

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Amiokordin – Амиокордин 200 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 200 mg амиодарон хидрохлорид, што е еквивалентно на 189,3 mg амиодарон.

Експципиенс со познато дејство: лактоза монохидрат.

Секоја таблета содржи 88,4 mg лактоза во форма на лактоза монохидрат.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблетите се тркалезни, биконвексни, со бела до малку кремаста боја, со разделна линија на едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Спречување на рекуренти на:

- вентрикуларна тахикардија и вентрикуларна фибрилација што се опасни по животот;
- симптоматска вентрикуларна тахикардија;
- суправентрикуларна тахикардија кај пациенти со срцево заболување и кај пациенти на кои им е потребна терапија на суправентрикуларна тахикардија доколку постои резистентност или контраиндикација за други антиаритмици;
- нарушувања на ритмот кај пациенти со синдром на предексцитација (синдром на Волф-Паркинсон-Вајт).

Терапија на суправентрикуларна тахикардија:

- забавување или намалување на атријалната фибрилација или треперење.

Амиодарон особено се препорачува кај пациенти со коронарна срцева болест и/или дисфункција на функцијата на левата комора.

Амиодарон е индициран за спречување на смртноста (вклучително и ненадејна смрт поради срцев удар) кај високо ризични пациенти со конгестивна срцева слабост од исхемично или неисхемично потекло. Нивото на ризик е високо, особено кога има јасни клинички знаци на срцева слабост или кога ејекционата фракција на левата комора е помала од 40%, со или без знаци на вентрикуларна аритмија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Особено е важно да се користи минималната ефикасна доза. Во сите случаи, терапијата на пациентот мора да се процени врз основа на индивидуалниот одговор и состојбата. Следиот режим на дозирање е генерално ефикасен.

Почетна терапија: Вообичаената дневна доза се движи од 600 до 1000 mg. Почетната терапија вообичаено трае 8 до 10 дена.



Терапија на одржување: Треба да се користи минималната ефикасна доза; врз основа на индивидуалниот одговор, таа обично се движи од 100 до 400 mg на ден. Дозата на одржување треба редовно да се ревидира, особено кога таа надминува 200 mg на ден.

Опити размислувања

Почетно дозирање: потребна е висока доза со цел брзо да се постигнат соодветни нивоа во ткивото.

Одржување: премногу висока доза за време на терапијата на одржување може да предизвика несакани дејства за кои се верува дека се поврзани со високите нивоа во ткивото на амиодарон и неговите метаболити.

Амиодарон е во голем степен врзан за протеините и има просечен плазматски полуживот од 50 дена (пријавен опсег од 20 до 100 дена). Може да се заклучи дека мора да се остави доволно време за да се постигне нова дистрибутивна рамнотежа помеѓу прилагодувањата на дозата. Кај пациенти со потенцијално смртоносни аритмии долгиот полуживот е значајна заштита затоа што пропуштањето на повремени дози не му влијае значително на целокупното терапевтско дејство.

Терапијата е исто така можна со двојни дневни дози администрирани секој втор ден или со терапевтски дози администрирани 5 дена во неделата (терапија со пауза за време на викендите).

Особено е важно да се користи минималната ефикасна доза и редовно да се следи пациентот за да се детектираат клиничките знаци што ги предизвикува вишокот на дозата на амиодарон. Терапијата потоа може соодветно да се прилагоди.

Намалување/повлекување на дозирањето

Несаканите дејства полака исчезнуваат како што се намалуваат нивоата во ткивото. По повлекувањето на лекот, остатоците од амиодарон што се врзани со ткивото може да го заштитат пациентот до еден месец. Сепак, треба да се земе предвид веројатноста за повторна појава на аритмија во овој период.

Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на амиодарон кај децата.

Податоците што се достапни во моментот се опишани во точките 5.1 и 5.2.

Постари лица

Како и кај сите пациенти, важно е да се користи минималната ефикасна доза. Иако нема докази дека потребите за дозирање се различни кај оваа група на пациенти, доколку се користи преголема доза тие можат да бидат поподложни на брадикардија и нарушувања на спроводливоста. Посебно внимание треба да се посвети на следењето на функцијата на тироидната жлезда (погледнете во точка 4.3, Контраиндикации, 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост, 4.8 Несакани дејства).

Начин на администрација

Таблетите треба да се земат со малку течност. Таблетите може да се земат за време на или по оброкот како единечна дневна доза или во две или три поделени дози. Таблетите треба да се земаат редовно и во исто време секој ден. Доколку се пропушти доза, пациентот не подлежи на посебна опасност. Дозите никогаш не треба да се удвојуваат.

4.3

Контраиндикации

- преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1 и на јед
- синусна брадикардија и синоатријален блок,



- болест на синусниот јазол (освен ако пациентот има пејсмејкер),
- сериозни нарушувања на спроводливоста (освен ако пациентот има пејсмејкер),
- истовремена терапија со лекови кои можат да предизвикаат полиморфна вентрикуларна тахикардија од типот на „*torsade de pointes*“ (погледнете во точка 4.5),
- болести на тироидната жлезда,
- бременост (освен во најитните случаи, кога очекуваната корист го оправдува ризикот) (погледнете во точка 4.6),
- лактација (погледнете во точка 4.6).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Кардијални нарушувања (погледнете во точка 4.8)

Преголемата доза може да доведе до сериозна брадикардија и нарушувања на спроводливоста со појава на идиовентрикуларен ритам, особено кај постари пациенти или за време на терапијата со дигиталис. Во овие околности, терапијата со амиодарон треба да се повлече. Доколку е потребно, може да се дадат бета-адреностимуланси или глугагон. Поради долгиот полуживот на амиодарон, доколку брадикардијата е тешка и симптоматска, треба да се размисли за вградување на пејсмејкер.

Фармаколошкото дејство на амиодарон предизвикува промени во ЕКГ: продолжување на QT (поврзано со продолжена реполаризација) со можен развој на U-бранови и деформирани T-бранови; Овие промени не ја одразуваат токсичноста.

Кај постарите лица, срцевиот ритам може значително да се намали.

Терапијата треба да се прекине во случај на појава на 2-ор и 3-ет степен на A-V блок, синоатријален блок или бифасцикуларен блок.

Амиодарон има ниско проаритмично дејство. Пријавени се појава на нови аритмии или влошување на третираните аритмии, што понекогаш биле фатални. Важно е, но истовремено и тешко, да се разликува недостатокот на ефикасност на лекот од проаритмичното дејство, без разлика дали е тоа поврзано со влошување на срцевата состојба. Проаритмичните дејства обично се појавуваат во контекст на факторите на продолжување на QT, како што се интеракциите со лековите и/или електролитните нарушувања (погледнете во точките 4.5 и 4.8). И покрај продолжувањето на QT интервалот, амиодарон покажува мала торсадогена активност.

Тешка брадикардија и срцев блок

При употребата на режими што содржат софосбувир во комбинација со амиодарон била забележана појавата на брадикардија и срцев блок.

Брадикардија генерално се појавувала во рок од неколку часа до неколку дена, но подоцнежните случаи биле претежно забележани до 2 недели од почетокот на терапијата на HCV.

Амиодарон треба да се користи кај пациенти на режим што содржи софосбувир само кога останатите алтернативни антиаритмични терапии не се толерираат или се контраиндицирани.

Доколку истовремената употреба на амиодарон се смета за неопходна, се препорачува пациентите да бидат подложени на мониторинг на срцето во болнички услови во текот на првите 48 часа од коадминистрацијата, по што треба да се врши амбулантно или самостојно мониторирање на срцевиот ритам на дневно ниво барем во текот на првите 2 недели од терапијата.

Како резултат на долгиот полуживот на амиодарон, мониторингот на срцето, како што е наведено погоре, треба да се спроведе и кај пациенти кои ја прекинале терапијата со амиодарон во последните неколку месеци и треба да започнат со режим што содржи софосбувир.

Сите пациенти кои примаат амиодарон во комбинација со режим што содржи софосбувир треба да бидат предупредени за симптомите на брадикардија и срцев блок и доколку ги доживеат, треба да се советуваат веднаш да побараат медицински совет.

Белодробни нарушувања (погледнете во точка 4.8)

Почеток на диспнеа или непродуктивна кашлица може да биде поврзан со пулмонална токсичност (хиперсензитивен пневмонитис, алвеоларен/интерстицијален пневмонитис или фиброза, плеврит, бронхиолитис облитеранс со организиран пневмонитис). Знанието на



презентирање може да вклучуваат отежнато дишење (што може да биде сериозно и необјасниво со моменталниот срцев статус), непродуктивна кашлица и влошување на општата здравствена состојба (замор, намалување на телесната тежина и треска). Почетокот е вообичаено бавен, но состојбата може брзо да прогредира. Иако повеќето случаи се пријавени при долготрајната терапија, неколку случаи биле пријавени наскоро по започнувањето на терапијата. Терапијата со амиодарон треба повторно да се процени затоа што интерстицијалниот пневмонитис е вообичаено реверзибилен по раното повлекување на амиодарон.

Пациентите треба внимателно да се проценат клинички и да се земе предвид рендген на градите пред да се започне со терапијата. За време на терапијата, ако постои сомнеж за белодробна токсичност, проценката треба да се повтори и да се поврзе со тестирање на функцијата на белите дробови, вклучително и каде што е можно мерење на дифузниот капацитет. Првичните радиолошки промени може да биде тешко да се разликуваат од белодробната венска конгестија. Токсичноста на белите дробови обично е реверзибилна по раното повлекување на терапијата со амиодарон, со или без терапија со кортикостероиди. Клиничките симптоми често се повлекуваат за неколку недели проследено со побавно радиолошко подобрување на функцијата на белите дробови. Состојбата на некои пациенти можат да се влоши и покрај прекинет на терапијата со Кордипин.

Многу ретки случаи на тешки респираторни компликации, понекогаш фатални, вообичаено биле забележани во периодот непосредно по операцијата (синдром на акутен респираторен дистрес кај возрасни); Може да постои импликација за можна интеракција со висока концентрација на кислород.

Хипертироидизам (погледнете во точките 4.4 и 4.8)

Хипертироидизам може да се појави за време на терапијата со амиодарон, или до неколку месеци по прекинувањето. Клиничките знаци, како што се намалување на телесната тежина, астенија, немир, зголемување на срцевата работа, појава на аритмија, ангина, конгестивна срцева слабост, треба да бидат предупредување за лекарот. Дијагнозата се потврдува преку намалувањето на серумското ниво на ултрасензитивниот TSH (usTSH), зголемувањето на T3 и намалениот одговор на TSH на тиротропниот ослободувачки хормон (TRH). Може да се појави и зголемување на реверзниот T3 (rT3).

Доколку дојде до појава на хипертироидизам, терапијата треба да се повлече. За тешките случаи, со клиничка презентација на тиреотоксикоза, кои понекогаш можат да бидат и фатални, потребна е итна терапија. Клиничкото подобрување вообичаено се забележува во рок од неколку месеци. Клиничкото подобрување и претходи на нормализацијата на тестовите за функцијата на тироидната жлезда.

За терапија на тешка хиперактивност на тироидната жлезда се користат курсеви на антитироидни лекови; На почетокот може да бидат потребни големи дози. Овие дози не се секогаш ефикасни и може да биде потребна неколку неделна истовремена терапија со високи дози на кортикостероиди (на пр. 1mg/kg преднизолон).

Нарушувања на црниот дроб (погледнете во точка 4.8)

Се препорачува внимателно следење на тестовите за функцијата на црниот дроб (трансаминази) веднаш штом ќе се започне со терапијата со амиодарон и редовно за време на терапијата. Акутни нарушувања на црниот дроб (вклучувајќи и тешка хепатоцелуларна инсуфициенција или хепатална инсуфициенција, понекогаш фатална) и хронични нарушувања на црниот дроб може да се појават со пероралните и интравенските формулации во текот на првите 24 часа од терапијата со интравенски амиодарон.

Затоа, доколку трансаминазиите се зголемат повеќе од три пати од нормалниот опсег, треба да се намали дозата на амиодарон или да се прекине терапијата. Клиничките и биолошките знаци на хронични нарушувања на црниот дроб предизвикани од перорален амиодарон може да бидат минимални (хепатомегалија, трансаминази зголемени до 5 пати повеќе од нормалниот опсег) и реверзибилни по повлекувањето, но сепак биле пријавени и фатални случаи.

Хистолошките наоди може да личат на псевдоалкохолен хепатитис, но тие можат да бидат променливи и да вклучуваат цирроза.

Иако не постојат извештаи во литературата за потенцирање на несаканите хепатални дејства на алкохолот, додека земаат амиодарон пациентите треба да бидат советувани да внесуваат умерени количини на алкохол.

Невромускулни нарушувања (погледнете во точка 4.8)

Амиодарон може да предизвика периферна сензомоторна невропатија и/или миопатија. Двете состојби можат да бидат сериозни, па иако вообичаено доаѓа до закрепнување во рок од неколку месеци по повлекувањето на терапијата со амиодарон, понекогаш тоа може да биде нецелосно.

Нарушувања на очите (погледнете во точка 4.8)

Ако се појави заматен или намален вид, треба веднаш да се изврши целосен офталмолошки преглед, вклучително и фундоскопија. При појавата на оптичка невропатија и/или оптички невритис потребно е повлекување на терапијата со амиодарон поради потенцијалната прогресија кон слепило. Доколку не се појави заматен или намален вид, се препорачува вршење на офталмолошки преглед еднаш годишно.

Тешки булозни реакции

Може да се појават животозагрозувачки па дури и фатални кожни реакции, Стивенс-Џонсонов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (погледнете во точка 4.8). Доколку се присутни симптоми или знаци на SJS, TEN (на пример, прогресивен исип на кожата често проследен со плускавци или мукозни лезии), терапијата со амиодарон треба веднаш да се прекине.

Интеракции со лекови (погледнете во точка 4.5)

Истовремената употреба на амиодарон не се препорачува со следниве лекови: бета-блокатори, инхибитори на калциумовите канали за забавување на срцевиот ритам (верапамил, дилтиазем), стимулативни лаксативи кои можат да предизвикаат хипокалемија.

Амиодарон може да предизвика сериозни несакани реакции кои им влијаат на очите, срцето, белите дробови, црниот дроб, тироидната жлезда, кожата и периферниот нервен систем (погледнете во точка 4.8.). Поради тоа што овие реакции можат да бидат одложени, пациентите на долготрајна терапија треба внимателно да се следат. Поради тоа што несаканите дејства вообичаено се поврзани со дозата, треба да се даде минимална ефикасна доза на одржување.

На пациентите треба да им се укаже да избегнуваат изложување на сонце и да користат заштитни мерки за време на терапијата, затоа што пациентите кои земаат амиодарон може да станат прекумерно чувствителни на сончева светлина, што може да опстане неколку месеци по прекинувањето на терапијата со амиодарон. Во повеќето случаи, симптомите се ограничени на пецкање, горење и еритем на кожата што е изложена на сонце, но може да се забележат и сериозни фототоксични реакции со развој на плускавци (погледнете во точка 4.8).

Следење (погледнете во точките 4.4 и 4.8)

Пред да започнете со терапијата со амиодарон, се препорачува да се изврши ЕКГ и мерење на серумскиот калиум. За време на терапијата се препорачува следење на трансаминазите (погледнете во точка 4.4) и ЕКГ.

Поради тоа што амиодарон може да предизвика хипотироидизам или хипертироидизам, особено кај пациенти со лична историја на нарушувања на тироидната жлезда, треба да се изврши клиничко и биолошко следење (usTSH) пред да се иницира амиодарон. Овој мониторинг треба да се спроведува за време на терапијата, на шестмесечни интервали и неколку месеци по прекинувањето на терапијата. Ова особено е важно кај постарите лица. Кај пациентите чијашто историја укажува на зголемен ризик од дисфункција на тироидната жлезда, се препорачува редовна проценка. Кога постои сомневање за дисфункција на тироидната жлезда треба да се измери нивото на серумски usTSH.

Особено во контекст на хронична администрација на антиаритмични лекови, пријавени се случаи на зголемување на вентрикуларната фибрилација и/или прагот на ритам на пейсмејкерот или имплантибилниот кардиовертер дефибрилатор, што потенцијално влијае на неговата ефикасност.



Затоа, пред и за време на терапијата со амиодарон, се препорачува повторна проверка на функционирањето на уредот.

Абнормалности на тироидната жлезда (погледнете во точка 4.8)

Амиодарон содржи јод и на тој начин може да делува во преземањето на радиоактивниот јод. Сепак, тестовите за функцијата на тироидната жлезда (слободен-T3, слободен-T4, usTSH) и натаму може да се толкуваат. Амиодарон ја инхибира периферната конверзија на тироксин (T4) во тријодотиронин (T3) и може да предизвика изолирани биохемиски промени (зголемување на серумскиот-T4, слободен-T3 е малку намален, па дури и нормален) кај клинички еутироидни пациенти. Во такви случаи нема причина за прекин на терапијата со амиодарон.

Треба да постои сомневање за хипотироидизам ако се појават следниве клинички знаци: зголемување на телесната тежина, нетолеранција на студ, намалена активност, прекумерна брадикардија. Дијагнозата се потврдува преку зголемување на серумскиот usTSH и претеран одговор на TSH на TRH. Нивото на T3 и T4 може да биде ниско. Еутироидизам обично се воспоставува во рок од 3 месеци по прекилот на терапијата. Во ситуации што се опасни по животот, терапијата со амиодарон може да се продолжи, во комбинација со L-тироксин. Дозата на L-тироксин се прилагодува врз основа на нивоата на TSH.

Анестезија (погледнете во точките 4.5 и 4.8)

Пред операцијата, анестезиологот треба да биде известен дека пациентот зема амиодарон.

Примарна дисфункција на графтоот по трансплантација на срце

Во ретроспективните студии, употребата на амиодарон кај примателот на трансплантиран орган пред трансплантацијата на срце била поврзана со зголемен ризик од појава на примарна дисфункција на графтоот (PGD).

PGD е животозагрозувачка компликација на трансплантацијата на срце, што се манифестира како лево, десно или бивентрикуларна дисфункција која се појавува во текот на првите 24 часа од операцијата за трансплантација, чијашто причина за појавување не може да се идентификува (погледнете во точка 4.8). Тешката PGD може да биде иреверзибилна.

Кај пациентите кои се на листа на чекање за трансплантација на срце, треба да се размисли за употреба на алтернативен антиаритмичен лек што е можно порано пред трансплантацијата.

Педијатриски пациенти:

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на амиодарон кај педијатриски пациенти. Затоа, неговата употреба кај педијатриски пациенти не се препорачува.

Важни информации за некои од помошните супстанции на лекот

Лекот Амиокордин содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, дефицит на Lарп-лактаза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Во некои од поважните лекови кои имаат потенцијал за интеракција со амиодарон се вклучени варфарин, дигоксин, фенитоин и било кој друг лек што го продолжува QT интервалот.

Лекови кои предизвикуваат *Torsade de Pointes* или го продолжуваат QT интервалот

Лекови кои предизвикуваат *Torsade de Pointes*

Комбинираната терапија со следниве лекови кои го продолжуваат QT интервалот е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3) како резултат на зголемениот ризик од појава на *Torsade de Pointes*, на пример:

- Антиритмични лекови од класа I, на пр. кинидин прокаинамид, дисопирамид, бепридил,
- Антиритмични лекови од класа III, на пр. соталол, бретилиум,

- интравенска инјекција на еритромицин, ко-тримоксазол или пентамидин, бидејќи постои зголемен ризик од појава на потенцијално смртоносна „Torsade de pointes“,
- некои антипсихотици, на пр. хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин, пимозид, халоперидол, амисулпирид и сертиндол,
- литиум и трициклични антидепресиви, на пр. доксепин, мапротилин, амитриптилин,
- одредени антихистаминици, на пр. терфенадин, астемизол, мизоластин,
- антималярици, на пр. кинин, мефлокин, хлорокин, халофантрин.

Лекови што го продолжуваат QT интервалот

Истовремената администрација на амиодарон со лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот (како кларитромицин) мора да се заснова на внимателна проценка на потенцијалните ризици и придобивки за секој пациент поединечно, поради тоа што може да се зголеми ризикот од појавата на Torsade de Pointes (погледнете во точка 4.4) и пациентите треба да се следат за продолжување на QT интервалот.

Флуорохинолоните треба да се избегнуваат кај пациенти кои примаат амиодарон.

- Лекови што ја намалуваат срцевата стапка или предизвикуваат автоматизам или нарушувања на спроводливоста

Комбинираната терапија со следниве лекови не се препорачува:

- бета блокатори и инхибитори на калциумовите канали што ја намалуваат срцевата стапка (дилтиазем, верапамил); може да се појави потенцирање на негативните хронотропни својства и дејства на забавување на спроводливоста.
- Лекови што можат да предизвикаат хипокалемија:
- диуретици кои предизвикуваат хипокалемија, самостојно или во комбинација,
- системски кортикостероиди, (глюкокортикостероиди, минералокортикостероиди), тетракосактид,
- амфотерицин Б (i.v.).

Неопходно е да се спречи појавата на хипокалемија (и да се корегира хипокалемијата): во случаи на хипокалемија, треба да се преземат корективни мерки и да се следи QT интервалот. Во случај на Torsade de pointes, не треба да се дадат антиаритмични лекови; Може да се вгради срцев електростимулатор и може да се користи IV магнезиум.

- Општа анестезија (погледнете во точките 4.4 и 4.8)

Потребна е претпазливост при општата анестезија или при примањето на терапија со високи дози на кислород. Потенцијално тешки компликации биле пријавени кај пациентите кои земале амиодарон и биле под општа анестезија: брадикардија (што не реагира на атропин), хипотензија, нарушувања на спроводливоста и намален срцев минутен волумен.

Забележани се неколку случаи на синдром на акутен респираторен дистрес, понекогаш фатален, кај пациенти што биле третирани со амиодарон. Тоа може да се должи на можна интеракција со високи концентрации на кислород.

ВЛИЈАНИЕ НА АМИОДАРОН НА ДРУГИ ЛЕКОВИ

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

Поради долгиот полуживот на амиодарон, интеракции може да се забележат дури и неколку месеци по прекинувањето на терапијата со амиодарон.



- Супстрати на PgP

Амиодарон е инхибитор на Р-gr. Кoadминистрацијата со супстрати на Р-gr се очекува да доведе до зголемување на нивната изложеност:

- Дигиталис

Може да се појават нарушувања на автоматизмот (прекумерна брадикардија) и на атриовентрикуларната спроводливост (синергистично дејство); Покрај тоа, можно е зголемување на концентрацијата на дигоксин во плазмата како резултат на намалениот клиренс на дигоксин. Треба да се врши ЕКГ следење и следење на нивоата на дигоксин во плазмата, а пациентите треба да се следат за клинички знаци на токсичност на дигиталис. Може да биде потребно да се прилагоди дозата на терапијата со дигиталис.

- Дабигатран

Треба да се внимава кога амиодарон се администрира заедно со дабигатран поради ризикот од крварење. Може да биде потребно да се прилагоди дозата на дабигатран во согласност со препораките за дозирање.

- Супстрати на CYP 2C9

Амиодарон ги зголемува плазматските концентрации на оралните антикоагуланси (варфарин) и фенитоин преку инхибиција на CYP 2C9.

Варфарин

Комбинацијата на варфарин со амиодарон може да го зголеми дејството на пероралниот антикоагуланс со што се зголемува ризикот од крварење. Потребно е поредовно да се следат протромбинските нивоа (INR) и да се прилагодат пероралните дози на антикоагулансите, како за време на терапијата со амиодарон така и по прекинувањето на терапијата со амиодарон.

Фенитоин

Комбинацијата на фенитоин со амиодарон може да доведе до предозирање со фенитоин, што резултира со невролошки знаци. Веднаш штом се појават знаци на предозирање треба да се преземе клинички мониторинг и да се намали дозата на фенитоин; Треба да се утврдат нивоата на фенитоин во плазмата.

- Супстрати на CYP 2D6

- Флекаинид

Амиодарон ги зголемува плазматските концентрации на флекаинид преку инхибиција на цитохром P450 2D6. Поради тоа треба да се прилагоди дозата на флекаинид.

- Супстрати на CYP P450 3A4

Кога овие лекови се администрираат заедно со амиодарон, кој е инхибитор на CYP 3A4, тоа може да доведе до нивна повисока плазматска концентрација, што може да резултира со можно зголемување на нивната токсичност:

- Циклоспорин: плазматските нивоа на циклоспорин може да се зголемат до 2 пати кога се користи во комбинација со амиодарон. Може да биде потребно намалување на дозата на циклоспорин за одржување на плазматската концентрација во рамки на терапевтскиот опсег.

- Фентанил: комбинацијата со амиодарон може да ги засили фармаколошките дејства на фентанил и да го зголеми ризикот од негова токсичност.

- Статини: при истовремената администрација на амиодарон со статини што се

метаболизирани од страна на CYP 3A4 како што се симвастатин, аторвастатин и ловастатин се зголемува ризикот од мускулна токсичност (на пр. рабдомиолиза). Кога се дава заедно со амиодарон се препорачува да се користи статин кој не е метаболизиран од страна на CYP 3A4.

Други лекови што се метаболизирани од страна на цитохром P450 3A4: примери за такви лекови се лидокаин, сиролimus, такролимус, силденафил, мидазолам, триазолам, дихидроерготамин ерготамин и колхицин.

ВЛИЈАНИЕ НА ДРУГИ ЛЕКОВИ НА АМИОДАРОН

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

За време на терапијата со амиодарон, се препорачува да се избегнуваат инхибитори на CYP 3A4.

ДРУГИ ИНТЕРАКЦИИ НА ЛЕКОВИ СО АМИОДАРОН (погледнете во точка 4.4)

Кoadминистрација на амиодарон со софосбувир во комбинација со друг антивирусен лек со директно дејство на HCV (како даклатасвир, симепревивр или ледипасвир) не се препорачува затоа што може да доведе до сериозна симптоматска брадикардија. Механизмот на ова дејство на брадикардија не е познат.

Доколку коадминистрацијата не може да се избегне, се препорачува мониторинг на срцето (погледнете во точка 4.4).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Со оглед на неговото дејство врз тироидната жлезда кај фетусот, амиодарон е контраиндициран за време на бременоста, освен во исклучителни околности.

Доколку поради долгиот полуживот на амиодарон се разгледува прекин на употребата на лекот пред планираното зачнување, треба да се спореди реалниот ризик од повторна појава на аритмии што се опасни по животот со непознатата можна опасност за фетусот.

Доење

Амиодарон се излачува во мајчиното млеко во значителни количини. Затоа, доењето за време на терапијата со амиодарон е контраиндицирано (погледнете во точка 4.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Врз основа на безбедносните податоци за амиодарон, нема докази дека амиодарон ја влошува способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства што можат да се појават за време на терапијата со амиодарон се класифицираат во следните групи според честотата на појавување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$),
- многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Во рамките на секоја категорија на фреквенции, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.



Фреквенција на несакани дејства наведени според одделни системи на органи:

	Многу чести	Чести	Помалку чести	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				Хемолитична анемија, апластична анемија, тромбоцитопенија.	Неутропенија, агранулоцитоза
					Ангioneвротичен едем (едем на Квинке), анафилактичен шок/анафилактична реакција, вклучувајќи шок.
Ендокрини нарушувања		Хипотироидизам, хипертироидизам, понекогаш фатален.		Синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH).	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната					Намален апетит
Психијатриски нарушувања		Намалено либидо			Конфузна состојба/делириум, халуцинација.
Нарушувања на нервниот систем		Екстрапирамиден тремор, чијашто регресија вообичаено се појавува по намалување на дозата или прекин на терапијата, кошмари, нарушувања на спиењето.	Периферна сензомоторна невропатија и/или миопатија, вообичаено реверзибилна при прекин на терапијата (погледнете во точка 4.4).	Церебеларна атаксија, вообичаено реверзибилна по намалување на дозата или прекин на терапијата, бенигна интракранијална хипертензија (псевдо-тумор церебри), главоболка, вертиго.	Паркинсонизам, паросмија.
Нарушувања	Корнеални			Оптичка	



на очите	микродепозити кои се ограничени на областа под зеницата и за истите не е потребен прекин на терапијата. Корнеалните микродепозити се состојат од депозити на сложени липиди и се реверзибилни по прекин на терапијата. Депозитите во суштина се сметаат за бенигни и за нив не е потребен прекин на терапијата со амиодарон.			невропатија/ оптички невритис, кој може да прогредира до слепило (<i>погледнете во точка 4.4</i>).	
Кардијални нарушувања		Брадикардија, генерално умерена и дозно-зависна.	Влошување на постојната аритмија или појава на нова аритмија, понекогаш проследено со срцев застој (<i>погледнете во точките 4.4 и 4.5</i>), нарушувања на спроводливоста (синоатријален блок, AV блок од различни степени) (<i>погледнете во точка 4.4</i>).	Изразена брадикардија или, поретко, застој на синусите кај пациенти со дисфункција на синусниот јазол и/или кај постари пациенти.	<i>Torsade de pointes (погледнете во точка 4.4 и 4.5)</i>
Васкуларни				Васкулитис.	



нарушувања					
Респираторни, торакални и медијастинални и нарушувања		Белодробна токсичност (хиперсензитивен пневмонитис, алвеоларен/интерстицијален пневмонитис или фиброза, плеврит, бронхиолитис облитеранс со организирана пневмонија (BOOP), што понекогаш доведува до смрт (погледнете во точка 4.4).		Бронхоспазам кај пациенти со тешка респираторна инсуфициенција и особено кај астматични пациенти, синдром на акутен респираторен дистрес по операција (можна интеракција со висока концентрација на кислород) (погледнете во точките 4.4 и 4.5).	Белодробна хеморагија.
Гастроинтестинални нарушувања	Лесни гастроинтестинални нарушувања (гадење, повраќање, нарушувања на вкусот), кои вообичаено се појавуваат за време на започнувањето на терапијата и се повлекуваат со намалувањето на дозата .	Запек	Сува уста	Панкреатит/ акутен панкреатит.	
Хепатобилијарни нарушувања	Зголемување на аминотрансферазите на црниот дроб на почетокот на терапијата, што е вообичаено умерено (1 до 3 пати поголемо од нормалниот опсег) и може	Акутни нарушувања на црниот дроб со високо покачени ензими на црниот дроб и/или жолтица, вклучително и хепатална инсуфициенција, пријавени		Хронично заболување на црниот дроб (псевдо-алкохолен хепатитис, цироза), што понекогаш резултира со смрт.	

	да се врати во нормала со намалување на дозата па дури и спонтано.	се и некои смртни случаи.			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Фотосензитивност (погледнете во точка 4.4).	Сивкаста или синкаста пигментација на кожата на изложените делови на телото на сонце за време на подолготрајна терпија со високи дневни дози; ваквите пигментации полека исчезнуваат по прекинот на терапијата. Егзем.		Еритем за време на радиотерапија, кожни исипи, вообичаено неспецифични, ексфолијативен дерматитис, алопеција.	Уртикарија, тешки кожни реакции како што се токсична епидермална некролиза (TEN), Стивенс-Джонсонов синдром (SJS), булезен дерматитис, реакција на лекот проследена со еозинофилија и системски симптоми (DRESS).
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво					Синдром сличен на лупус.
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите				Епидидимо-орхитис, импотенција.	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрацијата				Гранулом, вклучувајќи гранулом на коскената срцевина.	Општи нарушувања и состојби на местото на администрација
Испитувања				Зголемување на нивото на креатинин во серумот.	
Повреда, труење и процедурални компликации				Примарна дисфункција на графтоот по трансплантација на срце (погледнете	Повреда, труење и процедурални и компликации



				во точка 4.4).	
--	--	--	--	----------------	--

Доколку се појават сериозни несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа/ризикот на лекот.

Несаканите дејства на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Почестите и посериозните несакани дејства вообичаено се знак на предозирање. Во повеќето случаи, доволно е да се намали дозата или привремено да се прекине администрацијата на амиодарон и да се следи пациентот (крвен притисок, ЕКГ).

Ингестијата на голем број таблети може да резултира со хипотензија, брадикардија, нарушувања на атриовентрикуларната спроводливост, други аритмии и оштетување на црниот дроб.

Мерки: гастрична лаважа, администрација на активен јаглен и солени лаксатив. Пациентот треба внимателно да се следи (особено крвниот притисок и ЕКГ). Терапијата е симптоматска. Пациентот треба да се следи и доколку се појави брадикардија, може да се дадат бета-адреностимуланси или глугагон. Не е достапен специфичен противотров.

Хемодијализата не е ефикасен метод за отстранување на амиодарон од телото.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Кардијална терапија; антиаритмици, класа III, АТС код: C01BD01.

Механизам на дејство

Амиодарон ги блокира калиумовите канали, брзите натриумови канали и калциумовите канали и делува како неконкурентен инхибитор на алфа- и бета-адренергичните рецептори. Неговата фармаколошка активност доведува до антиаритмични и антиисхемични дејства.

Фармакодинамски дејства

Антиаритмични дејства

- Блокирање на калиумовите канали, што доведува до пролонгирање на фазата 3 од акциониот потенцијал. Ова продолжување на акциониот потенцијал не е поврзано со срцевата фреквенција.
- Намален автоматизам на синусниот јазол, што доведува до брадикардија која не реагира на администрацијата на атропин.
- Неконкурентна алфа- и бета-адренергична инхибиција.
- Забавување на синоатријалната, атријалната и нодалната спроводливост.
- Зголемување на рефракторниот период и намалување на екситабилноста на миокардот на атријално, нодално и вентрикуларно ниво.
- Забавување во спроводливоста и продолжување на рефракторните периоди кај дополнителните атриовентрикуларни патишта.
- Нема промена во интравентрикуларната спроводливост.

Анти-исхемични дејства

- Умерен пад на периферниот отпор и намалена срцева стапка, што доведува до намалување на потрошувачката на кислород од страна на миокардот.
- Неконкурентна алфа- и бета-адренергична инхибиција.
- Зголемување на проток на крв во коронарните артерии како резултат на директно дејство врз мазните мускули на миокардните артерии.
- Одржување на ударниот волумен како резултат на намалувањето на аортниот притисок и

- периферниот васкуларен отпор.
- Други дејства
- Лесно негативно инотропно дејства.

Анализата на варијанса со еден фактор (EMIAT) сугерира дека при терапијата со амиодарон кај пациенти со ејекциона фракција помала од 30%, со аритмија на почетниот Холтер, третирани со бета-блокатори и со зголемена почетна срцева стапка, смртноста поради сите причини е намалена.

Педијатриска популација

Не се спроведени контролирани студии кај педијатриската популација.

Во објавените студии, безбедноста на амиодарон била проценета кај 1118 педијатриски пациенти со различни аритмии. Следниве дози биле користени во педијатриските клинички студии:

Перорално

- Доза на оптоварување: 10-20 mg/kg/ден во текот на 7-10 дена (или 500 mg/m²/ден изразено на метар квадратен).
- Доза на одржување: треба да се користи минималната ефикасна доза; Врз основа на индивидуалниот одговор, таа може да се движи помеѓу 5 и 10 mg/kg/ден (или 500 mg/m²/ден изразено на метар квадратен).

Интравенозно

- Доза на оптоварување: 5 mg/kg телесна тежина во текот на 20 минути до 2 часа.
- Доза на одржување: 10 до 15 mg/kg/ден во период од неколку часа до неколку дена.

Доколку е потребно, пероралната терапија може да се започне истовремено со вообичаената доза на оптоварување.

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетските својства на амиодарон се документирани, иако не се сите испитани во целост, особено големите меѓуиндивидуални разлики во биорасположивоста, плазматските концентрации и терминалниот полуживот на елиминација.

Апсорпција

Амиодарон се апсорбира полека и варијабилно.

Просечната биорасположивост на амиодарон е приближно 40 до 50%.

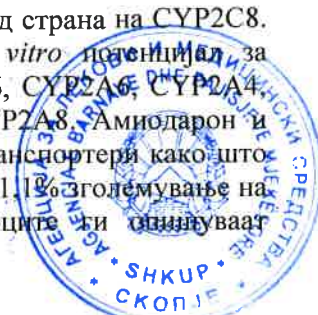
По единечна администрација, максималните концентрации во плазмата се постигнуваат по 2-10 часа. При продолжена администрација, максималните плазматски концентрации се постигнуваат постепено, во рок од неколку недели или месеци.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е голем (повеќе од 66 l/kg, т.е. повеќе од 5000 l). Поголемиот дел од амиодарон се дистрибуира во адипозното ткиво и високо перфузирани органи со голема количина на адипозно ткиво, како што се белите дробови, лимфните јазли, срцето, црниот дроб, панкреасот, бубрезите, мускулното ткиво и тироидната жлезда. Амиодарон е во голема мера врзан за протеините (> 95%).

Биотрансформација

Амиодарон се метаболизира главно од страна на CYP3A4, а исто така и од страна на CYP2C8. Амиодарон и неговиот метаболит, дезетиламиодарон, покажуваат *in vitro* потенцијал за инхибиција на CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2A6, CYP2A6, CYP2A4, CYP2A6, CYP2A6, CYP2A6, CYP2A6, CYP2A8, CYP2A8, CYP2A8, CYP2A8. Амиодарон и дезетиламиодарон исто така имаат потенцијал за инхибиција на некои транспортери како што се P-гр и органски катјонски транспортер (OCT2) (Една студија покажува 1,1% зголемување на концентрацијата на креатинин (супстрат на OCT 2) *In vivo* податоците ги опишуваат



интеракциите на амиодарон на супстратите на CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp.

Главниот метаболит е дезетиламиодарон. Амиодарон има долг полуживот и покажува значителна варијабилност помеѓу различни индивидуи (од 20 до 100 дена). Во текот на првите денови од терапијата, лекот се акумулира во речиси сите ткива, особено во масното ткиво. Елиминацијата се појавува по неколку дена, а плазматската концентрација во стабилна состојба се постигнува во рок од еден до неколку месеци, во зависност од поединечен пациент.

Елиминација

Амиодарон се излачува преку жолчката (преку фецесот) и преку бубрезите. Поради тоа што е речиси целосно метаболизиран, тој може да се пронајде само во занемарливи количини во изметот и урината. Поради тоа што елиминацијата преку урината е занемарлива, не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренална инсуфициенција.

Полуживотот на елиминација по единечна доза на амиодарон се движи во просек од 3,2 до 20,7 часа, а клиренсот од 0,14 l/min (2,33 ml/s) до 0,69 l/min (11,5 ml/s). По продолжена администрација, полуживотот на амиодарон е многу долг, односно од 13 до 103 дена (во просек 53 ± 24 дена). По прекинот на терапијата, елиминацијата на амиодарон продолжува неколку месеци.

Во текот на првите неколку дена од терапијата, амиодарон се акумулира во телото. Неговата елиминација започнува само откако ќе изминат неколку дена.

Плазматските концентрации во стабилна состојба се постигнуваат постепено, во рок од неколку недели или месеци. Поради горенаведените особини на амиодарон, терапијата треба да се започне со големи (оптоварувачки) дози со цел што е можно поскоро да се постигнат концентрациите во ткивата што се неопходни за терапевтското дејство.

Клиничкото антиаритмично дејство на амиодарон се појавува за приближно 7 дена и го достигнува својот максимум за 15-30 дена. По прекинот на терапијата, терапевтското дејство опстојува во текот на 10 до 30 дена.

Амиодарон преминува низ плацентата во фетусот и се излачува во млекото на жените кои дојат.

Амиодарон не се отстранува по пат на хемодијализа или перитонеална дијализа.

Педијатриска популација

Не се спроведени контролирани педијатриски студии. Од ограничените податоци што се објавени и достапни за педијатриските пациенти, не се утврдени разлики во однос на возрасните.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Во студиите за токсичност на единечна доза кај лабораториски животни била пронајдена мала токсичност на амиодарон. Пероралните LD₅₀ вредности кај стаорци и кучиња биле повисоки од 3 g/kg.

Студиите врз лабораториски животни на ниво на изложеност што било слично на нивото на клиничка изложеност, покажале дека продолжената администрација на амиодарон предизвикува оштетување на црниот дроб и белите дробови при дози што биле за 15-50 пати поголеми од максималната доза кај човекот.

Амиодарон ја намалува плодноста кај стаорци при дози што се за 8 пати поголеми од максималната доза кај луѓето. Ембриотоксични и фототоксични дејства исто така биле забележани кај глувци, стаорци и зајаци при дози што се за 1 до 6 пати поголеми од максималната доза кај човекот. Амиодарон нема тератогени дејства.

Во една 2-годишна студија за канцерогеност кај стаорци, амиодарон предизвикал зголемување на фоликуларните тумори на тироидната жлезда (аденоми и/или карциноми) кај двата пола при клинички значајни изложености. Поради тоа што наодите за мутагеност се негативни, за овој вид на индукција на тумор се предлага епиген наместо генотоксичен механизам. Кај глувците не биле забележани карциноми, но била забележана дозно-зависна тироидна фоликуларна хиперплазија. Овие дејства врз тироидната жлезда кај стаорци и глувци најверојатно се должат на дејствата на амиодарон врз синтезата и/или ослободувањето на хормоните на тироидната жлезда. Значењето на овие наоди за луѓето е мало.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
повидон (E1201)
колоидна безводна силика (E551)
магнезиум стеарат (E572)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC фолија): 60 таблети (6 блистери со 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

15-7074/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво решение: 27.07.2000 година

Датум на последна обнова: 16.02.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

