

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

AMIODARON/АМИОДАРОН, 200 mg, таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи 200 mg амиодарон хидрохлорид, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета.

4 КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третманот со амиодарон треба да започне и да се мониторира само во болница или под контрола на лекар специјалист. Амиодаронот е индициран само за третман на тешки пореметувања на срцевиот ритам кои не реагираат на третман со други лекови или кога другите лекови не може да се употребат.

Тахиаритмии поврзани со Wolff-Parkinson-White синдромот.

Атријален флатер и фибрилација, кога не може да се употребат други лекови.

Сите типови на тахиаритмии од пароксизмална природа, вклучувајќи: суправентрикуларни, нодални и вентрикуларни тахикардии, вентрикуларна фибрилација: кога други лекови не може да се употребат.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Возрасни

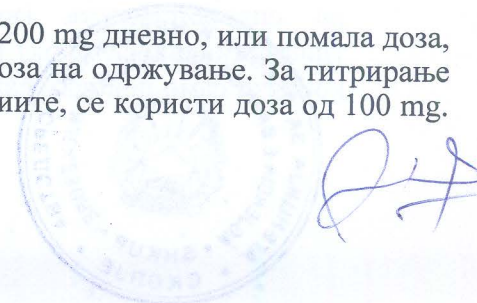
Особено е важно да се користи најниската ефективна доза. Третманот за секој пациент треба да се определи поединечно, врз основа на одговорот на пациентот и бенефитот од третманот. Вообичаено, ефикасен е следниов режим на дозирање:

Почетна стабилизација

Третманот треба да се започне со 200 mg, три пати на ден во тек на една недела. Потоа, дозата треба да се намали на 200 mg, два пати на ден во текот на следната недела.

Терапија на одржување

По почетниот период дозата треба да се намали на 200 mg дневно, или помала доза, доколку е соодветно. Ретко, потребна е повисока доза на одржување. За титрирање на најниската ефективна доза за контрола на аритмиите, се користи доза од 100 mg.



Дозата на одржување треба редовно да се реевалуира, особено ако истата е повисока од 200 mg на ден.

Општи препораки

Почетна доза

За брзо да се постигне потребното ниво на лекот во ткивата, потребна е висока доза.

Терапија на одржување

Превисока доза на одржување може да предизвика несакани дејства за кои се претпоставува дека се поврзани со високото ниво на амиодарон и на неговите метаболити во ткивата.

Амиодаронот во голема мера се врзува за плазматските протеини и има просечен полуживот во плазмата од 50 дена (во дијапазон од 20 до 100 дена). Од тоа произлегува дека за време на титрирањето на дозата, мора да се остави доволно време за постигнување на нова рамнотежа на дистрибуцијата на лекот. Кај пациенти со потенцијално смртоносни аритмии, долгиот полуживот на амиодаронот претставува важен безбедносен механизам, бидејќи евентуалното пропуштање на доза нема значително да влијае на вкупниот терапевтски ефект. Особено е значајно да се употребува најниската ефективна доза, а пациентот редовно да се контролира, за да се откријат клиничките знаци на можното предозирање со амиодарон. Потоа, третманот со амиодарон може соодветно да се прилагоди.

Намалување на дозата/прекин на третманот

Несаканите дејства исчезнуваат соодветно со падот на нивоата на лекот во ткивата. По прекин на третманот со лекот, амиодаронот врзан во ткивата може да го заштити пациентот и до еден месец. Сепак, треба да се земе во предвид можноста за повторна појава на аритмии во овој период.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста од употребата на амиодарон кај деца не е утврдена.

Достапните податоци се опишани во деловите 5.1 и 5.2, но не може да се даде препорака за дозирањето.

Постари пациенти

Како и кај другите пациенти, и кај постарите пациенти треба да се употребува минималната ефективна доза. Иако, нема докази дека кај оваа група на пациенти потребно е различно дозирање, тие може да бидат повеќе подложни на брадикардија и на пореметувања на спроводливоста во случај на употреба на превисоки дози. Посебно внимание треба да се посвети на контролата на функцијата на тироидната жлезда (види делови: 4.3, 4.4 и 4.8).

Таблетите Амиодарон се наменети за перорална употреба.

4.3. Контраиндикации

- Синусна брадикардија и синоатријален блок. Кај пациенти со тешки нарушувања на спроводливоста (висок степен на AV блок, бифасикуларен или трифасикуларен блок) и болест на синусниот јазол, амиодаронот може да се користи само доколку пациентот има вграден пејсмејкер.



- Утврдена дисфункција на тироидејата или историја на дисфункција на тироидејата. Пред започнување на третманот со амиодарон, кај сите пациенти треба да се направат лабораториски испитувања за проверка на функцијата на тироидејата.
- Позната преосетливост на амиодарон, на било која од помошните супстанции на лекот или на јод.
- Истовремена примена на амиодарон со лекови кои можат да предизвикаат *torsades de pointes* (види дел 4.5).
- Бременост, освен во исклучителни случаи (види дел 4.6).
- Лактација (види дел 4.6).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Амиодаронот може да предизвика сериозни несакани дејства кои ги зафаќаат очите, срцето, белите дробови, хепарот, тироидејата, кожата и периферниот нервен систем (види дел 4.8.). Бидејќи овие несакани дејства може да бидат одложени, пациентите кои се на долготраен третман, треба внимателно да се контролираат. Несаканите дејства се дозно зависни, и поради тоа, треба да се применува најниската ефективна доза на одржување.

Пред започнување на некоја хируршка интервенција, анестезиологот треба да се информира дека пациентот зема амиодарон (види дел 4.5 и 4.8.).

Срцеви нарушувања (види дел 4.8)

Превисока доза може да предизвика тешка брадикардија и нарушувања на спроводливоста со појава на идиовентрикуларен ритам, особено кај постарите пациенти или во тек на третманот со дигиталис. Во такви случаи, третманот со амиодарон треба да се прекине. Доколку е потребно, може да се дадат бета-адреностимулатори или глугагон. Поради долгиот полуживот на амиодаронот, во случај на тешка симптоматска брадикардија, треба да се разгледа потребата од вградување на пејсмејкер.

Амиодарон применет перорално не е контраиндициран кај пациенти со латентна или манифестна срцева инсуфициенција, но потребна е претпазливост, бидејќи повремено може да дојде до влошување на постоечката срцева инсуфициенција. Во такви случаи, Амиодарон може да се користи со други соодветни терапии.

Фармаколошкото дејство на амиодаронот ги предизвикува следиве промени на ЕКГ: продолжување на QT интервалот (поради продолжената реполаризација) со можна појава на U-бранови и искривени Т-бранови. Овие промени не се знак на кардиотоксичноста на лекот.

Кај постарите пациенти може да се јави значително забавување на срцевата фреквенција.

Во случај на појава на AV блок од втор или трет степен, синоатриален блок или бифасцикуларен блок, третманот со амиодарон треба да се прекине.

Амиодаронот има мало проаритмиско дејство. Забележана е појава на нови аритмии или влошување на третираните аритмии, понекогаш и со фатален исход. Важно е, иако е тешко, да се разликува неделувањето на лекот од неговото проаритмиско дејство, без разлика дали е поврзано со влошување на состојбата на срцето. Проаритмиските дејства генерално се јавуваат во врска со факторите кои доведуваат до продолжување на QT интервалот како што се интеракциите со други лекови и/или електролитните нарушувања (види дел 4.5 и 4.8). И покрај



продолжувањето на QT интервалот, амиодаронот покажува слаба торсадогена активност.

Пред почетокот на третманот со амиодарон се препорачува да се направи ЕКГ и да се измери нивото на калиумот во серумот. Во тек на третманот, се препорачува следење на ЕКГ-то.

Амиодарон може да го зголеми прагот на дефибрилација и/или прагот на регулирање на брзината кај пациенти со имплантабилен кардиовертер дефибрилатор или пејсмејкер, што може негативно да влијае на ефикасноста на апаратот. Се препорачуваат редовни контроли за да се обезбеди правилно функционирање на апаратот по започнувањето на третманот или промена на дозирање.

Тешка брадикардија (види дел 4.5):

Случаи на тешка, потенцијално опасна по живот брадикардија и срцев блок се забележани при употреба на амиодарон во комбинација со софосбувир во комбинација со друг антивирусен лек со директно дејство (ДАА) кој се користи во терапија на хепатитис Ц (ХЦВ), како што се даклатасвир, симепревивр или ледипасвир. Поради тоа, не се препорачува истовремена примена на овие лекови со амиодарон.

Ако истовремената употреба со амиодарон не може да се избегне, се препорачува пациентите внимателно да се следат при започнување на терапијата со софосбувир во комбинација со други ДАА. Пациентите за кои се смета дека се изложени на висок ризик од брадиаритмија треба постојано да се следат најмалку 48 часа во соодветни клинички услови по започнувањето на истовремениот третман со софосбувир.

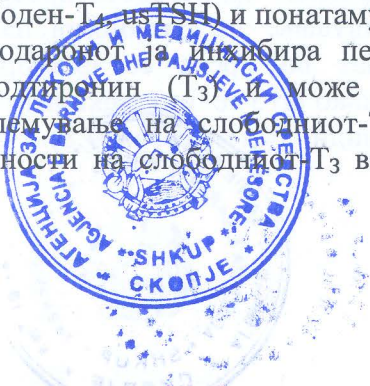
Пациентите кои ги примаат овие лекови за терапија на хепатитис Ц во комбинација со амиодарон, со или без други лекови кои го забавуваат срцевиот ритам, треба да бидат предупредени за симптомите на брадикардија и срцев блок и треба да се советуваат да побараат итен медицински совет во случај на појава на овие симптоми кај нив.

Ендокрини нарушувања (види дел 4.8)

Амиодаронот може да предизвика појава на хипотиреоза или хипертиреоза, особено кај пациенти со персонална историја на заболувања на тироидејата. Пред започнување на третманот со амиодарон, кај сите пациенти треба да се направи клиничка и биолошка (вклучувајќи ултрасензитивна TSH (usTSH) контрола). Со овие контроли треба да се продолжи во текот на третманот, на интервали од 6 месеци, и неколку месеци по прекинување на третманот со амиодарон. Ова, особено е важно кај постарите пациенти. Кај пациентите, кај кои анамнезата упатува на зголемен ризик од дисфункција на тироидејата, се препорачува редовна контрола. Кога постои сомнение за нарушена функција на тироидејата, треба да се измери нивото на usTSH во серумот.

Амиодаронот содржи јод, и поради тоа може да интерферира со превземањето на радиоактивниот јод. Меѓутоа, тестовите за функцијата на тироидејата (слободен-T₃, слободен-T₄, usTSH) и понатаму може да се интерпретираат.

Амиодаронот ја инхибира периферната конверзија на левотироксинот (T₄) во тријодиронин (T₃) и може да предизвика изолирани биохемиски промени (зголемување на слободниот-T₄ во серумот, благо намалување или нормални вредности на слободниот-T₃ во серумот) кај клинички еутироидни пациенти. Во



овие случаи, нема причина за прекинување на третманот со амиодарон, доколку нема клинички или биолошки доказ (usTSH) за заболување на тироидејата.

Хипотироидизам

На хипотироидизам треба да се посомневаме во случај на појава на следниве клинички знаци: зголемување на телесната тежина, интолеранција на ладно, намалена активност, изразена брадикардија. Дијагнозата се потврдува преку порастот на usTSH во серумот и пренагласен

TSH одговор на TRH. Нивоата на T_3 и T_4 може да бидат ниски. Еутироидизам вообичаено се постигнува во тек на 3 месеци по прекинување на третманот. При животозагрозувачки состојби, третманот со амиодарон може да продолжи во комбинација со левотироксин. Дозата на левотироксин се прилагодува во однос на нивото на TSH.

Хипертироидизам

Хипертироидизам може да се јави во тек на третманот со амиодарон, или до неколку месеци по прекинување на терапијата. Клиничките знаци, како што се намалување на телесната тежина, астенија, вознемиреност, забрзана срцева работа, појава на аритмија, ангина пекторис и конгестивна срцева слабост, треба да го предупредат лекарот. Дијагнозата се потврдува со намалувањето на серумското ниво на ултрасензитивниот TSH (usTSH), порастот на T_3 и намалениот TSH одговор на тиреотропниот ослободувачки хормон. Можен е и пораст на реверзниот T_3 (rT3).

Во случај на хипертириидизам третманот со амиодарон треба да се прекине. Клиничко подобрување вообичаено настанува во тек на неколку месеци, иако се опишани и тешки случаи, понекогаш со фатален исход. Клиничкото подобрување му претходи на нормализација на функционалните тестови на тироидната жлезда.

За третман на тешка тироидна хиперактивност се користат антитироидни лекови, при што во почетокот може да бидат потребни високи дози. Овој третман не е секогаш ефикасен, па понекогаш, истовремено треба да се применат високи дози на кортикостероиди (1mg/kg преднизолон) во тек на неколку недели.

Нарушувања на видот (види дел 4.8)

Ако дојде до појава на замаглен или намален вид, веднаш треба да се направи комплетен офталмолошки преглед, вклучувајќи и фундоскопија. При појава на невропатија и/или невритис на оптичкиот нерв потребен е прекин на третманот со амиодарон, поради можна прогресија до слепило. Доколку не се појави замаглен или намален вид, офталмолошки преглед се препорачува еднаш годишно.

Хепатобилијарни нарушувања (види дел 4.8)

Амиодарон може да има различни ефекти на хепарот, вклучувајќи и цироза, хепатитис, жолтица и хепатална инсуфициенција. Опишани се и фатални случаи, воглавно после долготраен третман, но понекогаш, иако ретко, набрзо по започнување на терапијата со амиодарон, особено по интравенозно давање. Поради тоа, се препорачува да се мониторира хепаталната функција, особено вредностите на трансаминазите, пред почетокот на третманот и потоа на секои шест месеци. Дозата на амиодарон треба да се намали или третманот да се прекине ако зголемувањето на трансаминазите надмине три пати над горната граница на нормалните вредности.



На почетокот на третманот можен е пораст на вредностите на трансаминазите во серумот (1.5 до 3 пати над горната граница на нормалните вредности). Вредностите на трансаминазите можат да се вратат во нормалните граници по намалување на дозата или спонтано.

Можна е појава на изолирани случаи на акутно хепатално нарушување со пораст на вредностите на трансаминазите во серумот и/или појава на жолтица. Во тие случаи третманот треба да се прекине.

Опишани се случаи на хронични хепатални заболувања. На оваа дијагноза упатуваат промените на лабораториските наоди кои можат да бидат минимални (покачени вредности на трансаминазите од 1.5 до 5 пати над горната граница на нормалните вредности) или клинички знаци (можна хепатомегалија) во тек на лекувањето подолго од 6 месеци. Поради тоа се советува рутинска контрола на функционалните тестови на хепарот. Променетите резултати на клиничките и лабораториските тестови вообичаено се нормализираат по прекинување на третманот, но опишани се и случаи со фатален исход. Хистолошките наоди може да наликуваат на псевдоалкохолен хепатит, но може да бидат и варијабилни, вклучувајќи и цироза.

Иако, во литературата нема извештаи за потенцирање на несаканите дејства на алкохолот врз хепарот, пациентите во тек на третманот со амиодарон се советуваат да внесуваат умерена количина на алкохол.

Нарушувања на нервниот систем (види дел 4.8)

Амиодаронот може да предизвика периферна сензомоторна невропатија и/или миопатија. Двете состојби може да бидат сериозни, но до оздравување, кое не мора да биде комплетно, вообичаено доаѓа во тек на неколку месеци по прекин на третманот со амиодарон.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања (види дел 4.8)

Појавата на диспнеја или непродуктивна кашлица може да биде поврзана со пулмонална токсичност (хиперсензитивен пневмонитис, алвеоларен/интерстициелен пневмонитис или фиброза, плевритис, облитерирачки бронхиолитис со организирана пневмонија). Појвените симптоми може да бидат: диспнеја (која може да биде сериозна и необјаслива од моменталниот кардиолошки статус), непродуктивна кашлица, и влошување на општата здравствена состојба (замор, губење на телесната тежина и треска). Почетокот обично е бавен, но може брзо да прогредира. Иако, повеќето опишани случаи се поврзани со долготрајно лекување, неколку се појавиле набрзо по започнување на третманот.

Пред почеток на третманот, пациентите треба внимателно клинички да се евалуираат и да се земе во предвид рентгенграфија на градниот кош. Во тек на третманот, во случај на сомневање за пулмонална токсичност, овие прегледи треба да се повторат и да се дополнат со испитување на белодробната функција, вклучувајќи, кога тоа е можно и мерење на трансфер факторите. Почетните радиолошки промени тешко може да се разликуваат од пулмоналната венска конгестија. Пулмоналната токсичност вообичаено е реверзибилна по рано прекинување на третманот со амиодарон, со или без кортикостероидна терапија. Клиничките симптоми обично се повлекуваат во тек на неколку недели, проследено со побавно подобрување на радиолошкиот наод и белодробната функција. Состојбата кај поедини пациенти може да се влоши и покрај прекин на терапијата со амиодарон.



Нарушувања на кожа и поткожно ткиво (види дел 4.8)

Бидејќи пациентите кои земаат амиодарон може да станат преосетливи на сончева светлина и до неколку месеци по прекин на третманот со амиодарон, треба да им се препорача избегнување на изложување на сонце и користење на заштитни мерки. Кај повеќето случаи симптомите се ограничени на пецкање, жарење и еритем на деловите на кожата изложени на сонце, но можни се и тешки фототоксични реакции со создавање на пликови (види точка 4.8).

Тешки булозни реакции:

Забележани се животозагрозувачки или дури и фатални кожни реакции Steven-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза (види дел 4.8). Ако се појават симптоми или знаци на Steven-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза (на пример, прогресивен осип на кожата често со плускавци или мукозни лезии), третманот со амиодарон треба веднаш да се прекине.

Интеракции со други лекови (види дел 4.5)

Не се препорачува истовремена примена на амиодарон со следниве лекови: бета блокатори, инхибитори на калциумовите канали кои ја намалуваат срцевата фреквенција (верапамил, дилтиазем) и стимулирачки лаксативи кои можат да предизвикаат хипокалемија.

Пријавено е зголемување на плазматските нивоа на флекаинид при истовремена примена со амиодаран. Потребно е соодветно намалување на дозата на флекаинид и внимателно мониторирање на пациентите.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Фармакодинамски интеракции

Лекови кои предизвикуваат Torsade de pointes или продолжување на QT интервалот

Лекови кои предизвикуваат torsade de pointes

Истовремената терапија со следните лекови кои го продолжуваат QT интервалот е контраиндицирана (види дел 4.3), поради зголемениот ризик од Torsades de pointes; на пример:

- Класа Ia антиаритмици, пример кинидин, прокаинамид, дисопирамид.
- Класа III антиаритмици, пример соталол, бретилиум.
- Интравенски еритромицин, котримоксазол или пентамидин инјекција.
- Некои антипсихотици, пример хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол, амилсулпирид и сертиндол.
- Литиум и трициклични антидепресиви, пример доксерпин, мапротилин, амитриптилин.
- Одредени антихистаминици, пример терфенадин, астемизол, мизоластин.
- Антималарици, пример кинин, мефлокин, хлорокин, халофантрин.
- Моксифлоксацин.

Лекови кои предизвикуваат продолжување на QT интервалот

Истовремената примена на амиодарон со лекови кои го продолжуваат QT интервалот (како што е кларитромицин) мора да биде базирана на внимателна проценка на потенцијалните ризици и придобивки за секој пациент поединечно,



бидејќи може да се зголеми ризикот од Torsade de pointes и пациентите треба да се следат поради можноста од продолжување на QT интервалот.

Истовремената употреба на амиодарон со флуорохинолони треба да се избегнува (истовремената употреба со моксифлоксацин е контраиндицирана). Опишани се ретки случаи на продолжување на QTc интервалот, со или без Torsades de pointes, кај пациенти кои истовремено земале амиодарон со флуорохинолони (види дел 4.3).

Лекови кои ја намалуваат срцевата фреквенција или предизвикуваат автоматизам или нарушувања во спроведувањето.

Не се препорачува истовремена примена со следните лекови:

- Бета блокатори и инхибитори на калциумовите канали кои ја намалуваат срцевата фреквенција (верапамил, дилтиазем); може да доведат до зголемување на негативните хронотропни својства и забавување на срцевата спроводливост.

Лекови кои може да предизвикаат хипокалиемија:

Не се препорачува истовремена примена со следните лекови:

- стимулирачки лаксативи кои можат да предизвикаат хипокалиемија, со што се зголемува ризикот од Torsades de pointes; треба да се применуваат други видови на лаксативи.

Претпазливост е потребна при истовремена терапија со лекови кои, исто така, може да предизвикаат хипокалиемија и/или хипомагнезијемија, како на пример, диуретици, системски кортикостероиди, тетракосактид, интравенски амфотерицин.

Во случај на хипокалиемија, треба да се преземат корективни мерки и да се следи QT интервалот. Во случај на појава на Torsades de pointes не смее да се применуваат антиаритмици. Може да се вгради срцев електростимулатор и да се примени магнезиум интравенски.

Општа анестезија

Претпазливост е потребна кај пациентите кај кои ќе се спроведе општа анестезија, или кои се на терапија со високи дози на кислород.

Потенцијално сериозни компликации пријавени се кај пациентите кои земале амиодарон во тек на општа анестезија: брадикардија која не реагира на атропин, хипотензија, нарушувања на спроведувањето, намален минутен волумен.

Забележани се неколку случаи на респираторен дистрес кај возрасни, понекогаш и фатален, најчесто во периодот веднаш после операцијата. Ова може да е последица на интеракција со високите дози на кислород.

Ефект на амиодарон врз други лекови

Амиодарон и/или неговиот метаболит, дезетиламиодарон, ја инхибираат активноста на CYP1A1, CYP1A2/CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-гликопротеинот и може да ја зголемат изложеноста на нивните супстрати.

Поради долгиот полуживот на амиодарон, интеракции може да се забележат во тек на неколку месеци по прекинување на третманот со амиодарон.

PgP супстрати

Амиодарон е P-гр инхибитор. Истовремената примена со P-гр супстрати се очекува да резултира со зголемување на нивната изложеност.

Дигиталис

Додавање на амиодарон кај пациенти кои веќе се на терапија со дигоксин, ќе доведе



до зголемување на плазматската концентрација на дигоксин и на тој начин ќе предизвика симптоми и знаци поврзани со високо ниво на дигоксин. Се препорачува клинички, ЕКГ и биолошки мониторинг и преполовување на дозата на дигоксин. Исто така, можно е и синергистичко дејство врз срцевата фреквенција и атриовентрикуларната спроводливост.

Дабигатран

Претпазливост е потребна при истовремена примена на амиодарон со дабигатран, бидејќи постои ризик од крварење. Може да биде потребно прилагодување на дозата на дабигатран.

CYP 2C9 супстрати

Амиодарон ги зголемува плазма концентрациите на оралните антикоагуланти (варфарин) и фенитоин преку инхибиција на CYP 2C9.

- Варфарин

Дозата на варфарин треба да се намали соодветно. Се препорачува почесто следење на протромбинското време во тек на третманот и после третманот со амиодарон.

- Фенитоин

Во случај на појава на знаци на предозирање (што резултира со појава на невролошки знаци), потребно е намалување на дозата на фенитоин и мерење на плазматските нивоа.

CYP P450 3A4 супстрати

Истовремената примена на овие лекови со амиодарон, кој е инхибитор на CYP 3A4, може да резултира со зголемување на нивните концентрации во плазма, што може да доведе до зголемување на нивната токсичност:

- Циклоспорин: при истовремена примена со амиодарон, плазматските нивоа на циклоспорин може да се зголемат 2 пати. Може да биде потребно намалување на дозата на циклоспорин, со цел плазматската концентрација да се одржи во рамките на терапевтскиот опсег.

- Статини: ризикот од мускулна токсичност се зголемува при истовремена примена на амиодарон со статини кои се метаболизираат преку CYP 3A4, како што се симвастатин, аторвастатин и ловастатин. Поради тоа, при истовремена терапија со амиодарон, се препорачува примена на статин кој не се метаболизира преку CYP 3A4.

- Други лекови кои се метаболизираат преку цитохром P450 3A4: такви лекови се лидокаин, такролимус, силденафил, фентанил, мидазолам, триазолам, дихидроерготамин, ерготамин и колхицин.

CYP 2D6 супстрати

• флекаинид

Со оглед на тоа дека, флекаинид главно се метаболизира преку CYP 2D6, со инхибиција на овој изоензим, амиодарон може да ја зголеми плазматската концентрација на флекаинид. Поради тоа, се препорачува намалување на дозата на флекаинид за 50% и внимателно следење на пациентот, заради можноста од појава на несакани ефекти. Во такви случаи, се препорачува внимателно следење на плазматските концентрации на флекаинид.



Ефект на други лекови врз амиодарон

CYP3A4 и CYP2C8 инхибиторите може да имаат потенцијал да го инхибираат метаболизмот на амиодарон и да ја зголемат изложеноста на амиодарон.

Се препорачува избегнување на примена на CYP 3A4 инхибитори за време на третманот со амиодарон.

Сокот од грејпфрут го инхибира цитохром P450 3A4 и може да ја зголеми концентрацијата на амиодарон во плазмата. За време на третманот со амиодарон треба да се избегнува сок од грејпфрут.

Други интеракции на лекови со амиодарон (види дел 4.4)

Не се препорачува истовремена примена на амиодарон со софосбувир во комбинација со друг антивирусен лек со директно дејство кој се користи во терапија на хепатитис Ц (како што се даклатасвир, симепревивр или ледипасвир), бидејќи може да доведе до сериозна симптоматска брадикардија. Механизмот за овој ефект на брадикардија е непознат.

Ако не може да се избегнува истовремена примена, се препорачува кардиолошко следење (види дел 4.4).

4.6. Употреба за време на бременост и доене

Бременост

Нема доволно податоци за употребата на амиодарон во текот на бременоста кај луѓето, за да може да се процени било каква можна токсичност. Сепак, поради неговото дејство врз тироидната жлезда на фетусот, употребата на амиодарон во период на бременост е контраиндицирана, освен во исклучителни случаи.

Ако, поради долгиот полуживот на амиодарон, се размислува за прекин на третманот пред планираното забременување, треба да се процени односот на вистинскиот ризик од повторното јавување на животозагрозувачки аритмии во однос на можните ризици за фетусот.

Доене

Амиодарон се излачува во мајчиното млеко во големи количини, поради што доењето е контраиндицирано.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Способноста за возење или ракување со машини може да биде нарушена кај пациентите со клинички симптоми на нарушувања на око, предизвикани од амиодарон.

4.8. Несакани дејства

Следниве несакани дејства се класифицирани по органски системи и подредени според фреквенција на: многу чести ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); помалку чести ($\geq 0.1\%$ и $< 1\%$); ретки ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$), многу ретки ($< 0.01\%$), непозната фреквенција (не може да се утврди од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем:

Многу ретки:



- хемолитичка анемија;
- апластична анемија;
- тромбоцитопенија.

Кај пациенти кои земале амиодарон има случајни наоди на грануломи на коскената срцевина. Клиничкото значење на овие наоди е непознато.

Кардиолошки нарушувања:

Чести:

- брадикардија, вообичаено умерено тешка и дозно зависна.

Помалку чести:

- појава или влошување на аритмиите, понекогаш проследено со срцев застој (види дел 4.4 и 4.5.);
- нарушувања на спроводливоста (синоатријален блок, AV блок од различни степени) (види дел 4.4).

Многу ретки:

- изразена брадикардија или синус аррест кај пациенти со дисфункција на синусниот јазол и/или кај постари пациенти.

Непозната фреквенција:

- torsade de pointes.

Нарушувања на ендокринолошкиот систем (види дел 4.4):

Чести:

- хипотироидизам;
- хипертироидизам, понекогаш со фатален исход.

Многу ретки:

- синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH).

Нарушувања на очите:

Многу чести:

- микродепозити во корнеата, вообичаено ограничени на подрачјето под зеницата, кои обично се видливи само при преглед со slit лампа. Тие може да бидат поврзани со појава на обоени кругови при гледање во светлосен извор или заматен вид. Корнеалните микродепозити претставуваат сложени липидни депозити и се реверзибилни по прекинување на третманот. Депозитите главно се бенигни и не бараат прекин на третманот со амиодарон.

Многу ретки:

- оптичка невропатија/невритис кој може да напредува до слепило (види дел 4.4).

Гастроинтестинални нарушувања:

Многу чести:

- бенигни гастроинтестинални нарушувања (гадење, повраќање, дизгеузија) кои обично се јавуваат при примена на ударна доза и се повлекуваат со намалување на дозата.



Чести:

- опстипација.

Помалку чести:

- сува уста.

Непозната фреквенција:

- панкреатитис/акутен панкреатитис.

Општи нарушувања:

Непозната фреквенција:

- гранулом, вклучувајќи гранулом на коскената срцевина.

Хепато-билијарни нарушувања: (види дел 4.4).

Многу чести:

- зголемување на вредностите на серумските трансаминази, обично умерено (1.5 до 3 пати над горната граница на нормалните вредности), и кое се јавува на почетокот на терапијата. Може да се нормализира со намалување на дозата на лекот или дури и спонтано.

Чести:

- акутно хепатално нарушување со високи вредности на серумските трансаминази и/или жолтица, вклучувајќи и хепатална инсуфициенција, понекогаш со фатален исход.

Многу ретки:

- хронично заболување на хепарот (псевдоалкохолен хепатитис, цироза), понекогаш со фатален исход.

Нарушувања на имунолошкиот систем:

Непозната фреквенција:

- Ангиедем (Квинкеов едем);
- Анафилактичен шок/анафилактоидна реакција вклучувајќи шок.

Испитувања

Многу ретки:

- зголемување на креатининот во крвта.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната:

Непозната фреквенција:

- намален апетит.

Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзните ткива:

Непозната фреквенција:

- синдром сличен на лупус.

Нарушувања на нервниот систем:

Чести:

- екстрапирамиден тремор, кој вообичаено се повлекува по намалување на дозата на лекот или по прекин на третманот;



- кошмари;
- нарушувања на сонот.

Помалку чести:

- периферна сензомоторна невропатија и/или миопатија, обично реверзибилна по прекин на третманот со лекот (види дел 4.4).

Многу ретки:

- церебеларна атаксија, која вообичаено се повлекува по намалување на дозата на лекот или прекин на третманот;
- бенигна интракранијална хипертензија (церебрален псевдотумор);
- главоболка;
- вертиго.

Непозната фреквенција:

- паркинсонизам;
- паросмија.

Психијатриски нарушувања:

Непозната фреквенција:

- конфузна состојба/делириум.

Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките:

Многу ретки:

- епидидимо-орхитис;
- импотенција.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:

Чести:

- пулмонална токсичност (хиперсензитивен пневмонитис, алвеоларен/интерстициелен пневмонитис или фиброза, плевритис, облитерирачки бронхиолитис со организирана пневмонија), понекогаш со фатален исход (види дел 4.4).

Многу ретки:

- бронхоспазам кај пациенти со тешка респираторна инсуфициенција, особено кај астматични пациенти;
- оперативен зафат (можна интеракција со висока концентрација на кислород) (види дел 4.4 и 4.5).

Белодробна хеморагија (описана е појава на белодробна хеморагија, иако точната фреквенција не е позната).

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:

Многу чести:

- фотосензитивност (види дел 4.4).

Чести:

- графитно сивкаста или сина пигментација на кожата изложена на светлина, особено на лицето, во случаи на продолжен третман со високи дневни дози на лекот; по прекин на третманот овие пигментации полека исчезнуваат;



- егзема.

Многу ретки:

- еритем во текот на радиотерапијата;
- исип на кожата, обично неспецифичен;
- ексфолијативен дерматитис;
- алопеција.

Непозната фреквенција:

- уртикарија;
- тешки кожни реакции понекогаш фатални, вклучувајќи токсична епидермална некролиза/Steven-Johnson-ов синдром;
- булозен дерматитис и реакција на лекови со еозинофилија и системски симптоми.

Васкуларни нарушувања:

Многу ретки:

- васкулитис.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства кои се забелжани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се овозможува континуирано следење на безбедносниот профил на лекот, односно односот корист/ризик од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секое несакано дејство од употребата на лекот до Агенцијата за лекови и медицински средства на Република Македонија (МАЛМЕД).

4.9. Предозирање

Достапни се мал број на податоци за акутно предозирање со амиодарон. Опишани се мал број на случаи на синусна брадикардија, срцев блок, напади на вентрикуларна тахикардија, *torsades de pointes*, циркулаторна инсуфициенција и оштетување на хепарот.

Во случај на предозирање третманот треба да биде симптоматски, со општи супоративни мерки и гастрична лаважа како би се намалила апсорбцијата на лекот. Пациентот треба да се следи и во случај на појава на брадикардија, треба да му се даде бета-адреностимулатор или глугагон.

Можни се и напади на вентрикуларна тахикардија кои спонтано минуваат. Поради фармакокинетиката на амиодаронот, се препорачува долготрајно и адекватно мониторирање на пациентот, особено на кардиолошкиот статус.

Ниту амиодаронот ниту неговите метаболити не можат да се дијализираат.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антиаритмици, класа III
АТС код: C01B D01

Амиодарон хидрохлорид е антиаритмик.



Контролирани педијатриски клинички студии со амиодарон не се спроведени.

Во публикуваните студии, безбедноста на амиодарон била оценувана кај 1118 педијатриски пациенти со различни аритмии. Во педијатриските клинички испитувања применувани се следниве дози на амиодарон:

Амиодарон применет перорално

- Ударна доза: 10 до 20 mg/kg/ден во тек на 7 до 10 дена (или 500 mg/m²/ден изразени на метар квадратен).
- Доза на одржување: треба да се применува минималната ефективна доза; во зависност од индивидуалниот одговор, дозата може да се движи помеѓу 5 до 10 mg/kg/дневно (или 250 mg/m²/ден изразени на метар квадратен).

Амиодарон применет интравенски

- Ударна доза: 5 mg/kg телесна тежина, во тек на 20 минути до 2 часа.
 - Доза на одржување: 10-15 mg/kg ден во тек на неколку часа до неколку дена.
- Ако е потребно, истовремено може да се започне со перорална терапија, со вообичаената ударна доза.

5.2. Фармакокинетски својства

Амиодарон во голема мера се врзува за плазматските протеини и плазматскиот полуживот обично изнесува околу 50 дена. Сепак, може да има значителни интериндивидуални варијации; кај некои пациенти забележан е плазматски полуживот пократок од 20 дена, а кај други плазматски полуживот подолг од 100 дена. Високи дози на амиодарон, на пример 600 mg/ден треба да се дадат на почетокот, за да се постигнат ефективни нивоа во ткивата колку што е можно побрзо. Благодарение на долгиот полуживот на лекот, вообичаено, потребно е доза од само 200 mg /ден или помалку, како доза на одржување. За време на титрирањето на дозата, мора да се остави доволно време за постигнување на нова рамнотежа на дистрибуцијата на лекот.

Кај пациенти со потенцијално смртоносни аритмии, долгиот полуживот на амиодаронот претставува важен безбедносен механизам, бидејќи евентуалното пропуштање на доза нема значително да влијае на вкупниот терапевтски ефект.

Не се спроведени контролирани студии кај педијатриски пациенти. Во ограничените достапни публикувани студии за педијатриски пациенти, не биле забележани разлики во споредба со возрасните.

Амиодарон се метаболизира главно преку CYP3A4, а исто така, и преку CYP2C8. Амиодарон и неговиот метаболит, дезетиламиодарон, имаат потенцијал *in vitro* да ги инхибираат CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и 2C8. Амиодарон и дезетиламиодарон, исто така, имаат потенцијал за инхибиција на некои транспортери, како што се P-gp и органскиот катјонски транспортер (OCT2) (Во една студија забележано е зголемување на концентрацијата на креатин од 1.1% (супстрат на OCT2). Во *in vivo* податоци опишани се интеракции на амиодарон со CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp супстратите.



5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Во студија за испитување на канцерогеноста, спроведена кај стаорци во траење од 2 години, амиодарон предизвикал зголемување на тироидните фоликуларни тумори (аденоми и/или карциноми) кај двата пола, при клинички релевантна изложеност на амиодарон.

Бидејќи наодите за мутагеност биле негативни, се претпоставува дека овој вид на туморска индукција е резултат на епигенетски наместо генотоксичен механизам. Кај глувци, не е забележана појава на карциноми, но била забележана појава на дозно-зависна тироидна фоликуларна хиперплазија. Овие ефекти врз тироидната жлезда кај стаорци и глувци, најверојатно се должат на ефектите на амиодарон врз синтезата и/или ослободувањето на хормони на тироидеата. Релевантноста на овие наоди кај луѓето е мала.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на експииенси

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, пченкарен скроб, повидон, кросповидон, силициум диоксид колоиден безводен, талк, магнезиум стеарат.

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Кутија со 60 таблети од 200 mg (6 блистера со по 10 таблети).

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на непотребените производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ



9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНИЕ

Датум на I-во решение: 31.01.2005

Датум на I-ва обнова: 12.11.2009

Датум на II-ра обнова: 28.04.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули, 2019

