

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Amiodaronă Arena 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține clorhidrat de amiodaronă 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 75,50 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă, cu diametrul de 10 mm, având marcată litera A pe una din fețe și un șanț median pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Profilaxia recidivelor:

- tahicardiilor ventriculare cu prognostic vital: tratamentul se instituie în mediu spitalicesc sub monitorizare;
- tahicardiilor ventriculare documentate, simptomatice și invalidante;
- tahicardiilor supraventriculare documentate care necesită tratament, în caz de rezistență sau contraindicație a altor terapii.

Tratamentul tahicardiilor supraventriculare: răirea ritmului sau conversia fibrilației sau flutterului atrial.

Tahiaritmii asociate cu sindromul Wolff-Parkinson-White.

Poate fi utilizat în prezența bolii coronariene și/sau în prezența unei alterări a funcției ventriculului stâng.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată pentru tratamentul de atac este de 600 mg clorhidrat de amiodaronă (3 comprimate Amiodaronă Arena 200 mg) pe zi, timp de 8-15 zile.

În anumite cazuri, tratamentul de atac poate fi început și cu doze mai mari, 800-1000 mg clorhidrat de amiodaronă (4-5 comprimate Amiodaronă Arena 200 mg) pe zi, sub supraveghere electrocardiografică.

Doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 100-400 mg clorhidrat de amiodaronă (1/2-2 comprimate Amiodaronă Arena 200 mg) pe zi, în funcție de răspunsul pacientului; se tatonează doza minimă eficientă.

Rareori este necesară o doză de întreținere mai mare.

Doza de întreținere trebuie revizuită periodic, mai ales când aceasta depășește 200 mg clorhidrat de amiodaronă pe zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la iod, la clorhidrat de amiodaronă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bradycardie sinusală cu bloc sinoatrial.

Disfuncție de nod sinusal (ce determină bradicardie sinusală marcată).

Tulburări de conducere de grad înalt (în lipsa unui pacemaker).

Colaps cardiovascular, hipotensiune arterială marcată.

Disfuncții tiroidiene (prezente sau în antecedente).

Tratament concomitent cu sotalol, sparfloxacină, dofetilidă, anumite medicamente care determină torsade de vârfuri.

Sarcină (trimestrul II și III) și alăptare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuate electrocardiograma, dozarea TSH-ului (tireotrofinei) și kaliemiei.

Scăderea frecvenței cardiace poate fi chiar mai accentuată la bolnavii vârstnici.

Sub tratament cu clorhidrat de amiodaronă, apar modificări ECG: prelungirea intervalului QT reprezentat de prelungirea repolarizării și eventual de apariția undei U. Acestea sunt semne de impregnare medicamentoasă terapeutică și nu de toxicitate.

Apariția sub tratament a unui bloc atrio-ventricular de gradul II sau III, a unui bloc sinoatrial sau a unui bloc bifascicular necesită oprirea tratamentului; un bloc atrio-ventricular de gradul I necesită supraveghere atentă.

Datorită conținutului în iod, clorhidratul de amiodaronă poate da rezultate false la anumite teste ale funcției tiroidiene (fixarea iodului radioactiv, PBI); cu toate acestea un bilanț al funcției tiroidiene este întotdeauna posibil. Clorhidratul de amiodaronă poate determina disfuncții tiroidiene (vezi pct. 4.8) în special la pacienți cu antecedente personale sau familiale de boli tiroidiene. De aceea, se recomandă monitorizare atentă clinică și biologică înainte de începerea tratamentului, în timpul tratamentului și câteva luni după întreruperea tratamentului. Dacă se suspectează disfuncție tiroidiană se recomandă dozarea TSH.

Deoarece medicamentele antiaritmice pot fi ineficace sau chiar aritmogene la pacienții cu disfuncții electrolitice, în particular cu hipokaliemie, orice deficit de potasiu sau magneziu trebuie corectat înainte de a institui tratamentul cu clorhidrat de amiodaronă.

Se recomandă pacienților să evite expunerea la soare sau să folosească măsuri de protecție în timpul tratamentului cu clorhidrat de amiodaronă.

După deconectarea de la monitorizarea cardio-pulmonară pot să apară puseuri de hipotensiune arterială la pacienții care au primit clorhidrat de amiodaronă.

Se recomandă supravegherea regulată a funcției hepatice (transaminaze) în timpul tratamentului; creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice se observă frecvent la pacienții tratați cu clorhidrat de amiodaronă și în cele mai multe cazuri este asimptomatică. Dacă creșterea depășește de trei ori limitele normale, dozele trebuie reduse sau chiar trebuie întreruptă administrarea clorhidratului de amiodaronă. Insuficiența hepatică a fost rar letală la pacienții tratați cu clorhidrat de amiodaronă.

Anestezie: înainte unei intervenții chirurgicale medicul anestezist trebuie informat dacă pacientul se află sub tratament cu clorhidrat de amiodaronă. 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).

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

Creșterea concentrației plasmatice a flecainidei a fost observată în timpul administrării concomitente cu clorhidrat de amiodaronă. Doza de flecainidă trebuie redusă corespunzător.

Deoarece 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

Asocieri contraindicate:

- anumite medicamente care determină torsade de vârfuri (bepiridil, difemanil, disopiramidă, chinidină, forme i.v. de eritromicină, sultopridă, vincamină): risc major de tulburări de ritm ventriculare, în special torsade de vârfuri;
- sotalol, dofetilidă: risc major de tulburări de ritm ventriculare, în special torsade de vârfuri;
- sparfloxacina: risc de apariție a torsadei de vârfuri prin prelungirea intervalului QT (efect aditiv electrofiziologic).

Asocieri nerecomandate:

- anumite medicamente care pot determina torsade de vârfuri (astemizol, halofantrină, pentamidină): risc major de tulburări de ritm ventriculare, în special torsade de vârfuri; este necesară supraveghere clinică și ECG;
- laxative iritante: risc de apariție a torsadei de vârfuri (hipokaliemia este un factor favorizant, la fel ca și bradicardia și un interval QT lung preexistent); se va utiliza un laxativ din altă clasă;
- diltiazem injectabil: risc de bradicardie și de bloc atrio-ventricular; dacă această asociere este indispensabilă, se va face sub supraveghere clinică și ECG continuă;
- beta-blocante (altele decât esmololul): posibilitate de apariție a unor modificări ale automatismului și conducerii prin suprimarea mecanismului simpatic compensator; este necesară supraveghere clinică și ECG.

Asocieri care necesită precauții de utilizare:

- anticoagulante orale (acenocumarol, warfarina): creșterea efectului anticoagulant și risc hemoragic; necesită control frecvent al INR și adaptarea dozei de anticoagulant în timpul tratamentului cu clorhidrat de amiodaronă și după oprirea lui;
- ciclosporină: creșterea concentrațiilor plasmatice de ciclosporină prin scăderea metabolizării hepatice a acestora cu risc de nefrotoxicitate; sunt necesare scăderea dozei de ciclosporină, controlul funcției renale și determinarea concentrației plasmatice a ciclosporinei cu adaptarea dozelor în timpul tratamentului cu clorhidrat de amiodaronă și după oprirea lui;

- diltiazem (oral): risc de bradicardie și de bloc atrio-ventricular în special la vârstnici; se recomandă supraveghere clinică și ECG;
- digitalice: scăderea automatismului (bradicardie excesivă) și tulburări de conducere atrio-ventriculare; pentru digoxină: poate crește digoxinemia, prin diminuarea clearance-ului digoxinei; sunt necesare supraveghere clinică și ECG și controlarea concentrației plasmatică a digoxinei;
- esmolol: tulburări de contractilitate, automatism și conducere (prin suprimarea mecanismului simpatic compensator); se recomandă supraveghere clinică și ECG;
- medicamente hipokaliemiante: diuretice, corticoizi (gluco-, mineralocorticoizi), tetracosactid, amfotericină B administrată i.v.: risc de apariție a torsadei de vârfuri (hipokaliemia este un factor favorizant, la fel ca și bradicardia și un interval QT lung preexistent); este necesară prevenirea hipokaliemiei și, dacă este necesar, corectarea ei și supravegherea intervalului QT; în caz de apariție a torsadei de vârfuri, nu se vor administra antiaritmice;
- fenitoină: creșterea concentrației plasmatică a fenitoinii, cu semne de supradozaj, mai ales semne neurologice (prin scăderea metabolismului hepatic al fenitoinii); sunt necesare supraveghere clinică și scăderea dozei de fenitoină la apariția semnelor de supradozaj.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile la animale nu au pus în evidență un efect teratogen. În absența efectului teratogen la animale, un efect malformativ la specia umană nu este de așteptat. Substanțele responsabile de malformații la specia umană nu s-au dovedit teratogene la animale în studii bine conduse la două specii. În clinică nu există până în prezent date suficiente pentru a evalua un posibil efect malformativ al clorhidratului de amiodaronă dacă se administrează în primul trimestru de sarcină. Tiroida fetală începe să fixeze iod începând din a 14-a săptămână de amenoree; nici un efect asupra tiroidei fetale nu este de așteptat în caz de administrare anterior de această dată. O supraîncărcare cu iod asociată cu utilizarea acestui produs după această perioadă poate determina hipotiroidie fetală, biologic sau clinic (gușă).

În consecință, nu se recomandă administrarea clorhidratului de amiodaronă în trimestrul I iar în trimestrele II și III ale sarcinii este contraindicată. Clorhidratul de amiodaronă traversează bariera fetoplacentară și este excretat în lapte în cantități mari. În consecință, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu amiodaronă.

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

Medicamentul poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, datorită tulburărilor vizuale.

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 ale sistemului imunitar

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

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 antitiroidienelor 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 metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: scădere a poftei de mâncare

Tulburări psihice

Cu frecvență necunoscută: stare confuzională, delir (inclusiv confuzie), halucinații

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: tremor sau alte simptome extrapiramidale, tulburări de somn, inclusiv coșmaruri

Mai puțin frecvente: 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.

Foarte rare: ataxie cerebeloasă, hipertensiune intracraniană benignă (pseudotumor cerebri), cefalee: apariția cefaleei izolate impune căutarea unei alte patologii asociate.

Cu frecvență necunoscută: parkinsonism, parosmie

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 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 vasculare

Foarte rare: vasculită.	Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
Cu frecvență necunoscută:	granulom, inclusiv granulom al măduvei osoase.

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). Au fost raportate câteva cazuri de pleurită asociate, de regulă, cu pneumopatii interstițiale (vezi pct. 4.4).
Foarte rare:	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.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente:	tulburări gastro-intestinale 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 (acută)

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente:	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.
Frecvente:	afecțiuni hepatice acute, cu valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și/sau icter, inclusiv insuficiență hepatică, uneori cu evoluție letală.
Foarte rare:	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.

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).

Tulburări ale aparatului genital și sânelui

Foarte rare: epididimită, impotență.

Cu frecvență necunoscută: scăderea libidoului

Investigații diagnostice

Foarte rare: creșterea creatininemiei.

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
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Studiile la animale au arătat că DL₅₀ a clorhidratului de amiodaronă este mai mare de 3000 mg/kg. Au fost semnalate câteva cazuri de supradozaj al clorhidratului de amiodaronă când au fost administrate doze de 3-8 g. Nu au fost semnalate decese și nici sechele permanente. Pot să apară bradicardie, tulburări de ritm ventriculare, în special torsade de vârfuri, afectare hepatică.

Tratament

Alături de măsurile generale de susținere cardio-circulatorie, trebuie monitorizată tensiunea arterială a pacienților, iar dacă apare bradicardie se utilizează un β-simpatomimetic sau un stimulator cardiac. Hipotensiunea arterială, cu perfuzia inadecvată a țesuturilor, trebuie tratată cu un agent cu efect inotrop pozitiv și/sau un agent vasopresor. Nici clorhidratul de amiodaronă, nici metabolitul său nu sunt dializabili.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Efectul antiaritmice al clorhidratului de amiodaronă este rezultatul a cel puțin două mecanisme:

- prelungirea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare, îndeosebi la nivelul sistemului His-Purkinje și al miocardului ventricular;
- inhibiție necompetitivă α - și β -adrenergică.

Acțiunile electrofiziologice dovedite experimental constau în prelungirea repolarizării și încetinirea depolarizării sistolice. Consecutiv, crește durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare la nivelul atriilor, nodului atrioventricular și ventriculilor, iar conducerea este încetinită la nivelul miocardului și sistemului His-Purkinje. Mecanismul prelungirii repolarizării nu este precizat; este posibil să intervină inhibarea efluxului de potasiu prin blocarea canalelor specifice. Încetinirea depolarizării se datorește împiedicării influxului de sodiu prin blocarea canalelor membranare rapide. Fenomenul este marcat în timpul repolarizării (când canalele sunt în stare inactivă). Aceasta explică intensitatea mai mare a efectului atunci când miocardul este depolarizat, descărcările sunt mai frecvente și repolarizarea este prelungită în caz de ischemie sau în prezența tahicardiei. Clorhidratul de amiodaronă scade automatismul nodului sinusal, crește timpul de conducere și mărește perioada refractară la nivelul nodului atrioventricular. Aceste acțiuni sunt atribuite, în parte, antagonismului efectului beta-adrenergic (care nu interesează direct receptorii beta).

În condiții clinice, la om, clorhidratul de amiodaronă deprimă nodul sinusal și nodul atrioventricular, prelungeste potențialul de acțiune și intervalul QT, încetinește conducerea în miocard și fibrele Purkinje.

Clorhidratul de amiodaronă:

- diminuează efectele de tip simpatomimetic obținute cu substanțe agoniste ale receptorilor α - și β -adrenergici;
- are efect coronarodilatator, mărirind aportul de oxigen în miocard;
- micșorează frecvența cardiacă prin diminuarea automatismului sinusal și reduce rezistența periferică determinând astfel diminuarea consumului de oxigen de către miocard;
- nu are efect inotrop negativ, crește volumul sistolic;
- previne aritmiile cardiace, încetinește conducerea atrială și mărește perioada refractară atrioventriculară;
- traseul ECG prezintă modificări caracteristice: aplatizarea și prelungirea undei T, uneori aspect bifid al acestei unde.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Particularități farmacocinetice:

- clorhidratul de amiodaronă administrat oral se absoarbe lent și parțial;
- legarea de proteinele plasmatică se face în proporție de 96%.
- clorhidratul de amiodaronă are un volum aparent de distribuție mare, dar variabil, media situându-se în jurul valorii de 60 l/kg datorită acumulării excesive în diverse țesuturi, în special țesutul adipos și organele bine irigate (ficat, plămân, splină); în inimă realizează concentrații de 30 de ori mai mari decât în sânge;
- timpul de înjumătățire plasmatică $T_{1/2}$ este de 13-103 zile, obișnuit 25-52 zile (cifrele mai mari sunt valabile pentru bolnavi);
- un metabolit major al clorhidratului de amiodaronă a fost identificat la om: desetilamiodarona, care se acumulează în majoritatea țesuturilor; acțiunea farmacologică a acestui metabolit nu este încă stabilită;
- principala cale de eliminare este cea biliară, putându-se produce recircularea enterohepatică; o cantitate mică de iod rezultată din moleculă, se elimină renal (6 mg de iod în 24 ore); cinetica clorhidratului de amiodaronă la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost încă stabilită.

- clorhidratul de amiodaronă 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. La pacienții cu funcția renală afectată concentrația plasmatică a clorhidratului de amiodaronă nu este crescută. Nici clorhidratul de amiodaronă, nici metabolitul său nu sunt dializabili.
- După întreruperea tratamentului cronic cu clorhidrat de amiodaronă, eliminarea acesteia se face în două faze. În prima fază reducerea concentrației plasmatice la jumătate se face în 2,5-10 zile. O a doua fază de reducere a concentrației plasmatice la jumătate durează între 26-107 zile, cu o medie de aproximativ 53 zile și la majoritatea pacienților în intervalul 40-55 zile.
- În absența tratamentului de încărcare, concentrația plasmatică de echilibru (folosindu-se o doză orală constantă), se atinge după 130-535 zile, cu o medie de 265 zile. Pentru metabolit, media timpului de înjumătățire plasmatică este de 61 zile. Aceste date reflectă o eliminare inițială a substanței din țesuturi bine irigate ($T_{1/2}$ 2,5-10 zile, urmată de o fază terminală de eliminare foarte lentă din țesuturile slab irigate cum este țesutul adipos. Variațiile individuale considerabile ale celor două faze de eliminare, ca și incertitudinea asupra compartimentului responsabil de efectul substanței, necesită atenție la răspunsul individual îndată ce controlul aritmiei este obținut cu dozele de încărcare.
- Clorhidratul de amiodaronă și metabolitul său traversează bariera fetoplacentară și au fost detectați în laptele matern.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneză, mutageneză, influența asupra fertilității

Amiodarona reduce fertilitatea la șobolani (femele și masculi) la o doză de 90 mg/kg și zi.

De asemenea, la șobolani, statistic s-a demonstrat că se produce o mărire a incidenței tumorilor foliculare (adenom folicular/carcinom).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
 Amidon de porumb
 Dioxid de siliciu coloidal anhidru
 Povidonă K 30
 Talc
 Stearat de magneziu.

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 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Cutie cu 6 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

Arena Group S.A.
Str. Ștefan Mihăileanu Nr. 31, cod 024022, Sector 2
București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9977/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 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>.