

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Angoron 200 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg υδροχλωρικής αμιωδαρόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 71 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Στρογγυλό δισκίο με χαραγή, χρώματος λευκού έως υπόλευκου και εντυπωμένο με ένα καρδιάσχημο σύμβολο και το 200 στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ταχυαρρυθμίες σε σύνδρομο WOLFF-PARKINSON-WHITE, ιδίως με παροξυσμούς κοιλικής μαρμαρυγής με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση.

Κοιλικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή.

Παροξυσμικές ταχυαρρυθμίες, όπως υπερκοιλιακές ή κοιλιακές ταχυκαρδίες ή κοιλιακή μαρμαρυγή.

Σε χρόνια χορήγηση το φάρμακο έχει αντιστηθαγική δράση, η οποία έχει κυρίως μελετηθεί στη χρόνια στηθάγχη. Λιγότερες μελέτες έχουν δείξει ότι είναι αποτελεσματικό και στη στηθάγχη τύπου PRINZMETAL και στην ασταθή στηθάγχη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Δόση φόρτισης: Η συνήθης δοσολογία είναι 3 δισκία ημερησίως (600 mg) και μπορεί να συνεχισθεί για 8 έως 10 ημέρες. Σε ορισμένες περιπτώσεις η δοσολογία μπορεί να είναι 4 ή 5 δισκία ημερησίως (800 – 1.000 mg) για μικρό χρονικό διάστημα.

Δόση συντήρησης: Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη θεραπευτική δόση, σύμφωνα με την ανταπόκριση του ασθενούς που μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 100 mg και 400 mg ημερησίως. Επειδή το Angoron έχει πολύ μεγάλη ημιπερίοδο ζωής, μπορεί να χορηγηθεί σε εναλασσόμενες ημέρες (200 mg μπορεί να χορηγηθούν κάθε δεύτερη ημέρα σε περιπτώσεις όπου η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg ημερησίως). Μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί διακεκομμένη αγωγή (διακοπή 2 ημέρες την εβδομάδα).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της δεν συστήνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

4.3 Αντενδείξεις

- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, φλεβοκολπικός αποκλεισμός και σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (κίνδυνος φλεβοκομβικής παύσης), σοβαρές διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας εκτός εάν χορηγείται σε ασθενείς με βηματοδότη
- Συνδυασμός με άλλα φάρμακα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν «κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου» (“torsade de pointes”) (βλ. παράγραφο 4.5)
- Δυσλειτουργία του θυρεοειδή
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στο ιώδιο ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Κύηση, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 4.6)
- Γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

4.4.1 Ειδικές προειδοποιήσεις

Καρδιακές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8)

Η φαρμακολογική δράση της αμιωδαρόνης προκαλεί αλλαγές στο ΗΚΓ: επιμήκυνση του διαστήματος QT (σχετιζόμενη με παρατεταμένη επαναπόλωση) με πιθανή ανάπτυξη U-κυμάτων. Όμως, αυτές οι αλλαγές δεν υποδεικνύουν τοξικότητα.

Στους ηλικιωμένους, ο καρδιακός ρυθμός μπορεί να ελαττωθεί σημαντικά.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση εμφάνισης κολποκοιλιακού αποκλεισμού 2^{ου} ή 3^{ου} βαθμού, φλεβοκομβικού αποκλεισμού ή διφασικού αποκλεισμού.

Έχει αναφερθεί εμφάνιση νέων αρρυθμιών ή επιδείνωση των υπό αγωγή αρρυθμιών, μερικές φορές με θανατηφόρο έκβαση. Είναι σημαντικό, αλλά δύσκολο, να διαφοροποιηθεί η μη δραστικότητα του φαρμάκου από μία προ-αρρυθμική δράση, ανεξάρτητα από το εάν αυτή συνδέεται με επιδείνωση της καρδιακής λειτουργικότητας. Προ-αρρυθμική δράση έχει αναφερθεί πιο σπάνια με την αμιωδαρόνη απ’ ότι με τα άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα και γενικά εμφανίζεται στο πλαίσιο των παραγόντων παράτασης του διαστήματος QT, όπως αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και/ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Παρόλη την παράταση του διαστήματος QT, η αμιωδαρόνη παρουσιάζει χαμηλή δραστηριότητα στην κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου.

Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν σημειωθεί απειλητικά για τη ζωή περιστατικά βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται σχήματα που περιέχουν σοφοσμπουβίρη σε συνδυασμό με αμιωδαρόνη. Η βραδυκαρδία γενικά εμφανίστηκε σε διάστημα ωρών έως ημερών, αλλά περιστατικά με μεγαλύτερο χρόνο έως την έναρξη έχουν σημειωθεί κυρίως έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας του ΗCV.

Η αμιωδαρόνη θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν σχήματα που περιέχουν σοφοσμπουβίρη όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυται.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε καρδιακή παρακολούθηση σε ενδοσοκομειακές συνθήκες για τις πρώτες 48 ώρες από τη συγχορήγηση, μετά τις οποίες θα πρέπει να υπάρχει εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση ή αυτοπαρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας σε καθημερινή βάση τουλάχιστον για τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιωδαρόνης, σε καρδιακή παρακολούθηση όπως περιγράφεται παραπάνω, θα πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιωδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με σχήματα που περιέχουν σοφοσμπουβίρη.

Όλοι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν αμιωδαρόνη σε συνδυασμό με σχήματα που περιέχουν σοφοσμπουβίρη θα πρέπει να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού

αποκλεισμού και θα πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Δυσλειτουργία πρωτογενούς μοσχεύματος (PGD) μετά τη μεταμόσχευση καρδιάς

Σε αναδρομικές μελέτες, η χρήση αμιωδαρόνης στον λήπτη μοσχεύματος πριν από τη μεταμόσχευση καρδιάς έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο δυσλειτουργίας πρωτογενούς μοσχεύματος (PGD). Η PGD είναι μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της μεταμόσχευσης καρδιάς που εμφανίζεται ως αριστερή, δεξιά ή αμφικοιλιακή δυσλειτουργία εντός των πρώτων 24 ωρών από τη μεταμόσχευση, για την οποία δεν υπάρχει αναγνωρίσιμη δευτερεύουσα αιτία (βλ. παράγραφο 4.8). Η σοβαρή PGD μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη.

Για τους ασθενείς που βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση καρδιάς, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο να χρησιμοποιηθεί ένα εναλλακτικό αντιαρρυθμικό φάρμακο όσο το δυνατόν νωρίτερα πριν από τη μεταμόσχευση.

Ενδοκρινικές διαταραχές (βλ. παραγράφους 4.4.2 και 4.8)

Η αμιωδαρόνη περιέχει ιώδιο και έτσι μπορεί να αλληλεπιδράσει με την πρόσληψη ιωδίου. Παρόλα αυτά οι εξετάσεις θυρεοειδικής λειτουργίας (free-T₃, free-T₄, usTSH) παραμένουν αξιολογήσιμες. Η αμιωδαρόνη αναστέλει την περιφερική μετατροπή της θυροξίνης (T₄) σε τριϊωδοθυρονίνη (T₃) και μπορεί να προκαλέσει μεμονωμένες βιοχημικές μεταβολές (αύξηση της free-T₄ στον ορό, με την free-T₃ ελαφρώς μειωμένη ή φυσιολογική) σε κλινικά ευθυρεοειδικούς ασθενείς. Σε αυτές τις περιπτώσεις δεν υπάρχει λόγος να διακοπεί η αγωγή με αμιωδαρόνη.

Υπερθυρεοειδισμός

Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με αμιωδαρόνη ή για μερικούς μήνες μετά τη διακοπή της. Τα ακόλουθα συμπτώματα, συνήθως ήπια, μπορεί να σημαίνουν την ύπαρξη υπερθυρεοειδισμού: απώλεια βάρους, εμφάνιση αρρυθμίας, στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και θα πρέπει να επιστήσουν την προσοχή του γιατρού. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από μία ξεκάθαρη μείωση των επιπέδων της υπερευαίσθητης TSH (usTSH) στον ορό και στην περίπτωση αυτή η αμιωδαρόνη θα πρέπει να διακόπτεται. Η επαναφορά στο φυσιολογικό συνήθως γίνεται μέσα σε λίγους μήνες από τη διακοπή της αγωγής, με την κλινική ανάρρωση να προηγείται της ομαλοποίησης των δοκιμασιών ελέγχου της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Σοβαρά περιστατικά με κλινική εμφάνιση θυρεοτοξίκωσης, μερικές φορές θανατηφόρα, χρειάζονται επείγουσα θεραπευτική αντιμετώπιση. Η αγωγή θα πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε περίπτωση ατομικά: αντι-θυρεοειδικά φάρμακα (που μπορεί να μην είναι πάντα αποτελεσματικά), αγωγή με κορτικοστεροειδή, β-αναστολείς.

Υποθυρεοειδισμός

Τα ακόλουθα συμπτώματα, συνήθως ήπια, μπορεί να σημαίνουν την ανάπτυξη υποθυρεοειδισμού: αύξηση βάρους, μη ανοχή στο ψύχος, μειωμένη δραστηριότητα, υπερβολική βραδυκαρδία. Η διάγνωση ενισχύεται από την καθαρή αύξηση στον ορό των επιπέδων της υπερευαίσθητης usTSH. Ο ευθυρεοειδισμός συνήθως επιτυγχάνεται εντός 1 έως 3 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε καταστάσεις επικίνδυνες για τη ζωή, η θεραπεία με αμιωδαρόνη μπορεί να συνεχιστεί σε συνδυασμό με L-Thyroxine, η δόση της οποίας προσαρμόζεται ανάλογα με τα επίπεδα TSH.

Πνευμονικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8)

Η εμφάνιση δύσπνοιας ή μη-παραγωγικού βήχα μπορεί να συσχετισθεί με πνευμονική τοξικότητα, όπως η διάμεση πνευμονίτιδα. Σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν δύσπνοια (σε προσπάθεια), θα πρέπει να γίνεται ακτινογραφία θώρακος είτε μεμονωμένη είτε συσχετιζόμενη με τη γενική επιδείνωση της κατάστασης της υγείας τους (κόπωση, απώλεια βάρους, πυρετός). Η αγωγή με αμιωδαρόνη θα πρέπει να επαναξιολογείται διότι η διάμεση πνευμονίτιδα είναι γενικά αναστρέψιμη με την έγκαιρη διακοπή της αμιωδαρόνης (τα κλινικά συμπτώματα συνήθως υποχωρούν εντός 3-4 εβδομάδων, ακολουθούμενα από μία βραδεία βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας και της πνευμονικής λειτουργίας εντός μερικών μηνών) και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η αγωγή με κορτικοστεροειδή.

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρών αναπνευστικών επιπλοκών, μερικές φορές θανατηφόρα, που παρατηρούνται συνήθως την περίοδο αμέσως μετά την επέμβαση (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας ενηλίκων), όπου πιθανόν να ενέχεται η αλληλεπίδραση με υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ηπατικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8)

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες) αμέσως με την έναρξη της αμιοδαρόνης και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οξείες ηπατικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας ή ηπατικής ανεπάρκειας, μερικές φορές με θανατηφόρο έκβαση) και χρόνια ηπατική διαταραχή, μπορεί να εμφανιστούν. Γι' αυτό, η δόση της αμιοδαρόνης θα πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί η θεραπεία, εάν η αύξηση των τρανσαμινάσων ξεπεράσει κατά τρεις φορές το φυσιολογικό εύρος.

Οι κλινικές και βιολογικές ενδείξεις χρόνιας ηπατικής διαταραχής, οφειλόμενης στην από του στόματος χορηγούμενη αμιοδαρόνη, μπορεί να είναι ελάχιστες (ηπατομεγαλία, τρανσαμινάσες αυξημένες έως 5 φορές του φυσιολογικού εύρους) και αναστρέψιμες όταν η αγωγή διακοπεί, αν και έχουν αναφερθεί περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση.

Σοβαρές πομφολυγώδεις αντιδράσεις

Απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες δερματικές αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα ή σημεία SJS, TEN (π.χ. εξελισσόμενο δερματικό εξάνθημα συχνά με φουσκάλες ή βλάβες του βλεννογόνου), η θεραπεία με αμιοδαρόνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Νευρομυϊκές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8)

Η αμιοδαρόνη μπορεί να επάγει περιφερική αισθητική και κινητική νευροπάθεια και/ή μυοπάθεια. Η ανάνηψη συνήθως συμβαίνει μέσα σε μερικούς μήνες μετά τη διακοπή της αμιοδαρόνης, αλλά μπορεί μερικές φορές να μην είναι πλήρης.

Οφθαλμικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.8)

Εάν παρουσιαστεί θολή ή μειωμένη όραση συνιστάται άμεσα πλήρης οφθαλμολογικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκόπησης. Η εμφάνιση οπτικής νευροπάθειας και/ή οπτικής νευρίτιδας απαιτεί διακοπή της θεραπείας με αμιοδαρόνη γιατί μπορεί να εξελιχθεί σε τύφλωση.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5)

Η συγχρόνηση της αμιοδαρόνης δεν συνιστάται με τα ακόλουθα φάρμακα: β- αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα και υπακτικά φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υποκαλιαιμία.

4.4.2 Προφυλάξεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) στις περισσότερες περιπτώσεις είναι δοσοεξαρτώμενες και επομένως θα πρέπει να δίνεται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση συντήρησης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο και να λαμβάνουν προστατευτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Παρακολούθηση (βλ παραγράφους 4.4.1 και 4.8)

Πριν την έναρξη της αμιοδαρόνης, συνιστάται ΗΚΓ και μέτρηση του καλίου στον ορό. Κατά τη διάρκεια της αγωγής συνιστάται παρακολούθηση των τρανσαμινάσων (βλ. 4.4.1) και τακτικός έλεγχος με ΗΚΓ.

Επιπλέον, επειδή η αμιοδαρόνη μπορεί να προκαλέσει υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ατομικό ιστορικό θυρεοειδικών διαταραχών, συνιστάται κλινικός και βιολογικός έλεγχος (usTSH) πριν την έναρξη της αμιοδαρόνης. Αυτός ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μερικούς μήνες μετά τη διακοπή της. Τα επίπεδα usTSH του ορού πρέπει να μετρώνται όταν υπάρχει υπόνοια θυρεοειδικής διαταραχής.

Ειδικότερα στο πλαίσιο της χρόνιας χορήγησης αντιαρρυθμικών φαρμάκων, έχουν αναφερθεί περιστατικά αύξησης κοιλιακού απινιδισμού και/ή του ουδού του βηματοδότη ή του εμφυτεύσιμου απινιδωτή, πιθανώς επηρεάζοντας την αποτελεσματικότητα. Επομένως, συστήνεται η επαναλαμβανόμενη επιβεβαίωση της λειτουργίας της συσκευής πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με αμιοδαρόνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμιωδαρόνης σε παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της σε παιδιά δεν συστήνεται.

Αναισθησία (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8)

Πριν τη χειρουργική επέμβαση, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής λαμβάνει αμιωδαρόνη.

Λακτόζη

Τα δισκία Angoron περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

- Φάρμακα τα οποία μπορεί να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου ή να παρατείνουν το διάστημα QT

- Φάρμακα που επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου

Ο συνδυασμός με φάρμακα τα οποία μπορεί να επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

- Αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως αυτά της κατηγορίας Ia (κινιδίνη, δισοπυραμίδη, κ.λπ.), της κατηγορίας III (σοταλόλη, ιμπουτιλίδη, κ.λπ.) ή η βεπριδίλη
- Μη αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως βινκαμίνη, ορισμένοι νευροληπτικοί παράγοντες (θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, σουλπριδία, σουλτοπρίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη, κ.λπ.), σιζαπρίδη, ερυθρομυκίνη I.V., πενταμιδίνη (όταν χορηγείται παρεντερικώς), κο-τριμοξαζόλη, ορισμένα αντιισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη, κ.λπ.), ανθελονοσιακά (κινίνη, μεφλοκίνη, χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κ.λπ.), λίθιο και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (δοξεπίνη, μαπροτιλίνη, αμιτριπυλίνη, κ.λπ.), καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πιθανώς θανατηφόρου “*torsade de pointes*”.

- Φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT

Η συγχορήγηση αμιωδαρόνης με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT θα πρέπει να βασίζεται σε προσεκτική αξιολόγηση των πιθανών κινδύνων και των ωφελειών για κάθε ασθενή, εφόσον ο κίνδυνος κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου μπορεί να αυξηθεί και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για παράταση του QT.

Οι φθοριοκινολόνες πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη.

- Φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα ή προκαλούν διαταραχές στον αυτοματισμό ή στην αγωγιμότητα

Ο συνδυασμός με αυτά τα φάρμακα δεν συνιστάται:

- β-αναστολείς και αναστολείς διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα καθώς μπορεί να εμφανισθούν διαταραχές στον αυτοματισμό (έντονη βραδυκαρδία) και στην αγωγιμότητα.

- Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υποκαλιαμία

Ο συνδυασμός με τα ακόλουθα φάρμακα δεν συνιστάται:

- υπακτικά φάρμακα των οποίων η χρήση μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαμία και επομένως αύξηση του κινδύνου “*torsade de pointes*”. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άλλος τύπος υπακτικού.

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται όταν χρησιμοποιούνται τα ακόλουθα φάρμακα σε συνδυασμό με Angoron:

- διουρητικά που προκαλούν υποκαλιαιμία, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό
- συστηματικά χορηγούμενα κορτικοστεροειδή (γλυκο-, αλατο-), τετρακοσακτίδη
- αμφοτερικίνη Β (IV)

Είναι αναγκαίο να αποτρέπεται η εμφάνιση υποκαλιαιμίας (και να διορθώνεται). Τα διαστήματα QT θα πρέπει να παρακολουθούνται, και σε περίπτωση “torsade de pointes” δεν θα πρέπει να χορηγούνται αντιαρρυθμικά φάρμακα (θα πρέπει να τοποθετείται βηματοδότης, μπορεί να χορηγηθεί μαγνήσιο ενδοφλεβίως).

- Φάρμακα που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό ή προκαλούν διαταραχές του αυτοματισμού ή της συσταλτικότητας
 - β-αναστολείς για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη), διότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εκσεσημασμένης βραδυκαρδίας. Απαιτείται τακτικός κλινικός και ΗΚΓ/φικός έλεγχος.
- Γενική αναισθησία (βλ. παραγράφους 4.4.2 και 4.8)
Έχουν αναφερθεί πιθανώς σοβαρές επιπλοκές σε ασθενείς που έχουν λάβει γενική αναισθησία: βραδυκαρδία (που δεν ανταποκρίνεται στην ατροπίνη), υπόταση, διαταραχές της αγωγιμότητας, μείωση καρδιακής παροχής.
Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις σοβαρών αναπνευστικών επιπλοκών (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων - ARDS), μερικές φορές θανατηφόρες, πιο συχνά στην περίοδο αμέσως μετά την επέμβαση. Ίσως εμπλέκεται μια πιθανή αλληλεπίδραση με μια υψηλή συγκέντρωση οξυγόνου.

Επίδραση του Angoron σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η αμιωδαρόνη ή/και ο μεταβολίτης της, δεσαιθυλαμιωδαρόνη, αναστέλλουν τα CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 και την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη και μπορεί να αυξήσουν την έκθεση των υποστρωμάτων τους. Λόγω του μακρού χρόνου ημίσειας ζωής της αμιωδαρόνης, αλληλεπιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν για αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της.

- Υποστρώματα Pgp
Η αμιωδαρόνη είναι ένας αναστολέας της Pgp. Συγχορήγηση με υποστρώματα της Pgp αναμένεται να οδηγήσει σε αύξηση στην έκθεσή τους.

- Δακτυλίτιδα

Διαταραχές του αυτοματισμού (έντονη βραδυκαρδία) και της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (συνεργική δράση) μπορεί να εμφανιστούν. Επιπρόσθετα, υπάρχει πιθανότητα αύξησης των επιπέδων της διγοξίνης στο πλάσμα λόγω μείωσης της κάθαρσης της διγοξίνης.

Θα πρέπει να γίνεται ΗΚΓ, να παρακολουθούνται τα επίπεδα διγοξίνης στο πλάσμα και οι ασθενείς να ελέγχονται για κλινικές ενδείξεις τοξικότητας από δακτυλίτιδα. Η ρύθμιση της δόσης της δακτυλίτιδας ίσως είναι απαραίτητη.

- Δαβιγατράνη

Χρειάζεται προσοχή όταν η αμιωδαρόνη συγχρηγείται με δαβιγατράνη λόγω του κινδύνου αιμορραγίας. Μπορεί να χρειαστεί η προσαρμογή της δοσολογίας της δαβιγατράνης σύμφωνα με την επισήμανσή της.

- Υποστρώματα CYP2C9

Η αμιωδαρόνη προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης των υποστρωμάτων CYP2C9, όπως η βαρφαρίνη ή η φαινυτοΐνη λόγω αναστολής του κυτοχρώματος P450 2C9.

- Βαρφαρίνη

Ο συνδυασμός βαρφαρίνης με αμιωδαρόνη μπορεί να επιτείνει τη δράση της χορηγούμενης από το στόμα αντιπηκτικής θεραπείας, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Είναι απαραίτητο να γίνεται πιο συχνή παρακολούθηση των επιπέδων προθρομβίνης (INR) και να

ρυθμίζεται η χορηγούμενη από το στόμα δόση των αντιπηκτικών και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμιωδαρόνη και μετά τη διακοπή της.

- Φαινοτοΐνη

Η αμιωδαρόνη προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της φαινοτοΐνης στο πλάσμα λόγω αναστολής του κυτοχρώματος P450 2C9. Ο συνδυασμός φαινοτοΐνης με αμιωδαρόνη μπορεί, επομένως, να οδηγήσει σε υπερδοσολογία της φαινοτοΐνης με αποτέλεσμα νευρολογικά συμπτώματα. Θα πρέπει να γίνεται κλινική παρακολούθηση και η δοσολογία της φαινοτοΐνης θα πρέπει να μειώνεται μόλις εμφανισθούν συμπτώματα υπερδοσολογίας. Τα επίπεδα της φαινοτοΐνης στο πλάσμα θα πρέπει να προσδιορίζονται.

- Υποστρώματα CYP2D6

- Φλεκαϊνίδη

Η αμιωδαρόνη προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα της φλεκαϊνίδης λόγω αναστολής του κυτοχρώματος CYP 2D6. Επομένως, η δοσολογία της φλεκαϊνίδης θα πρέπει να προσαρμόζεται.

- Υποστρώματα CYP P450 3A4

Όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγούνται με αμιωδαρόνη, η οποία είναι αναστολέας του CYP 3A4, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερα επίπεδα των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα και μπορεί να αυξήσει την τοξικότητά τους:

- Κυκλοσπορίνη: ο συνδυασμός της με την αμιωδαρόνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο πλάσμα. Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται.
- Φαιτανύλη: ο συνδυασμός της με την αμιωδαρόνη μπορεί να ενισχύσει τη φαρμακολογική δράση της φαιτανύλης και να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας.
- Στατίνες: ο κίνδυνος μυϊκής τοξικότητας (π.χ. ραβδομύλυση) αυξάνεται όταν συγχωρηγείται αμιωδαρόνη με στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP 3A4, όπως σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και λοβαστατίνη. Συνιστάται η χρήση στατίνης που δεν μεταβολίζεται από το CYP 3A4 όταν χορηγείται με αμιωδαρόνη.
- Άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα CYP 3A4: λιδοκαΐνη, τακρόλιμους, σιλδεναφίλη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, διϋδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, σιμετιδίνη, ινδιναβίρη, κολχικίνη.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Angoron

Οι αναστολείς CYP3A4 και CYP2C8 μπορεί ενδεχομένως να αναστείλουν τον μεταβολισμό της αμιωδαρόνης και να αυξήσουν την έκθεσή της.

Συστήνεται να αποφεύγονται οι αναστολείς CYP3A4 (π.χ. χυμός γκρέιπφρουτ και ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αμιωδαρόνη.

Άλλες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με Angoron (βλ. παράγραφο 4.4)

Η συγχωρήγηση αμιωδαρόνης με σχήματα που περιέχουν σοφοσμπουβίρη μόνο ή σε συνδυασμό με άλλο HCV άμεσης αντικής δράσης (όπως ντακλατασβίρη, σιμπερεβίρη ή λεντιπασβίρη) δεν συνιστάται, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή συμπτωματική βραδυκαρδία. Ο μηχανισμός για αυτή την επίδραση βραδυκαρδίας δεν είναι γνωστός.

Αν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχωρήγηση, συνιστάται καρδιακή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Λόγω της επίδρασης στον θυρεοειδή αδένα των εμβρύων, η αμιωδαρόνη αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν τα οφέλη αντισταθμίζουν τους κινδύνους.

Θηλασμός

Η αμιωδαρόνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε σημαντικές ποσότητες, επομένως αντενδείκνυται σε θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Σύμφωνα με τα δεδομένα ασφάλειας για την αμιοδαρόνη, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η αμιοδαρόνη επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν καταταχθεί ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και ιεραρχηθεί ανά συχνότητα με βάση τις ακόλουθες παραδοχές: πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές ($\geq 1\%$ και $< 10\%$), όχι συχνές ($\geq 0,1\%$ και $< 1\%$), σπάνιες ($\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$), πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: αιμολυτική αναιμία, απλαστική αναιμία, θρομβοπενία

Μη γνωστής συχνότητας: ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία

Καρδιακές διαταραχές

Συχνές: βραδυκαρδία, η οποία γενικά είναι ήπια και δοσοεξαρτώμενη

Όχι συχνές: εμφάνιση αρρυθμίας ή επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας, η οποία μερικές φορές ακολουθείται από καρδιακή ανακοπή (βλ. παραγράφους 4.4.1 και 4.5), διαταραχές αγωγιμότητας (φλεβοκομβικός αποκλεισμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός διαφόρων βαθμών) (βλ. παράγραφο 4.4.2)

Πολύ σπάνιες: έντονη βραδυκαρδία ή φλεβοκομβική παύση σε ασθενείς με δυσλειτουργία φλεβοκόμβου και/ή σε ηλικιωμένους ασθενείς

Μη γνωστής συχνότητας: κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

Μη γνωστής συχνότητας: δυσλειτουργία πρωτογενούς μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση καρδιάς (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος (βλ. παραγράφους 4.4.1 και 4.4.2)

Συχνές: υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός που μερικές φορές μπορεί να αποβεί θανατηφόρος

Πολύ σπάνιες: σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ συχνές: οι μικροεναποθέσεις στον κερατοειδή συνήθως περιορίζονται στην περιοχή κάτω από την κόρη. Μπορεί να σχετίζονται με εμφάνιση έγχρωμων φωτοστέφανων σε δυνατό φως ή θολή όραση. Οι μικροεναποθέσεις του κερατοειδούς αποτελούνται από συμπλέγματα λιπιδίων και είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας.

Πολύ σπάνιες: οπτική νευροπάθεια/νευρίτιδα που μπορεί να εξελιχθεί σε τύφλωση (βλ. παράγραφο 4.4.1)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: καλοήθεις γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, διαταραχές γεύσης), οι οποίες συνήθως εμφανίζονται στη δόση εφόδου και υποχωρούν με τη μείωση της δόσης

Συχνές: δυσκοιλιότητα

Όχι συχνές: ξηροστομία

Μη γνωστής συχνότητας: παγκρεατίτιδα/οξεία παγκρεατίτιδα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστής συχνότητας: κοκκίωμα, συμπεριλαμβανομένου κοκκιώματος του μυελού των οστών

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων (βλ. παραγράφους 4.4.1 και 4.4.2)

Πολύ συχνές: μεμονωμένη αύξηση, συνήθως μέτρια, των τρανσαμινασών στον ορό (1,5 έως 3 φορές του φυσιολογικού) στην αρχή της θεραπείας. Μπορεί να επανέλθουν στο φυσιολογικό με τη μείωση της δόσης ή αυτόματα.

Συχνές: οξείες ηπατικές διαταραχές με αύξηση των επιπέδων τρανσαμινασών στον ορό και/ή ίκτερο, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας, η οποία μερικές φορές μπορεί να είναι θανατηφόρα
Πολύ σπάνιες: χρόνιες ηπατικές διαταραχές (ψευδο-αλκοολική ηπατίτιδα, κίρρωση), που μερικές φορές μπορεί να είναι θανατηφόρες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστής συχνότητας: αγγειονευρωτικό οίδημα (οίδημα Quincke's), αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτικό σοκ

Παρακλινικές εξετάσεις

Πολύ σπάνιες: αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστής συχνότητας: μειωμένη όρεξη

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Μη γνωστής συχνότητας: σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: εξωπυραμιδικός τρόμος, εφιάλτες, διαταραχές του ύπνου

Όχι συχνές: περιφερική αισθητική και κινητική νευροπάθεια και/ή μυοπάθεια, συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4.1)

Πολύ σπάνιες: παρεγκεφαλιδική αταξία, καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση (εγκεφαλικός ψευδο-όγκος), κεφαλαλγία

Μη γνωστής συχνότητας: παρκινσονισμός, παροσμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Μη γνωστής συχνότητας: συγχυτική κατάσταση/παραλήρημα (συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης), ψευδαίσθηση

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ σπάνιες: επιδιδυμίτιδα, ανικανότητα

Μη γνωστής συχνότητας: γενετήσια ορμή μειωμένη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Συχνές: πνευμονική τοξικότητα (κυψελιδική/διάμεσος πνευμονίτιδα ή ίνωση, πλευρίτιδα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα με κλινικά ευρήματα πνευμονίας/BOOP), μερικές φορές θανατηφόρος (βλ. παράγραφο 4.4.1)

Πολύ σπάνιες: βρογχόσπασμος σε ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια και ιδιαίτερα σε ασθματικούς ασθενείς. Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων – ARDS, μερικές φορές θανατηφόρο, συνήθως αμέσως μετά από εγχείρηση (πιθανή αλληλεπίδραση με υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου) (βλ. παραγράφους 4.4.1, 4.4.2 και 4.5).

Μη γνωστής συχνότητας: πνευμονική αιμορραγία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: φωτοευαισθησία (βλ. παράγραφο 4.4.2)

Συχνές: έκζεμα, γκρίζες κηλίδες ή μελάγχρωση του δέρματος εμφανίζονται σε περιπτώσεις παρατεταμένης χορήγησης με υψηλές ημερήσιες δόσεις. Τέτοιου είδους μελαγχρώσεις εξαφανίζονται αργά μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Πολύ σπάνιες: ερύθημα κατά τη διάρκεια ακτινοθεραπείας, δερματικά εξανθήματα, συνήθως μη-ειδικά, αποφολιωτική δερματίτιδα, αλωπεκία

Μη γνωστής συχνότητας: κνίδωση, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις μερικές φορές θανατηφόρες όπως τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πομφολυγώδης δερματίτιδα, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS).

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές: αγγειίτιδα

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562, Χολαργός, Αθήνα
Τηλ.: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με την ενδοφλέβια αμιωδαρόνη.

Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με την οξεία υπερδοσολογία με την χορήγηση αμιωδαρόνης από το στόμα. Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας, καρδιακού αποκλεισμού, επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας, “torsade de pointes”, κυκλοφορικής ανεπάρκειας και ηπατικής βλάβης.

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική. Ούτε η αμιωδαρόνη, ούτε οι μεταβολίτες της απομακρύνονται κατά τη διύλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαρρυθμικά τάξης III, κωδικός ATC: C01BD01

Αντιαρρυθμικές ιδιότητες:

- Παράταση στη φάση 3 του δυναμικού ενέργειας των καρδιακών ινών, οφειλόμενο κυρίως σε μια μείωση της ροής καλίου (κλάση III κατά VaughanWilliam's). Αυτή η παράταση του δυναμικού ενέργειας δεν σχετίζεται με την καρδιακή συχνότητα.
- Μειωμένη αυτοματικότητα του φλεβοκομβίου που οδηγεί σε βραδυκαρδία που δεν ανταποκρίνεται σε χορήγηση ατροπίνης
- Μη συναγωνιστική α- και β-αδρενεργική αναστολή
- Μείωση στη φλεβοκομβική, κοιλιακή και κομβική αγωγιμότητα, ιδιότητα η οποία είναι πιο έντονη όσο πιο γρήγορος είναι ο ρυθμός
- Καμία αλλαγή στην ενδοκοιλιακή αγωγιμότητα
- Αύξηση της ανερέθιστης περιόδου και μείωση της διεγερσιμότητας του μυοκαρδίου στα επίπεδα του κόλπου, κόμβου και κοιλίας
- Μείωση της αγωγιμότητας και παράταση της ανερέθιστης περιόδου στις συμπληρωματικές κολποκοιλιακές οδούς

Αντι-ισχαιμικές ιδιότητες:

- Μέτρια πτώση των περιφερικών αντιστάσεων και μείωση της καρδιακής συχνότητας που οδηγεί σε ελάττωση της πρόσληψης οξυγόνου
- Μη συναγωνιστικές α- και β-αδρενεργικές ανταγωνιστικές ιδιότητες
- Αύξηση της στηθαγχικής παροχής που οφείλεται στην άμεση επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριών του μυοκαρδίου
- Διατήρηση του όγκου παλμού που οφείλεται σε μείωση της αορτικής πίεσης και των περιφερικών αντιστάσεων

Άλλες:

- Ασήμαντη αρνητική ινóτροπη δράση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ελεγχόμενες δοκιμές σε παιδιά.

Σε δημοσιευμένες δοκιμές, αξιολογήθηκε η ασφάλεια της αμιωδαρόνης σε 1118 παιδιατρικούς ασθενείς με ποικίλες αρρυθμίες. Η παρακάτω δοσολογία χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά.

Δισκία

- Δόση φόρτισης: 10 έως 20 mg/kg/ημέρα για 7 έως 10 ημέρες (ή 500 mg/m²/ημέρα εκφραζόμενο ανά τετραγωνικό μέτρο)

- Δόση συντήρησης: η ελάχιστη αποτελεσματική δόση θα πρέπει να χρησιμοποιείται, ανάλογα με την απόκριση του ασθενούς, που μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 5 και 10 mg/kg/ημέρα (ή 250 mg/m²/ημέρα εκφραζόμενο ανά τετραγωνικό μέτρο)

Ενέσιμο διάλυμα

- Δόση φόρτισης: 5 mg/kg βάρους σώματος για διάστημα από 20 λεπτά έως 2 ώρες

- Δόση συντήρησης: 10 έως 15 mg/kg/ημέρα από λίγες ώρες έως μερικές ημέρες

Εάν χρειαστεί, η από του στόματος χορήγηση μπορεί να ξεκινήσει ταυτόχρονα στη συνήθη δόση φόρτισης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η αμιωδαρόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4, καθώς επίσης και από το CYP2C8. Η αμιωδαρόνη και ο μεταβολίτης της, δεσαιθυλαμιωδαρόνη, έχουν τη δυνατότητα *in vitro* να αναστέλλουν τα CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 και 2C8. Η αμιωδαρόνη και η δεσαιθυλαμιωδαρόνη έχουν, επίσης, τη δυνατότητα αναστολής κάποιων μεταφορέων όπως η P-gr και ο οργανικός κατιονικός μεταφορέας (OCT2). Μία μελέτη δείχνει μία αύξηση στη συγκέντρωση της κρεατινίνης (OCT2 υπόστρωμα). Δεδομένα *in vivo* περιγράφουν τις αλληλεπιδράσεις στα υποστρώματα CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 και P-gr.

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης από το στόμα η αμιωδαρόνη απορροφάται αργά και ποικιλοτρόπως. Η αμιωδαρόνη έχει πολύ ευρύ αλλά ποικίλο όγκο κατανομής λόγω εκτεταμένης συσσώρευσης σε διαφορετικά σημεία (λιπώδεις ιστοί, όργανα όπως ήπαρ, πνεύμονες και σπλήνα).

Η βιοδιαθεσιμότητα της χορηγούμενης από το στόμα αμιωδαρόνης ποικίλλει μεταξύ 30 και 80 %, εξαρτώμενη από την ιδιαιτερότητα του κάθε ασθενούς (μέση τιμή περίπου 50 %). Μετά από εφάπαξ χορήγηση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 3-7 ώρες. Θεραπευτικά αποτελέσματα συνήθως επιτυγχάνονται μετά από μια εβδομάδα (από λίγες ημέρες έως 2 εβδομάδες), ανάλογα με τη δόση φόρτισης.

Η αμιωδαρόνη έχει μεγάλη ημιπερίοδο ζωής με μεγάλη απόκλιση ανά ασθενή (από 20 έως 100 ημέρες). Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της θεραπείας το φάρμακο συσσωρεύεται σχεδόν σε όλους τους ιστούς, ιδιαίτερα στους λιπώδεις. Η απέκκριση συμβαίνει μετά από μερικές ημέρες και τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μεταξύ ενός και αρκετών μηνών εξαρτώμενα από τον συγκεκριμένο ασθενή.

Λόγω των ανωτέρω χαρακτηριστικών, η δόση φόρτισης θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να επιτυγχάνεται γρήγορα ο εμποτισμός των ιστών ο οποίος είναι απαραίτητος για να έχουμε θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Κάθε 200 mg δόσης αμιωδαρόνης περιέχουν 75 mg ιωδίου, από το οποίο εκτιμάται ότι 6 mg αποδεσμεύονται σαν ελεύθερο ιώδιο. Η αμιωδαρόνη αποβάλλεται κυρίως μέσω της χολής και των κοπράνων. Η νεφρική απέκκριση είναι αμελητέα.

Η αμελητέα νεφρική απέκκριση επιτρέπει τη χορήγηση των συνηθισμένων δόσεων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας η απέκκριση συνεχίζεται για αρκετούς μήνες. Η παραμονή μιας φαρμακοδυναμικής δράσης για πάνω από 10 ημέρες έως 1 μήνα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ελεγχόμενες δοκιμές σε παιδιά. Από τα περιορισμένα στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί και είναι διαθέσιμα για τους παιδιατρικούς ασθενείς, δεν επισημάνθηκαν διαφορές σε σύγκριση με τους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε επίμυες, διάρκειας 2 ετών, η αμιωδαρόνη προκάλεσε αύξηση των θυλακιδών όγκων του θυρεοειδούς (αδενώματα ή/και καρκινώματα) και στα δύο φύλα σε κλινικά σχετικές εκθέσεις. Δεδομένου ότι τα ευρήματα για μεταλλαξιογένεση ήταν αρνητικά, ένας επιγενετικός, αντί για γονοτοξικός, μηχανισμός προτείνεται για αυτό το είδος της επαγωγής του όγκου. Σε ποντίκι, δεν παρατηρήθηκαν καρκινώματα, αλλά παρατηρήθηκε μια δόσοεξαρτώμενη υπερπλασία των θυλακίων του θυρεοειδούς. Αυτές οι επιπτώσεις στον θυρεοειδή σε επίμυες και ποντίκια είναι πιο πιθανόν να οφείλονται σε επιδράσεις της αμιωδαρόνης για τη σύνθεση και/ή απελευθέρωση των ορμονών του θυρεοειδούς αδένου. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο είναι χαμηλή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη
Άμυλο αραβοσίτου
Πολυβιδόνη K-90
Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C, προστατευμένο από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (Blister) από θερμοσυγκολλημένο aluminium-PVC.
Χάρτινο κουτί που φέρει τις απαραίτητες επισημάνσεις και περιλαμβάνει 30, 50 ή 100 δισκία και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis AEBE
Λ. Συγγρού 348, Κτίριο Α
176 74, Καλλιθέα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Ιανουαρίου 1970
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ