarea acesteia se face în două faze. În prima fază, scăderea la jumătate a concentrației plasmatică se face în 2,5–10 zile. O a doua fază de scădere la jumătate a concentrației plasmatică, durează între 26–107 zile, cu o medie de aproximativ 53 zile (la majoritatea pacienților în intervalul 40–55 zile).

În absența perioadei de încărcare, concentrația constantă (folosindu-se o doză orală constantă) se atinge după 130-535 de zile, cu o medie de 265 de zile.

Timpul mediu de înjumătățire al metabolitului activ este de 61 de zile.

Aceste date reflectă o eliminare inițială a substanței din țesuturile bine irigate, urmată de o fază terminală de eliminare foarte înceată din țesuturile slab irigate (cum este țesutul adipos).

Nu s-au efectuat studii controlate la copii și adolescenți. Conform datelor disponibile, publicate, limitate, la copii și adolescenți, nu s-au remarcat diferențe comparativ cu adulții.

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 de carcinogenicitate la șobolan, cu durata de 2 ani, amiodarona a determinat o creșterea a tumorilor foliculilor tiroidieni (adenoame și/sau carcinoame) la ambele sexe, la expuneri relevante clinic. Deoarece rezultatele testelor de mutagenicitate au fost negative, se propune pentru această inducție tumorală, mai degrabă un mecanism epigenetic decât unul genotoxic. La șoarece, nu s-au observat carcinoame, dar s-a observat o hiperplazie a foliculilor tiroidieni doză-dependentă. Aceste efecte ale amiodaronei, asupra tiroidei, la șobolan și șoarece, sunt cel mai probabil datorate efectelor amiodaronei asupra sintezei și/sau eliberării hormonilor glandei tiroidiene. Relevanța la om, a acestor descoperiri, este scăzută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat,
amidon de porumb,
povidonă K 30,
dioxid de siliciu coloidal anhidru,
talc,
stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORMED PHARMA S.A.
Bd. Theodor Pallady nr. 44B, sector 3, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12938/2020/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2020

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