

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amiokordin 150 mg/3 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține 50 mg clorhidrat de amiodaronă, care este echivalent cu 47,33 mg amiodaronă. Fiecare fiolă (3 ml) conține 150 mg clorhidrat de amiodaronă, care este echivalent cu 141,98 mg amiodaronă.

Excipienți cu efect cunoscut: alcool benzilic (E1519).

1 ml soluție conține 20,2 mg alcool benzilic. Fiecare fiolă (3 ml) conține 60,6 mg alcool benzilic.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluția este transparentă, de culoare galben-pal, practic lipsită de particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Amiokordin este utilizat atunci când este necesar un răspuns rapid la tratament sau când administrarea pe cale orală nu este posibilă, în special în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac severe, cum ar fi:

- aritmii supraventriculare, cu tahicardie ventriculară;
- tahicardii asociate cu sindromul de preexcitație (sindromul Wolff-Parkinson-White);
- tulburări de ritm ventriculare simptomatice documentate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este întotdeauna ajustată în funcție de starea pacientului și necesitățile individuale.

Injectia intravenoasă

Doza recomandată este de 5 mg/kg corp administrată timp de cel puțin 3 minute. Chiar dacă a fost administrat conținutul doar a unei fiole, administrarea intravenoasă nu trebuie repetată mai devreme decât de 15 minute după prima injecție (din cauza unui posibil colaps ireversibil). Efectul terapeutic se instalează pe parcursul primelor minute și apoi descrește progresiv. Prin urmare, pentru menținerea efectului este necesară administrarea continuă prin perfuzie.

Perfuzia intravenoasă

Tratamentul inițial (doza de atac): doza recomandată este de 5 mg/kg corp, administrată în 250 ml soluție dextroză 50 mg/ml timp de 20 minute – 2 ore. Viteza de perfuzie trebuie să fie ajustată în funcție de rezultatele obținute. Doza poate fi repetată de 2 – 3 ori în decurs de 24 ore. Doza maximă nictemerală nu trebuie să depășească 1200 mg.

Doza de întreținere: 10 – 20 mg/kg zilnic (de obicei, 600 – 800 mg/zi, maxim 1200 mg/zi), administrată în 250 ml soluție dextroză 50 mg/ml. Tratamentul perfuzabil durează de obicei 4 – 5

zile. Tratamentul peroral trebuie inițiat din prima zi a perfuziei cu doza de întreținere. Perfuzia intravenoasă trebuie administrată printr-o pompă de volum printr-un cateter venos central.

Resuscitarea cardiopulmonară a fibrilației ventriculare rezistente la șoc

Doza recomandată pentru fibrilații ventriculare/tahicardie ventriculară fără puls rezistentă la defibrilare este de 300 mg (sau 5 mg/kg greutate corporală), diluată în 20 ml soluție dextroză 50 mg/ml și injectată rapid. O doză suplimentară de 150 mg (sau 2,5 mg/kg greutate corporală) i.v. poate fi luată în considerare dacă fibrilația ventriculară persistă.

A se vedea pct. 6.2 pentru informații despre incompatibilități.

Trecerea de la terapia intravenoasă la terapia orală

Imediat ce s-a obținut un răspuns adecvat, terapia orală trebuie inițiată concomitent cu doza de încărcare obișnuită (adică 200 mg de trei ori pe zi). Ulterior, amiodarona trebuie eliminată treptat.

Pacienții vârstnici

Se recomandă tratamentul cu doze minime de atac și de întreținere. Deși nu există dovezi că dozele necesare sunt diferite pentru acest grup de pacienți, vârstnicii pot fi mai susceptibili la bradicardie și tulburările de conducere dacă se utilizează o doză prea mare. O atenție deosebită trebuie acordată monitorizării funcției tiroidei (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.8).

Pacienții cu insuficiență hepatică și renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică și renală (cu excepția cazurilor de insuficiență hepatică severă) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Amiokordin soluție la copii nu a fost stabilită.

Datele curente disponibile sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2.

Datorită prezenței alcoolului benzilic, administrarea intravenoasă a amiodaronei este contraindicată la nou-născuți și copiii cu vârsta până la 3 ani (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- hipersensibilitate la iod,
- bradicardie sinusală și bloc sinoatrial,
- boala nodului sinusal (cu excepția cazului în care pacientul are stimulator cardiac),
- bloc atrioventricular, bloc de ramură bifascicular și trifascicular la pacienții fără stimulator cardiac,
- colaps circulator,
- hipotensiune arterială severă,
- tratament concomitent cu medicamente ce pot induce tahicardie ventriculară polimorfă de tipul "torsada vîrfurilor" (vezi pct. 4.5),
- maladii ale glandei tiroide,
- sarcină (cu excepția cazurilor foarte urgente, când efectul scontat justifică riscul) (vezi pct. 4.6),
- perioada de alăptare (vezi pct. 4.6),
- datorită prezenței alcoolului benzilic administrarea intravenoasă a amiodaronei este contraindicată la nou-născuți, sugari și copii până la vârsta de 3 ani.

Contraindicațiile pentru administrarea intravenoasă de asemenea includ insuficiență respiratorie

severă, cardiomiopatie decompensată și insuficiență cardiacă severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul cu soluție injectabilă trebuie să fie inițiat și monitorizat numai de medicul care posedă cunoștințe corespunzătoare și experiență în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac. Administrarea parenterală se va efectua numai în unități de terapie intensivă, sub monitorizare continuă a efectului și posibilelor reacții adverse ale medicamentului.

În general, administrarea intravenoasă rapidă nu este recomandată, din cauza riscului hemodinamic (hipotensiune arterială severă, insuficiență circulatorie). Poate fi utilizată doar în cazuri urgente, când tratamentul de substituție a fost inefficient.

Chiar dacă a fost administrat conținutul doar unei singure fiole, administrarea intravenoasă nu trebuie repetată mai devreme decât peste 15 minute de la prima injectare (din cauza posibilității unui colaps ireversibil). Atunci când este posibil, soluția injectabilă trebuie să fie administrată în perfuzie intravenoasă.

În timpul tratamentului perfuzabil se pot dezvolta hipotensiune arterială, bradicardie, bloc AV, prin urmare, viteza de perfuzie trebuie să fie monitorizată riguros și trebuie respectate strict instrucțiunile de dozare. Perfuziile intravenoase trebuie administrate cu precauție pacienților cu hipotensiune arterială, insuficiență respiratorie, cardiomiopatie și insuficiență cardiacă. Deoarece în timpul tratamentului perfuzabil se poate dezvolta flebită, se recomandă efectuarea perfuziei printr-un cateter venos central.

Tulburări cardiace (vezi pct. 4.8)

Înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuată o electrocardiogramă.

Acțiunea farmacologică a amiodaronei determină modificări ale ECG, cum sunt prelungirea intervalului QT (legată de prelungirea repolarizării), cu posibila apariție a unei 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 proaritm, fie că este sau nu asociat cu agravarea afecțiunii cardiace. Efectul proaritm al amiodaronei este mai rar raportat decât în cazul altor antiaritmice și apare, în general, în cazul prezenței factorilor care prelungesc intervalul QT, cum sunt interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5) și/sau tulburările electrolitice (vezi pct. 4.8). Chiar dacă prelungeste intervalul QT, amiodarona prezintă o activitate torsadogenică scăzută.

Disfuncție primară a grefei post transplant cardiac

În studii clinice retrospective, utilizarea amiodaronei la pacientul cu transplant înainte de transplantul cardiac a fost asociată cu un risc crescut de disfuncție primară a grefei (DPG).

DPG este o complicație a transplantului de cord care pune viața în pericol, care se prezintă ca disfuncție a inimii stângi, drepte sau biventriculară care apare în primele 24 de ore de la intervenția de transplant, pentru care nu există o cauză secundară identificabilă (vezi pct. 4.8). DPG severă poate fi ireversibilă.

Pentru pacienții care se află pe lista de așteptare pentru transplant de cord, ar trebui să se ia în considerare utilizarea unui medicament antiaritm alternativ cât mai devreme posibil înainte de transplant.

Bradycardie severă (vezi pct. 4.5)

Au fost observate cazuri de bradicardie cu pericol pentru viață și bloc cardiac care pot pune viața în pericol atunci când amiodarona este utilizată concomitent cu regimuri terapeutice cu conținut de sofosbuvir.

Bradycardia a apărut în general în câteva ore până la zile, dar cazurile ulterioare au fost observate în cea mai mare parte până la 2 săptămâni după inițierea tratamentului pentru HVC.

Amiodarona trebuie utilizată la pacienții care urmează un regim care conține sofosbuvir numai atunci când alte tratamente antiaritmice alternative nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

În cazul în care utilizarea concomitentă a amiodaronei este considerată necesară, se recomandă ca pacienții să fie supuși monitorizării cardiace în regim spitalier în primele 48 de ore de administrare concomitentă, după care ar trebui să aibă loc în ambulatoriu sau auto-monitorizarea ritmului cardiac în fiecare zi cel puțin primele 2 săptămâni de tratament.

Datorită timpului lung de înjumătățire al amiodaronei, monitorizarea cardiacă, așa cum s-a subliniat mai sus, trebuie efectuată și pentru pacienții care au întrerupt tratamentul cu amiodarona în ultimele câteva luni și la care urmează să fie inițiat un regim care conține sofosbuvir.

Toți pacienții cărora li se administrează amiodaronă în asociere cu un regim care conține sofosbuvir trebuie avertizați cu privire la simptomele bradicardiei și blocului cardiac și trebuie sfătuiți să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care le prezintă.

Hipertiroidism (vezi pct. 4.4 și 4.8)

Hipertiroidismul poate apărea în timpul tratamentului cu amiodaronă sau chiar la câteva luni după întreruperea tratamentului. Manifestările clinice, de obicei ușoare, cum ar fi scăderea în greutate, aritmia, angina pectorală, insuficiența cardiacă congestivă, ar trebui să avertizeze medicul. Diagnosticul este confirmat de o scădere semnificativă a concentrației serice de TSH, determinată prin metode ultrasensibile (usTSH). În acest caz, amiodarona trebuie întreruptă. Recuperarea durează de obicei câteva luni după oprirea tratamentului; ameliorarea clinică precede normalizarea testelor funcției tiroidiene. Cazurile severe, însoțite de manifestarea clinică a tireotoxicozei, care uneori poate fi fatală, necesită tratament medical de urgență. Tratamentul trebuie ajustat individual: medicamente antitiroidiene (care nu sunt întotdeauna eficiente), corticosteroizi, beta-blocante.

Tulburări neuromusculare (vezi pct. 4.8)

Amiodarona poate provoca neuropatie periferică și/sau miopatie senzorială, motorică sau mixtă. Recuperarea are loc de obicei în câteva luni de la oprirea amiodaronei, dar uneori poate fi incompletă.

Tulburări oculare (vezi pct. 4.8)

În caz de vedere încețoșată trebuie efectuată prompt o examinare completă a ochiului, inclusiv o examinare a fundului de ochi. Apariția neuropatiei și/sau a nevritei optice necesită întreruperea tratamentului cu amiodarona din cauza riscului potențial de progresie spre orbire.

Cu excepția cazului în care apare încețoșarea sau scăderea vederii, se recomandă examenul oftalmologic anual.

Tulburări pulmonare (vezi pct. 4.8)

Apariția dispneei sau a tusei neproductive, izolate sau asociate cu deteriorarea stării generale, trebuie considerată un semn de toxicitate pulmonară, cum ar fi 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 (oboseală, scădere în greutate, febră). Tratamentul cu amiodarona trebuie reevaluat, deoarece pneumonita interstițială este în general reversibilă după întreruperea promptă a amiodaronei (semnele clinice se rezolvă de obicei după 3-4 săptămâni, urmată de ameliorarea lentă în câteva luni, a funcției pulmonare, observată și radiologic), iar terapia cu corticosteroizi trebuie să fie reevaluată. Au fost observate cazuri foarte rare de complicații respiratorii severe, uneori fatale, de obicei imediat după intervenția

chirurgicală (sindrom de detresă respiratorie acută la adulți); poate fi implicată o posibilă interacțiune cu concentrații crescute de oxigen (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.8)

Se recomandă monitorizarea atentă a funcției hepatice (concentrațiile plasmatice ale transaminazelor) la începutul tratamentului și apoi periodic în timpul tratamentului cu amiodarona. După administrarea amiodaronei pot apărea probleme hepatice acute (inclusiv insuficiență hepatică severă sau uneori fatală) și cronice ale ficatului, indiferent de calea de administrare. După administrarea intravenoasă, aceste tulburări pot apărea în primele 24 de ore. Ca urmare, doza de amiodarona trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt dacă creșterea nivelului transaminazelor depășește de trei ori intervalul normal.

Semnele clinice și biologice ale tulburărilor hepatice cronice cauzate de amiodarona orală pot fi minime (hepatomegalie, transaminaze crescute la 5 ori peste limita superioară a valorilor normale) și reversibile după întreruperea tratamentului; cu toate acestea, au fost raportate și decese.

Erupție cutanată severă

Există un risc de reacții cutanate care pun viața în pericol sau chiar letale: sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct. 4.8). Dacă apar simptome sau semne de SJS și TEN (de exemplu, erupție cutanată, adesea manifestată prin vezicule sau leziuni ale mucoasei), tratamentul cu amiodarona trebuie întrerupt imediat.

Sindrom lupus-like

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

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 stimulative care pot provoca 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 sfătuiți 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 a începe tratamentul cu amiodarona se recomandă efectuarea unei electrocardiografe și determinarea potasiului seric. Hipokaliemia poate promova efecte proaritmice și, prin urmare, trebuie corectată înainte de inițierea tratamentului cu amiodarona. În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.3) și examinarea ECG.

În plus, deoarece amiodarona poate induce hipotiroidism sau hipertiroidism, în special la pacienții cu antecedente de tulburări tiroidiene, se recomandă urmărirea clinică și biologică (determinarea $usTSH$) înainte de inițierea terapiei cu amiodarona. Această monitorizare trebuie continuată pe tot parcursul tratamentului și timp de câteva luni după întreruperea tratamentului. Când se suspectează o disfuncție tiroidiană, trebuie determinat $usTSH$ seric.

În special, în contextul administrării cronice de medicamente antiaritmice au fost raportate cazuri de creștere a defibrilației ventriculare și/sau a pragului de stimulare a stimulatorului cardiac sau a dispozitivului implantabil de defibrilare prin cardioversie, care pot afecta eficacitatea acestora. Prin urmare, se recomandă controlul regulat al dispozitivului înainte și în timpul tratamentului cu amiodarona.

Anomalii ale hormonilor tiroidieni (vezi pct. 4.8)

Amiodarona conține iod și poate interfera cu captarea iodului marcat radioactiv. Cu toate acestea, testele funcției tiroidiene (T3 liber, T4 liber, usTSH) rămân interpretabile. Amiodarona inhibă conversia periferică a tiroxinei (T4) în triiodotironină (T3) și poate determina modificări biochimice izolate (valorile serice ale T4 libere și ale T3 serice fiind ușor scăzute sau chiar normale) la pacienții clinic eutiroidieni. În acest caz, nu există niciun motiv pentru a întrerupe tratamentul cu amiodarona.

Hipotiroidismul trebuie suspectat dacă apar următoarele semne clinice, de obicei de intensitate scăzută: creștere în greutate, intoleranță la frig, activitate redusă, bradicardie pronunțată, apatie, somnolență. Diagnosticul poate fi însoțit și confirmat de o creștere marcată a usTSH seric. Eutiroidismul este de obicei restabilit în decurs de 1 până la 3 luni de la întreruperea tratamentului. În situații care pun viața în pericol, tratamentul cu amiodarona poate fi continuat în asociere cu L-tiroxină. Doza de L-tiroxină este ajustată în funcție de concentrația de TSH.

Populația pediatrică

Amiokordin soluție injectabilă conține alcool benzilic. 1 ml de soluție conține 20,2 mg alcool benzilic, 3 ml (1 fiolă) - 60,6 mg. Amiokordin soluție injectabilă nu trebuie administrat copiilor prematuri sau nou-născuți. La sugari și copii sub 3 ani, poate provoca reacții toxice și anafilactoide.

Administrarea de medicamente care conțin alcool benzilic la nou-născuți sau nou-născuți prematuri a fost asociată cu „sindromul respirației gâfâitoare” letal (simptomele includ un debut frapant al sindromului respirației gâfâitoare, hipotensiune arterială, bradicardie și colaps cardiovascular). Deoarece alcoolul benzilic poate traversa bariera placentară, soluția injectabilă trebuie utilizată cu prudență în timpul sarcinii.

Anestezie

Înainte de intervenția chirurgicală, medicul anestezist trebuie informat că pacientul este tratat cu amiodarona.

Tratamentul cronic cu amiodarona poate fi cumulativ, cu risc hemodinamic crescut asociat cu anestezia locală sau generală datorită reacțiilor adverse. Reacțiile adverse includ, în special, bradicardie, hipotensiune arterială, scăderea debitului cardiac și tulburări de conducere.

În plus, au fost observate mai multe cazuri de detresă respiratorie acută la pacienții tratați cu amiodaronă imediat după intervenție chirurgicală. Prin urmare, se recomandă ca acești pacienți să fie monitorizați îndeaproape în timpul respirației artificiale (vezi pct. 4.8).

Excipienți

Amiokordin conține alcool benzilic (E1519). 1 ml soluție conține 20,2 mg alcool benzilic; o fiolă (3 ml) conține 60,6 mg alcool benzilic.

Nu trebuie administrat copiilor prematuri sau nou-născuților. Poate cauza reacții toxice și anafilactoide la sugari și la copii cu vârsta până la 3 ani.

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 non-antiaritmice. 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, alte verapride, butirol), 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 amiodaronă:

- 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 amiodaronei 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 acestora. 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 anticoagulante orale.

Fenitoină

Asocierea fenitoinăi cu amiodarona poate duce la supradozaj cu fenitoină (prin scăderea metabolizării hepatice a fenitoinăi), 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 fenitoinăi.

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 al concentrațiilor plasmatice 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 plasmatice 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, sirolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamină, ergotamină, colchicină.

Efectul altor medicamente asupra amiodaronei

Inhibitorii CYP3A4 și CYP2C8 pot inhiba și pot crește metabolizarea amiodaronei.

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 plasmatice ale amiodaronei și ale metabolitului activ. Sunt necesare monitorizare clinică și, eventual, efectuarea periodică a ECG.

Alte interacțiuni medicamentoase cu amiodarona (vezi pct. 4.4)

Administrarea concomitentă de amiodaronă cu sofosbuvir, singur sau în asociere cu un alt medicament antiviral cu acțiune directă împotriva virusului hepatitei C (VHC) (cum sunt daclatasvir, simeprevir, sau ledipasvir), nu este recomandată, deoarece poate duce la bradicardie simptomatică gravă.

Mecanismul acestui efect bradicardizant nu este cunoscut.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea amiodaronei în timpul sarcinii. Cu toate acestea, având în vedere efectul asupra glandei tiroide fetale, amiodarona este contraindicată în timpul sarcinii, cu excepția cazului când beneficiul terapeutic pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Amiodarona și metabolitul său, cum ar fi iodul, sunt excretate în laptele matern în concentrații mai mari decât concentrațiile plasmatice materne. Datorită riscului de hipotiroidism la sugari, 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 amiodarona, nu există dovezi că amiodarona afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu amiodaronă sunt clasificate în următoarele grupe conform frecvenței:

- foarte frecvente ($\geq 1/10$);
- frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$);
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$);
- rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$);
- foarte rare ($< 1 / 10000$);
- cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată reieșind din datele disponibile).

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Cu frecvență necunoscut ă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>				anemie hemolitică, anemie aplastică, trombocitopeni e	neutropenie, agranulocit oză
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					edem angioneuro tic (edem Quincke), șoc anafilactic
<i>Tulburări endocrine*</i>		hipotiroidism, hipertiroidism, uneori fatale		sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) (sindrom Schwartz- Bartter)	

<i>Tulburări psihice</i>		libido scăzut			delir (inclusiv confuzie), halucinații
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		tremor sau alte simptome extrapiramidale, tulburări de somn, inclusiv coșmaruri	miopatii și/sau neuropatii periferice senzitive, motorii sau mixte, Pot apărea după doar câteva luni de tratament, dar uneori apar după câțiva ani de tratament. Acestea sunt în general reversibile la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).***	ataxie cerebeloasă, hipertensiune intracraniană benignă (pseudotumor cerebri), cefalee: apariția izolată a cefaleei necesită căutarea unei alte patologii asociate	parkinsonism, parosmie
<i>Tulburări oculare</i>	Microdepozitele corneene, prezente aproape constant la adulți, rămân de obicei localizate în zona subpupilară. Acestea pot fi asociate cu percepția halourilor colorate în lumină orbitoare sau cu vedere încețoșată. Microdepozitele corneene sunt depozite de complexe lipidice și sunt reversibile la întreruperea tratamentului.			neuropatie/nevrita optică, vedere încețoșată și scăderea acuității vizuale și edem papilar la nivelul fundului de ochi (vezi pct. 4.4)****	
<i>Tulburări</i>		bradicardie, în	debutul sau	bradicardie	torsada

<i>cardiace</i>		general moderată și dependentă de doză	agravarea aritmiei, uneori urmată de stop cardiac (vezi pct. 4.4 și 4.5), tulburări de conducere (bloc sinoatrial, bloc atrioventricular de diferite grade) (vezi pct. 4.4)	marcată sau stop sinusal la pacienții cu disfuncție a nodului sinusal	vârfurilor (vezi pct. 4.4 și 4.5)
<i>Tulburări vasculare</i>		hipotensiune arterială (hipotensiunea arterială severă sau colapsul pot apărea după supradozaj sau injectare prea rapidă)		vasculite, hiperemia feței (bufeuri)	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		toxicitate pulmonară: pneumonită interstițială difuză sau alveolară și bronșiolită obliterantă cu pneumonie organizată (BOOP), uneori fatală**		bronhospasm la pacienții cu insuficiență respiratorie severă, în special la pacienți astmatici, sindrom de detresă respiratorie acută la adulți, uneori fatal, de obicei imediat după intervenție chirurgicală (interacțiune posibilă cu concentrații crescute de oxigen) (vezi pct. 4.4 și 4.5).	hemoragie pulmonară
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	tulburări gastrointestinale benigne (greață, vărsături,	constipații	xerostomie		pancreatită (acută)

	disgeuzie), care apar de obicei la dozele de atac și dispar pe măsură ce doza scade.				
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	creșteri izolate ale concentrațiilor plasmatice de transaminaze, de obicei moderat (de 1,5 până la 3 ori valorile normale) la începutul tratamentului, care revin la normal după reducerea dozei sau chiar spontan.	boală hepatică acută cu niveluri crescute de transaminaze și/sau icter, inclusiv insuficiență hepatică, uneori fatală.		insuficiență hepatică cronică cu creșterea concentrațiilor plasmatice de transaminaze și/sau icter, inclusiv insuficiență hepatică, uneori fatală.****	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	fotosensibilitate	pigmentarea pielii în albăstrui sau gri-ardezie; după oprirea tratamentului, aceste pigmentări dispar încet (10-24 luni), eczeme		transpirații, cazuri de eritem în timpul radioterapiei, erupții cutanate, în general nespecifice, dermatită exfoliativă, alopecie	reații cutanate severe, cum ar fi necroliza epidermică toxică (TEN)/sindromul Stevens-Johnson (SJS), dermatita buloasă și reacția medicament oasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom lupus-like
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>				epididimita, impotenta	

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		posibilă inflamație a venelor în urma unei perfuzii intravenoase, care poate fi evitată prin utilizarea unui cateter venos central			granulom, inclusiv granulom al măduvei osoase
<i>Leziuni, intoxicații și complicații procedurale</i>					disfuncție primară a grefei după transplant cardiac (vezi pct. 4.4)

* Semne și simptome ale disfuncției tiroidiene:

În absența oricărei manifestări de disfuncție tiroidiană, modificările biochimice „disociate” (creșterea T4, cu valori normale sau puțin mai mici pentru T3) nu justifică întreruperea tratamentului.

- hipotiroidismul se manifesta 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 o revenire treptată la eutiroidism în decurs de 1 până la 3 luni; această întrerupere nu este obligatorie: dacă indicația o justifică, tratamentul cu amiodaronă poate fi continuat în asociere cu terapia de substituție hormonală cu L-tiroxină. Doza de L-tiroxină este ajustată în funcție de TSH.

- hipertiroidismul este mai greu de diagnosticat: simptomele sunt minime și uneori atipice (scădere în greutate, aritmie, angină pectorală, insuficiență cardiacă congestivă); forme psihiatrice la vârstnici și chiar tireotxicoză.

Diagnosticul este susținut de o scădere marcată a concentrațiilor de uTSH. În acest caz, întreruperea tratamentului cu amiodarona este obligatorie. Întreruperea tratamentului este de obicei suficientă pentru a declanșa vindecarea clinică în decurs de 3 până la 4 săptămâni. Cazurile severe, care pot fi fatale, necesită un tratament adecvat urgent.

Dacă tirotoxicoza este severă, cauzată de hipertiroidism sau de afectarea miocardului, eficacitatea inconsecventă a medicamentelor antitiroidiene sintetice necesită terapie susținută cu corticosteroizi (1 mg/kg) și este suficient de prelungită (3 luni). Cazuri de hipertiroidism au fost raportate timp de câteva luni după întreruperea tratamentului cu amiodaronă.

** La pacienții care dezvoltă dispnee de efort sau tuse uscată, izolat sau asociat cu o afecțiune generală (oboseală, scădere în greutate, febră de grad scăzut), este obligatorie efectuarea unei radiografii toracice și, dacă este necesar, întreruperea tratamentului. Aceste pneumonii pot evolua spre fibroză pulmonară. Întreruperea precoce a amiodaronei, indiferent dacă este sau nu asociată cu terapia cu corticosteroizi, duce la regresia tulburării. Semnele clinice dispar de obicei în 3 sau 4 săptămâni; ameliorarea radiologică și funcțională este mai lentă (câteva luni). Au fost raportate mai multe cazuri de pleurezie, de obicei asociate cu pneumonie interstițială (vezi pct. 4.4).

*** Cu toate acestea, recuperarea poate fi incompletă, foarte lentă și poate să nu se manifeste decât după câteva luni de la întreruperea tratamentului.

**** Evoluția poate fi spre scăderea acuității vizuale, mai mult sau mai puțin severă, până la orbire.
***** Aspectul histologic este hepatita pseudoalcoolică sau ciroza.

Tabloul clinic și biologic discret (hepatomegalie inconsecventă, concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor de 1,5 - 5 ori valorile normale) justifică monitorizarea regulată a funcției hepatice. Diagnosticul de boală hepatică cronică trebuie luat în considerare la creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor, chiar moderată, care apare după mai mult de 6 luni de tratament. În general, manifestările clinice și biologice sunt remise la întreruperea tratamentului.

Dacă apar reacții adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

4.9 Supradozaj

Simptome

Ingestia acută a dozelor mari de amiodaronă este rău documentată. Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj care au dus la bradicardie sinusală, bloc cardiac, tahicardie ventriculară, tahicardie ventriculară polimorfă de tip "torsade de pointes", insuficiență circulatorie și insuficiență hepatică.

Tratament

Tratamentul este simptomatic. Bradicardia posibilă poate fi tratată cu atropină, agoniști ai beta-receptorilor, glucagon sau cu stimulator cardiac temporar. Hipotensiunea poate fi tratată cu medicamente inotrope și/sau vasopresoare.

Hemodializa nu este o metodă eficientă de eliminare a amiodaronei din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Terapia cordului; antiaritmice din clasa III. Cod ATC: C01BD01.

Amiodarona face parte din antiaritmicele de clasa III, conform clasificării Vaughan-Williams; totuși, amiodarona posedă și proprietăți ale medicamentelor antiaritmice de clasa I, II și IV. Amiodarona blochează potent canalele de potasiu, blochează slab canalele rapide de sodiu și de calciu și blochează moderat receptorii alfa și beta adrenergici.

Efecte farmacodinamice

Efectele antiaritmice ale amiodaronei sunt:

- prelungirea fazei 3 a potențialului de acțiune,
- reducerea automatismului nodului sinusal,
- inhibarea non-competitivă alfa- și beta-adrenergică,
- încetinirea conducerii sinoatriale, atriale și nodale,
- creșterea perioadei refractare și scăderea excitabilității miocardului la nivel atrial, nodal și ventricular,
- încetinirea conducerii și prelungirea perioadelor refractare în căile atrioventriculare auxiliare.

Efectele hemodinamice și anti-ischemice ale amiodaronei sunt:

- scăderea moderată a rezistenței periferice și reducerea ritmului cardiac, ceea ce duce la o diminuare a consumului de oxigen în miocard,
- inhibarea non-competitivă alfa- și beta-adrenergică,
- creșterea fluxului sanguin în arterele coronariene datorită efectului direct asupra mușchiului neted al arterelor miocardului,
- menținerea debitului cardiac datorită scăderii presiunii aortice și a rezistenței vasculare periferice.

Amiodarona posedă efect inotrop negativ ușor.

A fost efectuată o meta-analiză a 13 studii clinice prospective, controlate, randomizate, care au implicat 6553 de pacienți cu infarct miocardic recent (78%) sau 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 între 200 și 400 mg clorhidrat de amiodaronă.

Această meta-analiză a arătat o scădere semnificativă a mortalității globale în favoarea amiodaronei cu 13% (95% ÎI 0,78-0,99; $p = 0,030$) și a mortalității asociate ratei cu 29% (95% ÎI). 0,59-0,85; $p = 0,0003$).

Cu toate acestea, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență și ținând cont de eterogenitatea studiilor incluse (eterogenitatea legată în special de populațiile incluse, durata urmăririi, metodologia utilizată și rezultatele studiului).

Rata de întrerupere a fost mai mare în grupul cu amiodaronă (41%) decât în grupul placebo (27%). 7% dintre pacienții tratați cu amiodaronă au avut hipotiroidism, comparativ cu 1% în grupul placebo. Hipertiroidismul a fost detectat la 1,4% dintre pacienții tratați cu amiodaronă, comparativ cu 0,5% în grupul placebo.

Pneumonia interstițială a apărut la 1,6% dintre pacienții tratați cu amiodaronă, comparativ cu 0,5% în grupul placebo.

După administrarea intravenoasă, efectele predominante sunt efectele sale simpatolitice (inhibarea non-competitivă alfa- și beta-adrenergică, similară cu efectul medicamentelor antiaritmice de clasa II) și efectele de blocare a canalelor de calciu (similare cu efectul medicamentelor antiaritmice de clasa IV). Efectul hemodinamic predominant după administrarea intravenoasă a amiodaronei este hipotensiunea arterială, care rezultă din scăderea rezistenței vasculare sistemice și a efectului inotrop negativ. Tensiunea arterială, de obicei scade; totuși, hipotensiunea mai severă poate fi prevenită prin reducerea vitezei de perfuzare. Efectul inotrop negativ direct al amiodaronei administrate intravenos este redus și tranzitoriu (de obicei, persistă timp de o oră după o injecție în bolus și până la 24 de ore după perfuzie). De obicei, acesta nu provoacă o scădere a debitului cardiac, cu excepția pacienților cu disfuncție ventriculară stângă, la care debitul cardiac poate fi temporar redus. Când se injectează amiodaronă, poate apărea tahicardie care, de obicei, persistă timp de aproximativ 5 minute după administrare. Bradicardia poate să apară la 10 până la 15 minute după injectarea în bolus. Bradicardia poate fi prezentă în timpul perfuziei intravenoase. Dacă perfuzia este administrată la mai mult de 3 - 5 zile, bradicardia dispare, de obicei, spontan.

După administrarea intravenoasă (injecție în bolus) efectul antiaritmice apare deja în prima oră după administrare; în timpul tratamentului parenteral continuu (perfuzabil), efectul maxim este atins în 2 zile.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice controlate la copii și adolescenți.

În studiile publicate, siguranța amiodaronei a fost evaluată la 1118 pacienți pediatrici cu diferite aritmii. Următoarele doze au fost utilizate în studiile clinice pediatrice.

Oral:

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

Intravenos:

- doza de atac: 5 mg/kg greutate corporală timp de la 20 minute până la 2 ore.
- doza de întreținere: 10 până la 15 mg/kg/zi timp de la câteva ore până la câteva zile.

Dacă este necesar, terapia orală poate fi inițiată concomitent cu doza obișnuită de atac.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După injecția intravenoasă, amiodarona atinge rapid concentrațiile plasmatice maxime.

Distribuție

Scăderea rapidă a concentrațiilor plasmatice se datorează în principal distribuției sale în țesuturile periferice. Volumul de distribuție este de la 40 la 130 l/kg. Concentrațiile maxime în mușchiul cardiac sunt obținute în câteva minute după o injecție intravenoasă. Concentrațiile de amiodaronă din mușchiul cardiac sunt mai mari decât cele obținute în plasmă.

Biotransformare

Metabolizarea și eliminarea sunt identice ca în cazul administrării orale. Timpul de înjumătățire este în medie de la 3,2 până la 20,7 ore după o singură injecție intravenoasă și circa 50 de zile după doze repetate sau perfuzii intravenoase. Amiodarona este metabolizată în principal în ficat și parțial în intestine (adică în mucoasa intestinală). În ficat, este metabolizată prin intermediul citocromului P450 (izoenzima CYP3A4). Principalele căi metabolice sunt deiodinarea, hidroxilarea, O- și N-dealchilarea (deetilarea). În procesul de deetilare, se produce N-desetilaminodaronă, metabolitul principal și farmacologic activ al amiodaronei (conform unor autori se produce în mucoasa intestinală). Au fost identificați și alți metaboliți (deiodinați), dar posibilele lor acumulări, efecte farmacodinamice și toxice nu au fost încă studiate în totalitate.

Eliminare

Amiodarona se excretă prin bilă (în fecale) și prin rinichi. Deoarece este metabolizată aproape complet, se regăsește în materiile fecale și urină în cantități neglijabile. Timpul de înjumătățire prin eliminare după o singură doză de amiodaronă este în medie de 3,2 până la 20,7 ore. După administrarea prelungită, timpul de înjumătățire al amiodaronei este foarte lung, adică de la 13 la 103 zile (în medie 53 ± 24 zile).

În primele câteva zile de tratament amiodarona se acumulează în organism. Eliminarea acesteia începe doar după câteva zile. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se realizează treptat, în câteva săptămâni sau luni. După întreruperea tratamentului, eliminarea amiodaronei continuă timp de câteva luni. Datorită caracteristicilor menționate mai sus ale amiodaronei, tratamentul trebuie inițiat cu doze mari (de atac), pentru a obține cât mai curând posibil concentrațiile tisulare necesare pentru efectul terapeutic.

Pacienții cu tahicardie sau fibrilație ventriculară, disfuncție ventriculară stângă, insuficiență renală sau hepatică

Proprietățile farmacocinetice ale amiodaronei la voluntari sănătoși și la pacienții cu tahicardie sau fibrilație ventriculară, insuficiență renală, insuficiență hepatică sau disfuncție ventriculară stângă sunt similare; prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei (cu excepția insuficienței hepatice foarte severe sau a disfuncției ventriculare stângi).

Pacienți vârstnici

Farmacocinetica amiodaronei este puțin modificată la pacienții vârstnici, dar aceste modificări sunt nesemnificative clinic.

Pacienții diabetici

Într-un studiu clinic, s-a constatat că în ciuda farmacocineticii nemodificate (concentrației plasmatice) a amiodaronei la pacienții diabetici, efectul antiaritmîc și efectul de încetinire a ritmului cardiac au fost întârziate. Motivul acestor constatări nu a fost încă pe deplin studiat, dar este considerat a fi un rezultat al neuropatiei diabetice autonome.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii clinice pediatrice controlate. În datele limitate publicate disponibile la pacienții pediatrici, nu s-au observat diferențe comparativ cu adulții.

Farmacocinetica N-desetilamiodaronei (DEA) este similară cu cea a amiodaronei. După administrarea intravenoasă (injecție în bolus sau perfuzie), nu se produc cantități semnificative de DEA (concentrațiile serice nu depășesc, de obicei, 0,05 mg/l). În cazul administrării cronice, concentrația serică de DEA crește treptat (în câteva săptămâni sau luni) la aproximativ 80% din cea obținută la administrarea amiodaronei. Distribuția DEA este similară cu cea a amiodaronei, iar volumul de distribuție este între 68 și 168 l/kg. Metabolizarea DEA nu a fost încă studiată pe deplin; DEA este probabil metabolizată prin dezalchilare secundară în amine primare. Se elimină în același mod ca amiodarona; timpul de înjumătățire prin eliminare este chiar mai lung decât cel al amiodaronei.

Efectul farmacodinamic al DEA la om nu a fost complet studiat. În studiile la animale, efectele electrofiziologice și antiaritmice ale DEA au fost similare cu cele ale amiodaronei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doză unică au evidențiat toxicitatea scăzută a amiodaronei. Valorile LD₅₀ orale au fost mai mari de 3 g/kg. Semnele clinice de toxicitate indică efecte asupra sistemului nervos central.

Studii de toxicitate după doze repetate au fost efectuate la șobolani, iepuri și câini după administrare orală, intraperitoneală și intravenoasă. Tratamentul a durat de la câteva zile până la câteva luni. Cele mai importante efecte toxice ale amiodaronei, precum și ale N-desetilamiodaronei, au fost observate în ficat, plămâni, glandă tiroidă și rinichi.

Testele de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* nu au evidențiat nici un potențial genotoxic al amiodaronei. Într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani la șobolani, amiodarona a determinat o creștere a tumorilor foliculare tiroidiene (adenoame și/sau carcinoame) la ambele sexe la expuneri relevante clinic. Deoarece rezultatele testelor de mutagenicitate au fost negative, este propus mai degrabă un mecanism epigenic, decât genotoxic pentru acest tip de inducție tumorală. La șoarece nu au fost observate carcinoame, dar a fost observată o hiperplazie foliculară tiroidiană dependentă de doză. Aceste efecte asupra tiroidei la șobolani și șoareci sunt cel mai probabil datorate efectelor amiodaronei asupra sintezei și/sau eliberării hormonilor glandei tiroide. Relevanța acestor constatări pentru om este redusă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic (E1519)

Polisorbat 80 (E433)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

Amiokordin soluție injectabilă este incompatibil cu soluții saline și trebuie administrat numai în soluție de dextroză 50 mg/ml. Amiokordin soluție injectabilă, diluată cu soluție de dextroză 50 mg/ml la o concentrație mai mică de 0,6 mg/ml, este instabilă. Soluțiile care conțin mai puțin de 2 fiole Amiokordin soluție injectabilă în 500 ml dextroză 50 mg/ml sunt instabile și nu trebuie utilizate.

Utilizarea echipamentelor de administrare sau a dispozitivelor care conțin plastifianți, cum ar fi DEHP (di 2 etilhexilftalat) în prezența amiodaronei poate duce la scurgerea DEHP. Pentru a minimiza expunerea pacientului la DEHP, diluția finală de amiodarona pentru perfuzie ar trebui administrată de preferință prin seturi care nu conțin DEHP.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole a câte 3 ml soluție injectabilă. Fiolele sunt produse din sticlă incoloră de tip I Ph. Eur.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie nimicit în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni privind modul de preparare și manipulare a soluției injectabile:

Amiokordin 150 mg/3 ml soluție injectabilă poate fi amestecat numai cu soluție dextroză 50 mg/ml.

Administrarea intravenoasă trebuie efectuată timp de cel puțin 3 minute.

Doza de atac în perfuzie intravenoasă trebuie administrată în 250 ml soluție dextroză 50 mg/ml timp de la 20 minute până la 2 ore.

Doza de întreținere în perfuzie intravenoasă trebuie administrată în 250 ml soluție dextroză 50 mg/ml.

Perfuziile intravenoase trebuie administrate cu ajutorul unei pompe de volum prin intermediul unui cateter venos central.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

28815

9. DATA AUTORIZĂRII

31.01.2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>