

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CORDARONE® 200 mg, таблети со рецка.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета со рецка содржи:

Амиодарон хидрохлорид..... 200 mg

Експципиенти со познат ефект: лактоза

За целата листа на помошни супстанции видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблети со рецка.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Превенција на релапс на:

- Вентрикуларни тахикардии кои го загрозуваат животот на пациентот: со третманот треба се почне во хоспитални услови со постојан мониторинг на пациентот;
- Доказана симптоматска и онеспособувачка вентрикуларна тахикардија;
- Доказана суправентрикуларна тахикардија за која е неопходна терапија кај пациенти со резистентна болест или кај кои употребата на други препарати е контраиндицирана;
- Вентрикуларни фибрилации.

Третман на суправентрикуларни тахикардии: успорување или редукција на атријалните фибрилации или флатер;

Амиодарон може да се применува кај пациенти со коронарна срцева болест и/или при нарушена функција на левата комора (видете дел 5.1).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Почетна ударна доза: вообичената почетна доза изнесува 3 таблети на ден во текот на 8 до 10 дена. Кај некои случаи, може да е потребно да се аплицираат повисоки дози во пократок временски период (4 до 5 таблети на ден), со постојан ЕКГ мониторинг.

Доза на одржување: како доза на одржување треба да се употребува минималната ефективна доза која варира во зависност од пациентот, и се движи од половина таблета на ден (1 таблета на секои 2 дена), до 2 таблети на ден.

Педијатриски пациенти: не е утврдена безбедноста и ефикасноста од употреба на амиодарон кај деца (за достапните податоци видете дел 5.1 и 5.2).

Начин на апликација

Лекот е наменет за перорална употреба.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Овој медицински продукт е контраиндициран за употреба во следниве случаи:

- синусна брадикардија и синоатријален блок кај пациенти без "pacemaker";
- нарушување на синусниот ритам (ризик од синусен "arrest") кај пациенти без "pacemaker";
- атриовентрикуларни нарушувања на спроводливоста од висок степен кај пациенти без "pacemaker";



Handwritten signature or initials in blue ink.

- хипертироидизам, поради можноста од влошување на состојбата од амиодарон;
- позната преосетливост на амиодарон, на некоја од состојките на лекот или на јод;
- вториот и третиот триместер од бременоста;
- доење;
- во комбинација со:
 - лекови кои можат да предизвикаат torsades de pointes (со исклучок на антипаразитски лекови, невролептици и метадон):
 - класа I_a антиаритмици (квинидин, хидроквинидин, дизопирамид),
 - класа III антиаритмици (соталол, дофетилид, ибутилид),
 - други медицински продукти како што се препарати на арсен, бепридил, цисаприд, циталограм, есциталограм, дифеманил, доласетрон IV, домперидон, дронедазон, еритромицин I.V., левофлоксацин, меквитазин, мизоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин I.V., торемифен, винкамин IV, (видете дел 4.5),
 - телапревир,
 - кобицистат.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБАТА НА ЛЕКОТ

Посебни предупредувања

Ефекти на срцето

- Пред започнувањето на терапијата со амиодарон, се препорачува да се направи ЕКГ.
- Намалувањето на срцевата фреквенција кај повозрасните може да биде поизразено.
- Фармаколошката активност на амиодаронот предизвикува ЕКГ промени, како што се: продолжување на QT интервалот (поврзано со продолжување на реполаризацијата) со можна појава на U бранови. Овие промени се знак на терапевтска импрегнација и не се знак на токсичност.
- Третманот мора да се прекине доколку се појави AV-блок од втор или трет степен, синоатријален блок или бифасцикуларен блок. При појава на AV блок од прв степен, потребно е дополнителен мониторинг на пациентот.
- Забележана е појава на нови аритмии или влошување на постоечките третирани аритмии (видете дел 4.8).
- Амиодарон има проаритмичен ефект кој обично се појавува асоцирано со други фактори кои доведуваат до пролонгација QT интервалот (на пр. кога се комбинира со други лекови и при хипокалиемија (видете дел 4.5 и 4.8). Ризикот од појава на torsades de pointes при употреба на амиодарон е понизок споредено со останатите антиаритмици кај пациенти со ист степен на QT пролонгација.

Нарушувања на тироидната жлезда

- Присуството на јод во препаратот може да интерферира со некои тироидни тестови (врзување на радиоактивниот јод, PBI). Тестовите за одредување на тироидната функција (T₃, T₄, usTSH) остануваат интерпретабилни.
- Амиодаронот може да предизвика нарушување на функцијата на тироидеата, особено кај оние пациенти со историја на нарушувања на тироидеата. Кај сите пациенти, пред започнувањето на терапијата, за време и неколку месеци по завршувањето на терапијата, се препорачуваат лабораториски испитувања на TSH и доколку клиничко сомневање за дистироидизам (видете дел 4.8).

Нарушувања на белите дробови

Доколку се појави диспнеа или непродуктивна кашлица, одвоено или во комбинација со влошување на општата состојба, се сугерира на можна појава на пулмонална токсичност како, на пример, интерстицијален пнеумонитис, при што мора да се вршат радиолошки контроли (видете дел 4.8).

Нарушувања на хепарот

Пред започнувањето на третманот, како и за време на третманот со амиодарон, се



препорачува да се направи регуларно мониторирање на хепаталните функции (видете дел 4.8).

Невромускулни нарушувања

Амиодарон може да доведе до појава на сензорна, моторна или мешана периферна невропатија и миопатија (видете дел 4.8).

Нарушувања на окото

Доколку се појави замаглување или ослабување на видот, се препорачува да се направи комплетен офталмолошки преглед вклучително и преглед на очното дно. При појава на оптичка невропатија или невритис, терапијата со амиодарон треба да се прекине заради ризикот од прогресија на состојбата и слепило (видете дел 4.8).

Тешки оштетувања на кожата

Може да се јават витално загрозувачки дури и фатални кутани реакции како Stevens-Johnson-ов синдром или токсична епидермална некролиза. Доколку кај пациентот се јават симптоми или знаци кои укажуваат на некоја од овие состојби (на пр. кожен исип кој прогредира со создавање на пликови или лезии по мукозата), третманот со амиодарон треба веднаш да се прекине.

Изразена брадикардија

Пријавени се случаи на потенцијално фатална брадикардија и тешки нарушувања на спроводливоста на срцето кај пациенти кои биле на конкомитантна терапија со амиодарон и софосбувир како монотерапија или во комбинација со друг директен антивирален лек (англ. Direct antiviral drug-DAA) за хепатитис Ц како на пр. даклатасвир, симепревир, или ледипасвир. Заради тоа, не се препорачува коадминистрација на овие лекови и амиодарон. Доколку истовремената терапија не може да се избегне, пациентите треба внимателно да се следат на почеток од третманот со софосбувир-монотерапија или во комбинација со други DAAs. Пациентите кои се високо ризични за развој на брадиаритмија треба да се под соодветен, континуиран мониторинг најмалку 48 часа по почеток на терапијата со софосбувир.

Заради долгиот полуживот на амиодарон, внимателно треба да се следат и пациентите кои го употребувале лекот во минатото, а третманот го прекинале неколку месеци пред почеток на третманот со софосбувир како монотерапија или во комбинација со други DAAs.

Пациентите кои ги примаат овие лекови за третман на хепатитис Ц во комбинација со амиодарон и употребуваат или не употребуваат други лекови кои ја намалуваат срцевата фреквенција треба да се предупредат за симптомите на брадикардија и на тешки нарушувања на спроводниот систем на срцето. Пациентите треба да се советуваат доколку им се јават некои од тие симптоми да побараат итна медицинска помош.

Интеракции со други лекови

Комбинацијата (видете дел 4.5) со:

- β -блокаторите, со исклучок на соталол (контраиндицирана коадминистрација) и есмолол (комбинација при која е потребна посебна претпазливост,)
- верапамил и дилтиазем, може да се земат во предвид само при превенција на опасни по живот вентрикуларни аритмии.

Амиодарон не се препорачува да се зема во комбинација со следниве лекови: циклоспорин, парентерален дилтиазем или верапамил, некои антипаразитски лекови (халофантрил, лумефантрин и пентамидин), некои невролептици (амисулприд, хлорпромазин, циамамазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, халоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сулпирид, султоприд, тиаприд, зуклопентиксол), флуорокинолони (со исклучок на левофлоксацин и моксифлоксацин), стимулантни лаксативи, метадон или финголимод (видете дел 4.5).

Експципиенси

Овој медицински продукт содржи лактоза и не смее да се употребува кај пациенти кои имаат интолеранција на галактоза, синдром на малапсорпција на глукоза и галактоза или



дефицит на Lapp-лактаза.

Мерки на претпазливост при употреба

- Електролитен дисбаланс, посебно хипокалемија: потребна е посебна претпазливост кај оние состојби поврзани со ризик од хипокалемија, поради тоа што можат да предизвикаат започнување на проаритмогени ефекти. Поради тоа, хипокалемијата треба да се коригира пред започнувањето на третманот со амиодарон.
- Несаканите дејства, обично, се дозно-зависни, и затоа треба да се посвети големо внимание при одредување на минималната доза на одржување со што ќе се избегнат или минимизираат несаканите дејства.
- Пациентите треба да се предупредат дека треба да го одбегнуваат сончањето или да користат заштитни средства за време на терапијата со амиодарон.
- Сè уште не се изведени контролирани клинички испитувања за проценка на сигурноста и ефикасноста од употреба на амиодарон кај деца.
- Амиодарон може да го зголеми прагот на дефибрилација и/или прагот на надразливост на имплантираните срцеви дефибрилатори или пејсмејкери. Заради тоа, прагот на надразливост треба да се провери пред почеток и неколку пати за време на третманот со амиодарон како и при секоја промена на дозата од лекот.

Анестезија

Пред започнување на операција, анестезиологот треба да биде информиран дека пациентот е третиран со амиодарон.

Пациентите кои се на хроничен третман со амиодарон, се подложни на зголемен ризик од појава на хемодинамски несакани дејства како резултат на општата или локална анестезија. Несаканите дејства особено вклучуваат брадикардија, хипотензија, намалување на работата на срцето и нарушување во спроводливоста.

Неколку случаи на респираторен дистрес биле забележани веднаш по завршувањето на хируршката интервенција кај пациентите третирани со амиодарон. Кај овие пациенти, за време на вештачката вентилација се препорачува постојано мониторирање (видете дел 4.8).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Антиаритмици

Голем број од антиаритмиците го намалуваат срцевиот автоматизам, спроводливост и контрактилност.

Конкомитантната употреба на антиаритмици кои припаѓаат на различни класи може да резултира со позитивен терапевтски ефект, но истовремено претставува многу деликатен процес при кој е потребен внимателен клинички и EKG мониторинг. Конкомитантната употреба на антиаритмици кои може да индуцираат *torsades de pointes* (амиодарон, дисопрамид, квинидини, соталол итн.) е контраиндицирана. Освен во исклучителни случаи, не се препорачува истовремено да се употребуваат антиаритмици од истата класа на лекови заради зголемениот ризик од кардиоваскуларни несакани ефекти.

Конкомитантната употреба со медицински производи со негативно инотропно дејство, кои може да доведат до појава на брадикардија и/или да ја успорат атриовентрикуларната спроводливост претставува многу деликатен процес при кој е потребен внимателен клинички и EKG мониторинг.

Лекови кои предизвикуваат *torsades de pointes*

Оваа сериозна аритмија може да ја предизвикаат голем број на лекови, како што се антиаритмиците и други лекови. Предиспонирачки фактори се хипокалемијата (видете под "Лекови кои предизвикуваат хипокалиемија"), брадикардијата (видете под "Лекови кои предизвикуваат брадикардија") и конгениталното или стекнатото пролонгирање на QT интервалот.

Меѓу лековите кои предизвикуваат *torsades de pointes* се и антиаритмиците (посебно оние од класата Ia и III) како и некои невролептици.

Доласетрон, еритромицин, спирамицин и винкамин: дозните форми наменети за IV апликација може да предизвикаат *torsades de pointes*.

Конкомитантната апликација на два лека кои предизвикуваат *torsades de pointes* обично е



контраиндицирана.

Исклучок од ова правило се одредени лекови чија употреба е неопходна како метадон, антипаразитски лекови (халофантрин, лумефантрин, пентамидин) и невролептици кои не се препорачуваат за употреба со други лекови кои предизвикуваат *torsades de pointes*, но нивната ко-администрација не е контраиндицирана.

Лекови кои предизвикуваат брадикардија

Многу лекови може да предизвикаат појава на брадикардија посебно: антиаритмици од класа Ia, бета блокатори, некои антиаритмици од класа III, некои калциумови антагонисти, дигиталис, пилокарпин и антихолинергични лекови.

Ефектот на амиодарон врз други медицински производи

Амиодарон и/или неговиот метаболит десетиламиодарон се инхибитори на CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp и може да ја зголемат концентрацијата на нивните супстрати. Земајќи го во предвид долготрајниот ефект на амиодарон, овие интеракции може да се забележат и неколку месеци по прекин со терапијата со лекот.

Ефектот на други медицински производи врз амиодарон

Инхибиторите на CYP3A4 и CYP2C8 потенцијално може да го инхибираат метаболизмот на амиодарон и да ја зголемат изложеноста.

За време на третманот со амиодарон се препорачува да не се употребуваат инхибитори на CYP3A4 (на пр. сок од грејпфрут и одредени лекови).

Контраиндицирани комбинации (видете дел 4.3)

+ **Лекови кои може да предизвикуваат "*torsade de pointes*" (освен за антипаразитски лекови, невролептици и метадон; видете во дел „Комбинации кои не се препорачуваат“)**

+ **класа Ia антиаритмици (квинидин, хидроквинидин, дисопирамид);**

+ **класа III антиаритмици (дофетилид, ибутилид, соталол);**

+ **други лекови, како што се препарати на арсен, бепридил, цисаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманил, доласетрон IV, домперидон, дронедазон, еритромицин IV, левофлоксацин, меквитазин, мизоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спирамицин IV, торемифен, винкамин IV, ,**

Зголемен ризик од вентрикуларни аритмии, особено *torsades de pointes*.

+ **Телапревир**

Нарушување на срцевиот автоматизам и спроводливоста со зголемен ризик од дополнителна брадикардија.

+ **Кобицистат-**

Ризик од амиодарон асоцирани несакани ефекти како последица на намалениот метаболизам.

Комбинации кои не се препорачуваат (видете дел 4.4)

+ **Софосбувир**

Само кај пациентите кои примаат комбинирана терапија со даклатасвир/софосбувир или ледипасвир/софосбувир: може да се јави брадикардија која најчесто е симптоматска, а може да има и фатален исход.

Доколку комбинираната терапија не може да се избегне се препорачува внимателен клинички и EKG мониторинг, особено во текот на првите недели од двојната терапија.

+ **Супстрати на CYP3A4**

Амиодарон е инхибитор на CYP3A4 и ја зголемува концентрацијата на супстратите на CYP3A4 со потенцијален ризик од зголемена токсичност на овие лекови.

+ **Циклоспорин**

Плазматските концентрации на циклоспорин се покачуваат како резултат на намалениот метаболизам во хепарот, при што се зголемува ризикот од нефротоксични ефекти.

Потребно е мониторирање на концентрациите на циклоспорин во крвта, контрола на реналната функција и прилагодување на дозата за време на третманот со амиодарон.



+ Дилтиазем (парентерално)

При истовремена употреба постои ризик од појава на брадикардија и атриовентрикуларен блок. Доколку оваа комбинација не може да се избегне, потребно е постојано клиничко следење на пациентот и континуирано мониторирање на EKG.

+ Финголимод

При истовремена употреба постои ризик од потенцирање на брадикардијата со потенцијално фатален исход (ова особено се однесува на бета-блокаторите кои ги инхибираат адренергичните компензаторни механизми). Во периодот од 24 часа по апликација на првата доза потребно е внимателно клиничко следење на пациентот и континуиран EKG мониторинг.

+ Верапамил (парентерално)

При истовремена употреба постои ризик од појава на брадикардија и атриовентрикуларен блок. Доколку оваа комбинација не може да се избегне, потребно е постојано следење на пациентот и континуирано мониторирање на EKG.

+ Антипаразитски лекови кои може да индуцираат појава на torsades de pointes (халофантрин, лумефантрин, пентамидин)

При истовремена употреба постои ризик од појава на вентрикуларни аритмии, особено torsades de pointes. Доколку е можно, треба да се прекине еден од двата третмани. Ако оваа комбинација не може да се избегне, потребна е контрола на QT интервалот и мониторирање на EKG.

+ Невролептици кои предизвикуваат torsades de pointes (амисулприд, хлорпромазин, циамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, халоперидол, левомепромазин, пимозид, пипамперон, пипотиазин, сертиндол, сулприд, султоприд, тиаприд, зуклопентиксол).

Зголемен ризик од вентрикуларни аритмии, особено torsades de pointes.

+ Метадон

Зголемен ризик од вентрикуларна аритмија, особено torsades de pointes.

+ Флуорокинолони (со исклучок на левофлоксацин и моксифлоксацин со кои комбинацијата е контраиндицирана)

Зголемен ризик од вентрикуларна аритмија, особено torsades de pointes.

+ Стимулантни лаксативи

Зголемен ризик од вентрикуларна аритмија, особено torsades de pointes (со хипокалиемија како предиспонирачки фактор). Пред апликација на лекот мора да се корегира постоечката хипокалиемија, да се следи електролитниот статус и да се направи ЕКГ. За време на третманот пациентот треба да е под клинички мониторинг.

+ Фидаксомицин

Зголемена плазматска концентрација на фидаксомицин.

Комбинации за кои е потребна посебна претпазливост

+ Супстрати на Р-гликопротеин (P-gp)

Амиодарон е инхибитор на Р-гликопротеин. Кoadминистрацијата со Р-gp супстрати ја зголемува концентрацијата на супстратите.

+ Дигиталис

При истовремена употреба може да се појави супресирање на автоматизмот (ексцесивна брадикардија) и нарушување на атриовентрикуларната спроводливост. При употреба на дигоксин нивото на дигоксин во крвта може да се зголеми, заради редуцираниот клиренс на дигоксин, и потребно е мониторирање на ЕКГ и клинички мониторинг. Доколку е потребно, треба да се мониторира нивото на дигоксин во крвта и дозата на дигоксин може да се прилагоди.

+ Дабигатран

Зголемена серумска концентрација на дабигатран со зголемен ризик од крварење. При постоперативна употреба на дабигатран, се препорачува клинички мониторинг на пациентот и доколку е потребно, прилагодување на дозата на дабигатран (не смее да надмине 150 mg/ден).

+ Супстрати на CYP2C9

Амиодарон ја зголемува концентрацијата на супстратите на CYP2C9 (како антагонистите на



витамин К и фениитоинот).

+ Антагонисти на витамин К

При истовремена употреба се зголемува ефектот на антагонистите на витамин К, а со тоа се зголемува и ризикот од крварење. Поради тоа, неопходно е редовно мониторирање на INR. Потребно е прилагодување на дозата на агонистите на витаминот К за време на терапијата со амиодарон и 8 дена по завршувањето на третманот.

+ Фениитоин (односно фосфофениитоин)

При истовремена употреба се зголемува плазматската концентрација на фениитоин со знаци на предозирање, особено невролошки знаци (заради намалениот хепатален метаболизам на лекот). Се препорачува редовно следење на клиничката состојба и на плазматската концентрација на фениитоин како и прилагодување на дозата, доколку е потребно.

+ Супстрати на CYP2D6

• Флекаинид

Амиодарон е инхибитор на CYP2D6 и ја зголемува концентрацијата на флекаинид. Дозата на флекаинид треба да се прилагоди.

+ Супстрати на CYP3A4

Амиодарон е инхибитор на CYP3A4 и ја зголемува концентрацијата на супстратите на овој цитохром со потенцијален ризик од зголемена токсичност на овие лекови.

• Статини (симвастатин, аторвастатин, ловастин)

При конкомитантна апликација се зголемува ризикот од мускулна токсичност (на пр. рабдомиолиза). Статините може да се метаболизираат преку CYP3A4 и заради тоа при терапија со амиодарон се препорачува употреба на друг статин.

+ Други лекови кои се метаболизираат преку CYP3A4 (лидокаин, такролимус, силденафил, мидазолам, дихидроерготамин, ерготамин, колхицин, триазолам)

Амиодарон е инхибитор на CYP3A4 и ја зголемува концентрацијата на супстратите на CYP3A4 со потенцијален ризик од зголемена токсичност на овие лекови.

+ Лидокаин

Како резултат на редуцираниот метаболизам на лидокаинот во хепарот, предизвикан од амиодаронот, плазматската концентрација на лидокаинот се зголемува, при што може да предизвика невролошки и срцеви несакани дејства. Потребно е мониторирање на клиничката состојба и EKG, контрола на плазматските концентрации на лидокаинот, како и прилагодување на дозата на лидокаинот за време на терапијата со амиодарон и по завршувањето на третманот.

+ Такролимус

Како резултат на намалениот метаболизам на такролимус од страна на амиодарон, плазматските концентрации на лекот се покачуваат. За време на ко-администрацијата и по прекин на третманот со амиодарон потребно е мониторирање на плазматските концентрации на такролимус и реналната функција и прилагодување на дозата на такролимус.

+ β -блокатори (освен соталол и есмолол)

При истовремена апликација може да дојде до нарушување на контрактилноста и автоматизмот (супресија на компензаторните симпатички механизми) Потребен е редовен клинички и EKG мониторинг..

+ β -блокатори при нарушување на функцијата на срцето (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол)

При истовремена апликација може да дојде до нарушување на автоматизмот и спроводливоста на срцето (синергистички ефект) со ризик од ексцесивна брадикардија. Зголемен е и ризикот од вентрикуларни аритмии, особено torsades de pointes. Потребно е редовно мониторирање на клиничката состојба и EKG.

+ Есмолол

При истовремена апликација може да дојде до нарушување на контрактилноста, автоматизмот и спроведувањето (супресија на компензаторниот симпатички механизам). Потребно е мониторирање на клиничката состојба и EKG.



+ Перорален дилтиазем

При истовремена употреба постои ризик од појава на брадикардија или атриовентрикуларен блок, особено кај повозрасни пациенти.

Потребно е мониторирање на клиничката состојба и ЕКГ.

+ Перорален верапамил

Зголемен ризик од брадикардија или атриовентрикуларен блок, посебно кај постари пациенти. Потребно е мониторирање на клиничката состојба и ЕКГ.

+ Одредени макролидни антибиотици (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин)

Зголемен ризик од вентрикуларна аритмија, особено torsades de pointes.

При коадминистрација потребно е мониторирање на клиничката состојба и ЕКГ.

+ Лекови кои предизвикуваат хипокалемија: диуретици (сами или во комбинација), амфотерицин В (IV, глюкокортикоиди (системски), тетракосактид

При истовремена апликација се зголемува ризикот од вентрикуларни аритмии, особено torsades de pointes (хипокалемијата претставува предиспонирачки фактор).

Потребно е корегирање на хипокалиемијата пред да се почне со третманот како и мониторирање на клиничката состојба, електролитниот статус и ЕКГ.

+ Лекови кои предизвикуваат брадикардија

Зголемен ризик од вентрикуларна аритмија, посебно torsades de pointes. Се препорачува редовно правење ЕКГ и редовен клинички мониторинг.

+ Орлистат

При истовремена употреба постои ризик од намалување на плазматските концентрации на амиодаронот и неговиот активен метаболит. Потребно е мониторирање на клиничката состојба и, ако е потребно, мониторирање на ЕКГ.

+ Тамсулозин

Како резултат на намалениот хепатален метаболизам на тамсулозин, плазматските концентрации на лекот се покачуваат при што се зголемува ризикот од појава на несакани дејства.

Потребно е следење на клиничката состојба на пациентот, и доколку е потребно прилагодување на дозата на тамсулозин за време на и по прекин на третманот.

+ Ворионазол

Зголемен ризик од вентрикуларни аритмии, посебно torsades de pointes заради намалување на метаболизмот на амиодарон. Се препорачува редовно правење ЕКГ, редовен клинички мониторинг и по потреба, прилагодување на дозата на амиодарон.

Комбинации кои треба да се земат предвид

+ Пилокарпин

Постои ризик од појава на екцесивна брадикардија (кумулятивен ефект).

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Студиите кои биле направени на животни не покажале дека амиодарон има тератоген ефект, па со оглед на тоа не се очекува да има тератогени ефекти и кај луѓето. За време на студиите изведени и кај двата специеси утврдено е дека супстанциите кои доведуваат до појава на малформации кај луѓе имаат тератоген ефект и кај животни.

Не постојат релевантни клинички студии со цел да се евалуираат можните тератогени ефекти на амиодаронот за време на првото тримесечје од бременоста. Земајќи во предвид дека јодот започнува да навлегува во феталната тироидна жлезда од 14-тата недела од аменореата, не се очекува да има ефекти на феталната тироидна жлезда од претходната администрација.

Зголемувањето на јодот како резултат на употребата на амиодаронот во тој период може да предизвика фетален хипотироидизам или клинички манифестен фетален хипотироидизам (гхт).

Употребата на амиодарон од второто тримесечје е контраиндицирана за време на втор и трет триместер од бременоста.

Доење

Амиодаронот и неговиот метаболит, заедно со јодот, во голема количина се излачува во мајчиното млеко, во концентрации поголеми од плазматските концентрации на мајката.



Поради ризикот од хипотироидизам, амиодарон е контраиндициран за време на доење.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не е применливо.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства се прикажани според системот орган класа и во согласност со фреквенцијата, се класифицирани во следните групи:

многу чести: ($\geq 10\%$); чести: ($\geq 1\%$, $< 10\%$); невообичаени: ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$); ретки: ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$); многу ретки: ($< 0.01\%$); непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци).

• **Нарушувања на окоото**

Многу чести:

Кај речиси сите возрасни пациенти во горните слоеви на корнеата може да се појават микродепозити кои, воглавно, не предизвикуваат некакви потешкотии, освен заматување на видот или појава на обоени кругови при гледање во светлосен извор. Лекувањето не треба да се прекине, но се препорачува контрола кај офталмолог. Микродепозитите во корнеата содржат комплекс од липидни депозити и секогаш целосно се губат по завршувањето на третманот.

Многу ретки:

Може да се појави оптичка невропатија (оптичен невритис), со замаглување или ослабување на видот и папиларен едем на фундусот на окоото која може да прогредира до посериозна редукција на острината видот. Поврзаноста со амиодаронот сè уште не е докажана. Во отсуство на друга очигледна причина, се препорачува третманот со амиодарон да се прекине.

• **Нарушувања на кожата и поткожното ткиво**

Многу чести:

За време на лекувањето со амиодарон може да се појави преосетливост на светлина (фотосензитивност), при што на болните треба да им се препорача да избегнуваат сончање (и УВ зраци) за време на терапијата.

Чести:

При долготрајна терапија со големи дневни дози, може да се појави сивкаста или модрикава пигментација на кожата која по завршувањето на терапијата бавно се повлекува (по 10-24 месеци).

Многу ретки:

- еритрем за време на радиотерапијата,
- кожен раш кој обично е неспецифичен
- ексфолијативен дерматитис (поврзаноста со лекот сè уште не е со сигурност докажана)
- алопеција.

Непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци)

- екцем,
- тешка, во некои случаи фатални кожни реакции како токсична епидермална некролиза (Lyell-ов синдром) и Steven-Johnson-ов синдром,
- булозен дерматит,
- DRESS синдром (појава на исип, еозинофилија и системски симптоми асоцирани со употребата на лекот)

• **Ендокрини нарушувања**

Нарушувања на тироидната жлезда

Многу чести:

Во отсуство на клинички знаци на тироидна дисфункција, промените кои може да се јават во статусот на тироидни хормони (зголемено ниво на T4, нормално или лесно зголемено ниво на T3) не се причина за прекин на третманот.

Чести:



Хипотиреоидизам со вообичаените симптоми: зголемена телесна тежина, неподносливост на ладно, апатија, замаеност. Дијагнозата се потврдува со детекција на изразен пораст на нивото на TSH. Функцијата на тироидната жлезда се нормализира постепено во периодот од 1-3 месеци по прекин на третманот. Прекилот на третманот не е задолжителен. Доколку постои индикација за понатамошна употреба на амиодарон, третманот со лекот може да продолжи со конкомитантна апликација на заменска терапија за тироидни хормони (левотироксин). Дозата на левотироксин се одредува во зависност од нивото на TSH.

Хипертиреоидизмот е потешко да се детектира, и предизвикува само неколку симптоми (лесно, необјасливо губење на телесната тежина, намалена ефикасност на антиаритмиците и терапијата против ангина пекторис); кај постари пациенти може да се јават психијатриски симптоми, дури и тиреотоксикоза.

Дијагнозата се потврдува со детекција на изразен пад на нивото на TSH. Третманот со амиодарон мора да се прекине што резултира со подобрување на клиничката слика во период од 3-4 недели. Тешките случаи на хипертиреоза може да имаат фатален исход, заради тоа треба да се спроведе соодветна терапија.

Во случај на ризична тиреотоксикоза (директен ефект или ефект врз фрагилната срцева функција) заради варијабилната ефикасност на синтетските анти тиреоидни лекови се препорачува употреба на високи дози на кортикостероиди (1 mg/kg) во временски период од околу 3 месеци. Пријавени се случаи на хипертиреоидизам и неколку месеци по прекин на третманот со амиодарон.

Други ендокрини нарушувања

Пријавени се многу ретки случаи на SIADH (синдром на несоодветна секреција на антидиуретски хормон) посебно при истовремена употреба на амиодарон и лекови кои доведуваат до хипонатриемија (видете во дел Лабораториски анализи).

• Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Чести:

За време на терапијата со амиодарон се забележани случаи на пулмонална токсичност- дифузна алвеоларна/интерстицијска пневмонија и бронхиолитис облитеранс-пневмонија (англ. bronchiolitis obliterans organising pneumonia-BOOP).

Кај пациентите кај кои има појава на диспнеа при напор или сува кашлица, сами или асоцирани со влошување на општата состојба (замор, намалување на телесната тежина, покачена телесна температура), се препорачува да се направи рендгенска снимка на белите дробови и доколку има потреба да се прекине со употребата на амиодарон. Овие состојби може да прогредират до белодробна фиброза. Навремениот прекин на терапијата со или без примена на кортикостероиди резултира со повлекување на симптомите.

По прекинувањето на терапијата со амиодарон, клиничките знаци на пулмонално оштетување исчезнуваат за 3 до 4 недели; за подобрување на радиолошкиот наод и белодробната функција потребни се неколку месеци.

Пријавени се и ретки случаи на плевритис, обично асоциран со интерстицијална пневмонија.

Многу ретки:

- може да се појави бронхоспазам, особено кај пациентите со астма.

- акутен респираторен дистрес синдром, состојба која понекогаш може да биде фатална, и понекогаш се јавува веднаш по операција (можна интеракција со високи дози на кислород). (видете дел 4.4).

Непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци)

Пријавени се случаи на белодробно крварење кое може да се манифестира со хемоптиза. Оваа појава често е асоцирана со амиодарон-индуцирана пневмонија.

• Нарушувања на нервиот систем

Чести:

- тремор или други екстрапирамидални симптоми,

- нарушување на спиењето и ноќни кошмари,

- сензорна, моторна или мешана периферна невропатија.

Повремено:

- миопатија.



- сензорна, моторна или мешана периферна невропатија или миопатија. може да се јават после неколку месеци од третманот, но понекогаш и после неколку години. Обично се губат по прекин на терапијата. Понекогаш, нормализацијата на симптомите е нецелосна, многу бавна и може да следи дури неколку месеци по прекинувањето на третманот

Многу ретко:

- церебеларна атаксија,
- бенигна интракранијална хипертензија, главоболка. При појава на главоболка мора да се направат испитувања за да се утврди можната етиолошка причина.

Непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци)

- паркинсонизам, паросмија.

• **Хепатобилијарни нарушувања**

Пријавени се случаи на хепатално оштетување, обично зголемени вредности на серумските трансаминази.

Многу чести:

Обично умерено зголемување на серумските трансаминази (1.5 до 3 пати поголеми од нормалните); тие можат да се вратат во нормала со редукција на дозата или спонтано.

Чести:

Акутно хепатално нарушување со високи серумски трансаминази и/или жолтица (понекогаш може да биде фатална); кај таквите случаи третманот треба да се прекине.

Многу ретки:

Хронично нарушување на хепарот за време на продолжениот третман. Патохистолошките испитувања покажале дека промените кореспондираат со псевдоалкохолен хепатитис. Во отсуство на прецизни клинички и лабораториски знаци (варијабилна хепатомегалија, плазматска концентрација на трансаминазите за 1.5 и 5 пати над нормално), потребно е мониторирање на функцијата на хепарот. Во случај на зголемување на трансаминазите (дури и умерено!) кое се јавува после третман кој трае повеќе од 6 месеци, треба да се земе предвид појавата на хронично хепатално нарушување. Клиничките и лабораториските нарушувања обично се враќаат во нормала после завршувањето на третманот. Има пријавено неколку случаи на иреверзибилно оштетување на хепарот.

• **Срцеви нарушувања**

Чести:

Брадикардија која обично е дозно-зависна и со умерен интензитет.

Повремени:

Нарушување во спроводливоста на срцето (сино-атријален блок, различни степени на AV блок).

Многу ретки:

Тешка брадикардија, "sinus arrest" пријавен само во некои случаи (нарушена функција на синус, постари пациенти)

Непозната фреквенција на јавување:

Torsades de pointes (видете дел 4.4 и 4.5).

• **Гастроинтестинални нарушувања**

Многу чести:

Слаби дигестивни тегоби (гадење, повраќање, дисгезија) кои обично се јавуваат на почеток од терапијата и се повлекуваат со намалување на дозата.

Непозната фреквенција на јавување:

Панкреатитис/акутен панкреатитис, сува уста, констипација..

• **Нарушувања на дојката и репродуктивниот систем**

Многу ретки:

Епидидимитис. Не е јасно потврдена каузална поврзаност со употребата на амиодарон.

Непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци)

- губиток на либидо/



- **Васкуларни нарушувања**

Многу ретки:

Васкулитис.

- **Лабораториски анализи**

Ретки: хипонатриемија која може да укажува на SIADH.

Многу ретки:

Нарушување на реналната функција со умерено зголемување на нивото на креатинин.

- **Нарушувања на крвта и лимфниот систем**

Многу ретки:

Тромбоцитопенија.

Непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци)

- неутропенија, агранулоцитоза.

- **Нарушувања на имуниот систем**

Непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци)

Пријавени се случаи на ангиоедем и/или уртикарија.

Анафилактична/ анафилактоидна реакција, вклучително и шок.

- **Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација**

Непозната фреквенција на јавување:

Грануломи, вклучително грануломи на коскената срцевина.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци)

- намален апетит

Психијатриски нарушувања

Непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци)

- состојба на конфузија, делириум и халуцинации.

Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво

Непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци)

- лупус синдром.

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Достапни се малку податоци за акутно предозирање при перорална апликација на амиодарон.

Познати се само неколку случаи на синусна брадикардија, напад на вентрикуларна тахикардија, "torsades de pointes" и нарушување на функцијата на хепарот.

Третманот е симптоматски. Земајќи ја во предвид фармакокинетиката на лекот, се препорачува пролонгирано следење на пациентот, особено на срцевата функција.

Амиодарон и неговите метаболити не се елиминираат со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: АНТИАРИТМИЦИ, КЛАСА III

АТС код: C01BD01.



Антиаритмискиот ефект на амиодаронот е следниов:

- го пролонгира времетраењето на фаза 3 од акцискиот потенцијал на срцето (класа III антиаритмици според класификацијата Vaughan-Williams) воглавно како последица на дејството на лекот: блокада на калиумовите канали.
- го редуцира автоматизмот во синусниот јазол и доведува до појава на брадикардија; овој ефект не може да се антагонизира со атропин;
- некомпетитивен α - и β -анти-адренергичен ефект;
- успорување на сино-атријалната, атријалната и нодалната спроводливост на импулсите; овој ефект е поизразен при побрз ритам;
- нема промени во вентрикуларната спроводливост;
- пролонгирање на рефрактерниот период и редукција на миокардијалната екцитабилност на атријално, нодално и вентрикуларно ниво;
- успорување на спроведувањето на импулсите и пролонгирање на рефрактерниот период од атриовентрикуларните патишта;

Други ефекти:

- Редукција на потрошувачката на кислород поради умерено намалување на периферниот отпор и намалување на срцевата работа;
- Зголемување на протокот низ коронарните артерии како резултат на директниот ефект на мазните мускули на миокардијалните артерии, го регулира волуменот (како резултат на намалувањето на притисокот во аортата и периферниот васкуларен отпор) во отсуство на негативно инотропно дејство.

Беше направена мета-анализа на податоците од 13 проспективни, рандомизирани, контролирани студии со вклучени 6553 пациенти кои во блиско минато имале миокардијален инфаркт (78%) или хронична срцева инсуфициенција (22%).

Средно време на следење на пациентите беше 0.4-2.5 години. Средната дневна доза на одржување изнесуваше 200-400 mg.

Мета-анализата покажа дека амиодарон сигнификантно го намали севкупниот морталитет за 13% (95% CI: 0.78-0.99; $p=0.030$) и морталитетот поврзан со ритамот за 29% (95% CI: 0.59 – 0.85; $p = 0.0003$).

Овие податоци треба внимателно да се толкуваат заради хетерогеноста на различните студии (разликите воглавно се однесуваа на вклучените испитаници, времетраењето на следење на пациентите, применетите методи и резултатите од студијата).

Во амиодарон групата поголем процент на пациенти го прекинаа третманот споредено со плацебо групата (41% наспроти 27%).

Кај 7% од пациентите кои примаа амиодарон се јави хипотиреоидизам наспроти 1% во плацебо групата.

Кај 1.4% од пациентите кои примаа амиодарон беше дијагностициран хипертиреоидизам наспроти 0.5% од пациентите во плацебо групата.

Кај 1.6% од пациентите кои примаа амиодарон се јави интерстицијална пневмонија наспроти 0.5% во плацебо групата.

Педијатриски пациенти

Не се изведени контролирани клинички студии кај деца. Според литературните податоци, безбедноста и ефикасноста на амиодарон била проценета кај 1118 деца со различни типови на аритмија.

За време на педијатриските клинички студии биле употребувани следните дози:

-ударна доза: 10-20 mg/kg/ден во текот на 7 до 10 дена (односно 500 mg/m²/ден доколку дозата е изразена преку телесната површина-BSA-body surface area;

-доза на одржување: треба да се применува минималната ефективна доза според индивидуалниот тераписки одговор на пациентот; дозата може да е во опсег од 5-10 mg/kg/ден (односно 250 mg/m²/ден доколку дозата е изразена преку BSA).



5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Амиодарон бавно се транспортира и покажува висок афинитет кон ткивата. По перорална апликација бирасположивоста на лекот варира помеѓу различните пациенти од 30-80% (со средна вредност од 50%). Максимална концентрација во плазмата се постигнува 3-7 часа по апликација на единечна доза амиодарон. По апликација терапискиот ефект се постигнува во период од една недела (од неколку дена до 2 недели).

Полуживотот на амиодарон е долг со изразена интер-индивидуална варијабилност (20 до 100 дена). Во првите денови од третманот амиодарон се акумулира во повеќето ткива од организмот, особено во масното ткиво.

Процесот на елиминација започнува неколку дена по апликацијата на лекот и во зависност од пациентот се урамнотежува по еден до неколку месеци.

Горенаведените карактеристики на амиодарон наложуваат третманот да започне со примена на ударни дози со цел брзо да се достигне ткивна концентрација потребна за терапевтски ефект на лекот.

Еден дел од јодот се ослободува и се елиминира преку урината во форма на јодид (на пример 6 mg/24 часа по примена на дневна доза од 200 mg амиодарон). Преостанатиот дел од лекот (со тоа и поголем дел од јодот) по хепатален транспорт се елиминира преку фецесот.

Незначителна количина од лекот се излучува во урината; кај пациентите со ренална инсуфициенција може да се применуваат вообичаените препорачани дози од лекот.

По прекин на третманот, елиминацијата на амиодарон завршува по неколку месеци. Резидуална активност може да се јави по 10 дена до 1 месец.

Амиодарон воглавно се метаболизира преку цитохром CYP4503A4 и преку цитохром CYP2C8. Амиодарон и неговиот метаболит десетиламиодарон се потенцијални *ин vitro* инхибитори на цитохромите CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и десетиламиодарон можат да ги инхибираат и транспортните протеини како P-gp и органскиот катјонски транспортер 2 (OCT2). Една студија покажа пораст од 1.1% на концентрацијата на креатинин (супстрат на OCT2). Податоците од *ин vivo* студиите укажуваат на интеракции помеѓу амиодарон и супстратите на CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, и P-gp.

Педијатриски пациенти

Не се изведени контролирани клинички студии кај деца. Постојат ограничени литературни податоци кои укажуваат дека нема разлики во фармакокинетските параметри помеѓу возрасните и педијатриските пациенти.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА

Во две годишна студија за канцерогеност кај стаорци, по изложување на клинички сигнификантни дози, амиодарон предизвикал зголемување на бројот на тироидни фоликуларни тумори (аденоми и/или карциноми) кај двата пола. Резултатите од испитувањата за мутагеност биле негативни што укажува дека индукцијата на овој тип на тумори кај стаорците се должи на епигенетски, а не на генотоксичен механизам.

Студиите изведени кај мишки не покажаа присуство на било каков карцином но била забележана дозно-зависна тироидна фоликуларна хипеплазија. Овие ефекти врз тироидната жлезда кај стаорци и мишки најверојатно се последица на ефектот на амиодарон врз синтезата и/или на ослободувањето на тироидните хормони. Овие податоци имаат мала сигнификантност при употреба на лекот кај луѓе.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

- Лактоза
- Пченкарен скроб
- Повидон
- Колоидна безводна силица



- Магнезиум стеарат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Три години од датумот на производство

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 30° C.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

Блистер пакување (PVC-Aluminium) со 30 таблети со рецка.

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ НА НЕУПОТРЕБЕНИТЕ ПРОИЗВОДИ ОДНОСНО ОТПАДНИТЕ МАТЕРИЈАЛИ

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

САНОФИ-АВЕНТИС Македонија ДООЕЛ-Скопје, Луј Пастер 11/1/4, Скопје, Република Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

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

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври, 2017 година.

