

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ANGORON

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Αμιωδαρόνη υδροχλωρική 150 mg ανά φύσιγγα των 3 ml.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ενέσιμο Angoron θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν απαιτείται άμεση ανταπόκριση ή όταν η από του στόματος χορήγηση δεν είναι δυνατή.

Θεραπεία σοβαρών διαταραχών του ρυθμού, ιδιαίτερα οι ακόλουθες:

- Υπερκοιλιακές διαταραχές του ρυθμού με γρήγορο κοιλιακό ρυθμό.
- Ταχυκαρδίες σχετιζόμενες με σύνδρομο Wolff-Parkinson-White.
- Συμπτωματική και τεκμηριωμένη κοιλιακή ταχυκαρδία

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενδοφλέβια έγχυση

Δόση φόρτισης: Η συνήθης δοσολογία είναι 5 mg/kg βάρους σώματος σε διάλυμα 250 ml δεξτρόζης 5% αποκλειστικά για ένα διάστημα από 20 λεπτά έως 2 ώρες. Η έγχυση μπορεί να επαναλαμβάνεται 2-3 φορές το 24ωρο. Ο ρυθμός της έγχυσης θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση τα αποτελέσματα.

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα εμφανίζεται εντός των πρώτων λεπτών και κατόπιν μειώνεται προοδευτικά. Επομένως θα πρέπει να συνεχισθεί η έγχυση για να διατηρηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Δόση συντήρησης: 10-20 mg/kg βάρους σώματος/24 ώρες (συνήθως 600-800 mg/24 ώρες και έως 1200 mg/24 ώρες) σε διάλυμα 250 ml δεξτρόζης 5% για λίγες ημέρες.

Σύγχρονη χορήγηση δισκίων από την πρώτη ημέρα της έγχυσης (3 δισκία ημερησίως).

Ενδοφλέβια ένεση (βλ. παράγραφο 4.4)

Η δοσολογία είναι 5 mg/kg βάρους σώματος. Το φάρμακο πρέπει να ενίεται αργά για διάστημα μεγαλύτερο από 3 λεπτά. Δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται σε διάστημα μικρότερο των 15 λεπτών από την προηγούμενη χορήγηση, ακόμη και αν η προηγούμενη ένεση ήταν μόνο μία φύσιγγα (πιθανότητα μη ανατρέψιμης κατέρρευσης). Δεν πρέπει να αναμιγνύονται άλλα σκευάσματα στην ίδια ένεση. Καρδιοαναπνευστική ανάνηψη από κοιλιακή μαρμαρυγή ανθεκτική στην ηλεκτρική ανάταξη: Η αρχική ενδοφλέβια δόση είναι 300 mg (ή 5 mg/kg βάρους σώματος) σε διάλυμα 20 ml δεξτρόζης 5% και πρέπει να ενίεται ταχέως. Μία επιπρόσθετη ενδοφλέβια δόση 150 mg (ή 2,5 mg/kg βάρους σώματος) μπορεί να χορηγηθεί εάν η κοιλιακή μαρμαρυγή επιμένει.

4.3 Αντενδείξεις

- Φλεβοκομβική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικός αποκλεισμός και σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, εκτός εάν χορηγείται σε ασθενείς με μόνιμο βηματοδότη (κίνδυνος φλεβοκομβικής παύσης).
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, διαταραχές της αγωγιμότητας με αποκλεισμό 2 ή 3 σκελών εκτός εάν χρησιμοποιείται μαζί με μόνιμο βηματοδότη ή εκτός εάν ο ασθενής είναι στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και η αμιωδαρόνη χρησιμοποιείται κάτω από ηλεκτροσυστολικό βηματοδότη.
- Κυκλοφορική ανεπάρκεια, σοβαρή αρτηριακή υπόταση.
- Συνδυασμός με άλλα φάρμακα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν «κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου» (“torsade de pointes”) (βλ. παράγραφο 4.5)
- Δυσλειτουργία του θυρεοειδή.
- Γνωστή υπερευαισθησία στο ιώδιο ή στην αμιωδαρόνη, ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- **Κόληση**, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις (βλ. παράγραφο 4.6).
- **Γαλουχία** (βλ. παράγραφο 4.6).
- Η ενδοφλέβια ένεση αντενδείκνυται σε περίπτωση υπότασης, σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας, μυοκαρδιοπάθειας ή καρδιακής ανεπάρκειας (πιθανή επιδείνωση).
Όλες οι παραπάνω αντενδείξεις δεν εφαρμόζονται όταν η αμιωδαρόνη χορηγείται για καρδιοαναπνευστική ανάνηψη από κοιλιακή μαρμαρυγή ανθεκτική στην ηλεκτρική ανάταξη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

4.4.1 Προειδοποιήσεις

Ιδιαίτερα σε ενδοφλέβια ένεση: (βλ. επίσης παράγραφο 4.3)

- Η ενδοφλέβια ένεση γενικώς δεν ενδείκνυται λόγω των αιμοδυναμικών κινδύνων (σοβαρή υπόταση, κυκλοφορική κατέρρευση). Η ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να προτιμάται όπου είναι δυνατόν.
- Η ενδοφλέβια ένεση θα πρέπει να γίνεται μόνο σε επείγουσες καταστάσεις όπου εναλλακτικές θεραπείες έχουν αποτύχει και μόνο σε μονάδες εντατικής θεραπείας κάτω από συνεχή παρακολούθηση (ΗΚΓ, πίεση αίματος).
- Η δοσολογία είναι περίπου 5mg/kg βάρους σώματος. Εκτός της καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης από κοιλιακή μαρμαρυγή ανθεκτική στην ηλεκτρική ανάταξη, η αμιωδαρόνη πρέπει να ενίεται για διάστημα 3 λεπτών τουλάχιστον και η ενδοφλέβια ένεση δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε διάστημα μικρότερο από 15 λεπτά μετά την πρώτη ένεση ακόμα και εάν η προηγούμενη ήταν μόνο μία φύσιγγα (πιθανότητα μη αναστρέψιμης κατέρρευσης).
- Δεν πρέπει να αναμιγνύονται άλλα σκευάσματα στην ίδια σύριγγα. Μην ενίετε άλλα σκευάσματα από την ίδια γραμμή. Εάν η αγωγή με αμιωδαρόνη πρέπει να συνεχιστεί, αυτό πρέπει να γίνει με ενδοφλέβια έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιακές διαταραχές

Έχει αναφερθεί εμφάνιση νέων αρρυθμιών ή επιδείνωση των υπό αγωγή αρρυθμιών, μερικές φορές με θανατηφόρο έκβαση. Είναι σημαντικό, αλλά δύσκολο, να διαγνωστεί η μη δραστηριότητα του φαρμάκου από μία προ-αρρυθμική δράση, ανεξάρτητα από το εάν αυτή συνδέεται με επιδείνωση της καρδιακής λειτουργικότητας. Προαρρυθμική δράση έχει αναφερθεί πιο σπάνια με την αμιωδαρόνη απ’ ό,τι με τα άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα και γενικά εμφανίζεται στο πλαίσιο των αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα και/ή των ηλεκτρολυτικών διαταραχών (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Πνευμονικές διαταραχές

Η εμφάνιση δύσπνοιας ή μη-παραγωγικού βήχα μπορεί να συσχετισθεί με πνευμονική τοξικότητα όπως η διάμεση πνευμονίτιδα. Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονίτιδας με την ενδοφλέβια αμιωδαρόνη. Πρέπει να διενεργείται ακτινογραφία θώρακος σε ασθενείς που υποψιαζόμαστε ότι πάσχουν από αυτή τη νόσο, και αναπτύσσουν δύσπνοια προσπαθείας είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με επιδείνωση της γενικής κατάστασης υγείας (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 αργή 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 – ARDS), όπου πιθανόν να ενέχεται η αλληλεπίδραση με υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ηπατικές διαταραχές (βλ. 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 μέσα στο πρώτο 24ωρο από τη χορήγηση ενδοφλέβιας αμιοδαρόνης. 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.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (βλ. 4.5)

Η συγχορήγηση της αμιοδαρόνης δεν συνιστάται με τα ακόλουθα φάρμακα: β- αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό, υπακτικά φάρμακα, που μπορεί να προκαλέσουν υποκαλιαιμία.

4.4.2 Ειδικές προφυλάξεις

Η ενδοφλέβια αμιοδαρόνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ειδικές μονάδες κάτω από συνεχή παρακολούθηση (ΗΚΓ, πίεση αίματος).

Για την αποφυγή αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης, η ενέσιμη αμιοδαρόνη θα πρέπει όπου αυτό είναι δυνατόν, να χορηγείται μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής.

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε περιπτώσεις υπότασης, σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας, μη αντιρροπούμενης ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας.

Παιδιά

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμιοδαρόνης στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, η χρήση της δεν συστήνεται στα παιδιά.

Οι φύσιγγες της ενέσιμης αμιοδαρόνης περιέχουν βενζυλική αλκοόλη (βλ. παράγραφο 6.1). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρου συνδρόμου άπνοιας σε νεογνά (παιδιά ηλικίας κάτω του ενός μηνός) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση διαλυμάτων που περιέχουν αυτό το συντηρητικό. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μια ξαφνική εμφάνιση του συνδρόμου άπνοιας, υπόταση, βραδυκαρδία και καρδιαγγειακή κατέρρευση.

Αναισθησία (βλ. παράγραφο 4.5):

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

• Ο συνδυασμός με φάρμακα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν “torsades de pointes” αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)

- Αντιαρρυθμικά φάρμακα όπως αυτά της κατηγορίας Ia (κινιδίνη, δισοπυραμίδη, κ.λ.π.), της κατηγορίας III (σοταλόλη, ιμπουτιλίδη, κ.λ.π.) ή η βεπριδίλη.

- Μη αντιαρρυθμικά φάρμακα όπως βινκαμίνη, ορισμένοι νευροληπτικοί παράγοντες (θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, σουλπιρίδη, σουλτοπρίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη, κ.λπ), σιζαπρίδη, ερυθρομυκίνη I.V., πενταμιδίνη (όταν χορηγείται παρεντερικώς), κο-τριμοξαζόλη, ορισμένα αντιισταμινικά (τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, μιζολαστίνη, κ.λ.π.), ανθελονοσιακά (κινίνη, μεφλοκίνη, χλωροκίνη, αλοφαντρίνη, κ.λ.π.), λίθιο και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (δοξεπίνη, μαπροτιλίνη, αμιτριπυλίνη, κ.λ.π.), καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πιθανώς θανατηφόρου “torsades de pointes”.

• **Ο συνδυασμός με τα ακόλουθα φάρμακα δεν συνιστάται**

- β- αναστολείς και αναστολείς διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) που επηρεάζουν αρνητικά τον καρδιακό ρυθμό καθώς διαταραχές στον αυτοματισμό (έντονη βραδυκαρδία) και στην αγωγιμότητα μπορεί να εμφανισθούν.
- Υπακτικά φάρμακα, των οποίων η χρήση μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία και επομένως αύξηση του κινδύνου “*torsade de pointes*”. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άλλος τύπος υπακτικού.
- Οι φλουοροκινολίνες πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν αμιωδαρόνη.

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

β-αναστολείς για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη), διότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εκσεσημασμένης βραδυκαρδίας. Απαιτείται τακτικός κλινικός και ΗΚΓ/φικός έλεγχος.

Παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν υποκαλιαιμία

- 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*, δε θα πρέπει να χορηγούνται αντιαρρυθμικά φάρμακα (θα πρέπει να τοποθετείται βηματοδότης, μπορεί να χορηγηθεί μαγνήσιο ενδοφλεβίως).

Αντιπηκτικά χορηγούμενα από το στόμα

Η αμιωδαρόνη προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της βαρφαρίνης λόγω αναστολής του κυτοχρώματος P450 2C9. 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.

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.

Φαιντοΐνη

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

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.

Φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450 3A4

Όταν αυτά τα φάρμακα συγχρηγούνται 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 αυξάνεται όταν συγχορηγείται 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, σιλντεναφίλη, μιδαζολάμη, τριαζολάμη, διϋδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, σιμετιδίνη, ινδιναβίρη.

Ο χυμός του grapefruit αναστέλλει το μεταβολισμό της αμιωδαρόνης μέσω του CYP 3A4 και έτσι η ταυτόχρονη λήψη χυμού grapefruit οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων πλάσματος της αμιωδαρόνης. Η λήψη χυμού grapefruit κατά τη διάρκεια θεραπείας με αμιωδαρόνη πρέπει να αποφεύγεται.

Γενική αναισθησία (βλ. παραγράφους 4.4.2 και 4.8):

Έχουν αναφερθεί πιθανώς σοβαρές επιπλοκές σε ασθενείς που έχουν υποστεί 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.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Γαλουχία

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

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 ($< 0,01\%$).

Καρδιακές διαταραχές

- Συχνές: βραδυκαρδία, η οποία γενικά είναι ήπια
- Πολύ σπάνιες:
 - εμφάνιση αρρυθμίας ή επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας, η οποία μερικές φορές ακολουθείται από καρδιακή ανακοπή (βλ. παραγράφους 4.4.1 και 4.5)
 - έντονη βραδυκαρδία ή φλεβοκομβική παύση που απαιτεί διακοπή της αμιωδαρόνης, ειδικά σε ασθενείς με δυσλειτουργία φλεβοκόμβου και/ή σε ηλικιωμένους ασθενείς

Διαταραχές του γαστρεντερικού

- Πολύ σπάνιες: ναυτία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

- Συχνές: αντιδράσεις της θέσης ένεσης όπως άλγος, ερύθημα, οίδημα, νέκρωση, εξαγγείωση, διήθηση, φλεγμονή, σκλήρυνση, θρομβοφλεβίτις, φλεβίτις, κυτταρίτις, λοίμωξη, μεταβολές της μελάγχρωσης.

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

- Πολύ σπάνιες:
 - ο 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.
 - ο 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. (βλ. παράγραφο 4.4.1)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

- Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικό shock
- Άγνωστης συχνότητας: αγγειονευρωτικό οίδημα (οίδημα Quincke's)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

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

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

- Πολύ σπάνιες:
 - ο διάμεση πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4.1)
 - ο σοβαρές αναπνευστικές επιπλοκές (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων) μερικές φορές θανατηφόρο (βλ. παραγράφους 4.4.1 και 4.5)
 - ο βρογχόσπασμος και/ή άπνοια σε περίπτωση σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας και ιδιαίτερα σε ασθματικούς ασθενείς.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

- Πολύ σπάνιες: εφίδρωση
- Άγνωστης συχνότητας: κνίδωση.

Αγγειακές διαταραχές

- Συχνές: Πτώση της αρτηριακής πίεσης, συνήθως μέτρια και παροδική. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής υπότασης ή κατέρρευσης μετά από υπερδοσολόγηση ή πολύ γρήγορη ενδοφλέβια ένεση.
- Πολύ σπάνιες: εξάψεις

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 από του στόματος χορήγηση αμιωδαρόνης. Λίγες περιπτώσεις κολπικής βραδυκαρδίας, καρδιακού αποκλεισμού, προσβολών κοιλιακής ταχυκαρδίας, “torsade de pointes”, κυκλοφορικής ανεπάρκειας και ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί.

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

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 77 93 777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαρρυθμικά τάξης III, κωδικός ATC: C01BD01

Αντι-αρρυθμικές ιδιότητες

- Παράταση στη φάση 3 του δυναμικού ενέργειας των καρδιακών ινών οφειλόμενο κυρίως σε μια μείωση της ροής Καλίου (κλάση III κατά Vaughan Williams). Αυτή η παράταση του δυναμικού ενέργειας δεν σχετίζεται με την καρδιακή συχνότητα.
- Μειώνει τον αυτοματισμό του φλεβόκομβου οδηγώντας σε βραδυκαρδία που δεν ανταποκρίνεται σε χορήγηση ατροπίνης.
- Μη συναγωνιστική α - και β -αδρενεργική αναστολή.
- Μειώνει την φλεβοκομβική, κολπική και κομβική αγωγιμότητα, ιδιότητα η οποία είναι πιο έντονη όσο πιο γρήγορος είναι ο ρυθμός.
- Καμμία 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 του καρδιακού ρυθμού που οδηγεί σε ελάττωση της πρόσληψης οξυγόνου.
- Μη συναγωνιστικές α - και β -αδρενεργικές ανταγωνιστικές ιδιότητες.
- Αύξηση της σθηθαγωγικής 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

- Μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα κυρίως μετά από ενδοφλέβια ένεση.

Επιπλέον, όταν η αμιωδαρόνη χρησιμοποιείται για καρδιοαναπνευστική ανάνηψη:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας αμιωδαρόνης σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής ανθεκτικής στην ηλεκτρική ανάταξη έχουν αξιολογηθεί σε δύο διπλές-τυφλές μελέτες: την ARREST, μία μελέτη σύγκρισης μεταξύ αμιωδαρόνης και placebo και την ALIVE, μία μελέτη σύγκρισης μεταξύ αμιωδαρόνης και λιδοκαΐνης. Το πρωτεύον τελικό σημείο και των δύο μελετών ήταν η επιβίωση κατά την είσοδο στο νοσοκομείο.

Στη μελέτη ARREST, 504 ασθενείς με εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή οφειλόμενη σε κοιλιακή μαρμαρυγή ή σε άσφυγη κοιλιακή ταχυκαρδία ανθεκτική σε τρεις ή περισσότερους απινιδισμούς και επινεφρίνη, τυχαιοποιήθηκαν σε 300 mg αμιωδαρόνης σε 20 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% ταχέως ενιόμενης σε περιφερική φλέβα (246 ασθενείς) ή σε placebo (258 ασθενείς). Από τους 197 ασθενείς (39%) οι οποίοι επέζησαν για να εισαχθούν στο νοσοκομείο, η αμιωδαρόνη αύξησε σημαντικά την πιθανότητα ανάνηψης και εισαγωγής στο νοσοκομείο: 44% στην ομάδα της αμιωδαρόνης και 34% στην ομάδα του placebo αντίστοιχα, $p = 0,03$. Μετά από έλεγχο άλλων ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου, η προσαρμοσμένη αναλογία επιβίωσης κατά την είσοδο στο νοσοκομείο στην ομάδα της αμιωδαρόνης συγκριτικά με την ομάδα placebo ήταν 1,6% (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 1,1 έως 2,4, $p = 0,02$). Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της αμιωδαρόνης από ότι στην ομάδα placebo είχαν υπόταση (59% έναντι 25%, $p = 0,04$) ή βραδυκαρδία (41% έναντι 25%, $p = 0,004$).

Στη μελέτη ALIVE, 347 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή ανθεκτική σε τρεις απινιδισμούς, επινεφρίνη και έναν επιπλέον απινιδισμό ή με υποτροπή κοιλιακής μαρμαρυγής μετά από αρχικά επιτυχημένο απινιδισμό, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν αμιωδαρόνη (5 mg ανά kg υπολογισθέντος βάρους σώματος σε διάλυμα 30 ml δεξτρόζης 5%) και λιδοκαΐνη ελεγχόμενοι με placebo, ή λιδοκαΐνη (1,5 mg ανά kg σε συγκέντρωση των 10 mg ανά ml) και αμιωδαρόνη ελεγχόμενοι με placebo που περιέχει τον ίδιο διαλύτη (polysorbate 80). Από τους 347 ασθενείς που εισήχθησαν, η

αμιωδαρόνη αύξησε σημαντικά την πιθανότητα ανάνηψης και εισαγωγής στο νοσοκομείο: 22,8% στην ομάδα της αμιωδαρόνης (41 ασθενείς από τους 180) και 12% στην ομάδα της λιδοκαΐνης (20 ασθενείς από τους 167), $p = 0,009$. Μετά από ρύθμιση άλλων παραγόντων οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν την πιθανότητα επιβίωσης, η προσαρμοσμένη αναλογία επιβίωσης κατά την είσοδο στο νοσοκομείο σε δέκτες αμιωδαρόνης συγκριτικά με δέκτες λιδοκαΐνης ήταν 2,49 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 1,28 έως 4,85, $p = 0,007$). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας στις αναλογίες των ασθενών που χρειάστηκαν θεραπεία της βραδυκαρδίας με ατροπίνη ή της ανόδου της αρτηριακής πίεσης με ντοπαμίνη ή στις αναλογίες των ασθενών που λάμβαναν λιδοκαΐνη ανοιχτά. Η αναλογία των ασθενών στους οποίους προκλήθηκε ασυστολία μετά τον απινιδισμό που ακολούθησε τη χορήγηση του φαρμάκου της αρχικής μελέτης ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της λιδοκαΐνης (28,9%) σε σχέση με την ομάδα της αμιωδαρόνης (18,4%), $p = 0,04$.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ένεση τα επίπεδα της αμιωδαρόνης στο αίμα μειώνονται αμέσως καθώς γίνεται ο εμποτισμός των ιστών. Η αποτελεσματικότητα φθάνει στο μέγιστο 15 λεπτά μετά την ένεση και κατόπιν μειώνεται στις επόμενες 4 ώρες. Σε περίπτωση που δεν επαναλαμβάνεται η ένεση το φάρμακο αποβάλλεται προοδευτικά. Οι εναποθέσεις στους ιστούς διατηρούνται όταν οι ενέσεις επαναλαμβάνονται ή η θεραπεία συνεχίζεται από το στόμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενζυλική αλκοόλη
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Η χρήση ιατρικού εξοπλισμού ή εξαρτημάτων που περιέχουν πλαστικοποιητές όπως το DEHP (di-2-ethylhexylphthalate) παρουσία αμιωδαρόνης, μπορεί να οδηγήσει σε διάχυση του DEHP στο διάλυμα της αμιωδαρόνης. Για να ελαχιστοποιηθεί η έκθεση του ασθενή στο DEHP, το τελικό διάλυμα αμιωδαρόνης προς έγχυση θα πρέπει, κατά προτίμηση, να μη χορηγείται μέσω συσκευών που περιέχουν DEHP.

Βλ. παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Οι φύσιγγες θα πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C και να προστατεύονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανείς γυάλινες φύσιγγες τύπου I που περιέχουν το διάλυμα.
Χαρτονένιο κουτί που φέρει τις απαραίτητες επισημάνσεις και περιλαμβάνει 6 φύσιγγες των 3 ml εκάστη και τις οδηγίες χρήσεως.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Λόγω των φαρμακευτικών χαρακτηριστικών του, θα πρέπει να μη χρησιμοποιούνται περιεκτικότητες

μικρότερες από 600 mg/l. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διάλυμα δεξτρόζης 5%.

Δεν πρέπει να αναμιγνύονται άλλα παρασκευάσματα στο διάλυμα έγχυσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λ. Συγγρού 348

Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

41459/07/27.05.2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας:

27.05.2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

29.09.2010