

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא
(מעודכן 3102.50)

תאריך _____ 12.05.2014 _____

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום _____ Amiodacore tablets- 052072351700 _____

שם בעל הרישום _____ כצט תעשיות כימיות בע"מ _____

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

| ההחמרות המבוקשות | | |
|--|--|--|
| טקסט חדש | טקסט נוכחי | פרק בעלון |
| | | Indication |
| | | Contraindications |
| | | Posology, dosage & administration |
| <p>Special warnings</p> <ul style="list-style-type: none"> • Due to the presence of lactose, this medicinal product is contraindicated in the event of congenital galactosaemia, glucose and galactose malabsorption syndrome or lactase deficiency. • Electrolyte disturbances, particularly hypokalaemia: it is important to take into account situations liable to be associated with hypokalaemia that may favour the onset of proarrhythmic effects. • Hypokalaemia should be corrected before amiodarone is administered. • The undesirable effects | <p>Special warnings</p> <ul style="list-style-type: none"> • Due to the presence of lactose, this medicinal product is contraindicated in the event of congenital galactosaemia, glucose and galactose malabsorption syndrome or lactase deficiency. • Electrolyte disturbances, particularly hypokalaemia: it is important to take into account situations liable to be associated with hypokalaemia that may favour the onset of proarrhythmic effects. • Hypokalaemia should be corrected before amiodarone is administered. • The undesirable effects | <p>Special Warnings and Special Precautions for Use</p> |

mentioned below are usually related to excessive drug levels; they can be avoided or their severity minimised by carefully seeking the minimum maintenance dosage.

- In children, the safety and efficacy of amiodarone have not been established. Therefore, its use in paediatric is not recommended.
- Patients should be instructed to avoid exposure to sun and to use protective measures during therapy (see section 4.8)
- Concomitant use of amiodarone is not recommended with the following drugs: beta-blockers, heart rate lowering calcium channel inhibitors (verapamil, diltiazem), stimulating laxative agents which may cause hypokalaemia.
- Amiodarone can cause serious adverse reactions affecting the eyes, heart, lung, liver, thyroid gland, skin and peripheral nervous system (see section 4.8). Because these reactions may be delayed, patient on long-term treatment should be carefully supervised. As undesirable effects are usually dose-related, the minimum effective maintenance dose should be given.

Cardiac effects

- An ECG must be performed before starting treatment and serum potassium measurement. Monitoring of ECG is recommended during treatment.
- Slowing of heart rate may be accentuated in elderly patients.
- The electrocardiogram is modified under amiodarone. This "amiodaronic" modification consists of a prolongation in QT reflecting a repolarisation prolongation, possibly with the appearance of a U wave and deformed T-waves; this is a sign of therapeutic impregnation and not of toxicity.
- The onset of 2nd or 3rd degree atrioventricular block, sino-atrial block or bifascicular block should lead to suspension of treatment. 1st degree atrioventricular block should lead to increased

mentioned below are usually related to excessive drug levels; they can be avoided or their severity minimised by carefully seeking the minimum maintenance dosage.

- In children, the safety and efficacy of amiodarone have not been evaluated by controlled clinical trials
- Combination (see 4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction) with : Beta-blockers other than sotalol (contraindicated combination) and esmolol (combination requiring precautions for use).

Verapamil and diltiazem should only be considered in the prevention of life-threatening ventricular arrhythmias.

Cardiac effects

- An ECG must be performed before starting treatment and serum potassium measurement. Monitoring of ECG is recommended during treatment.
- Slowing of heart rate may be accentuated in elderly patients.
- The electrocardiogram is modified under amiodarone. This "amiodaronic" modification consists of a prolongation in QT reflecting a repolarisation prolongation, possibly with the appearance of a U wave and deformed T-waves; this is a sign of therapeutic impregnation and not of toxicity.
- The onset of 2nd or 3rd degree atrioventricular block, sino-

| | | |
|--|---|--|
| <p>monitoring.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The onset of a new arrhythmia or the worsening of pre-existing and treated arrhythmia, sometimes fatal, have been reported (see section 4.8). • It is important, but difficult, to differentiate a lack of efficacy of the drug from a proarrhythmic effect, whether or not this is associated with a worsening of the cardiac condition. Proarrhythmic effects are more rarely reported with amiodarone than with the other antiarrhythmic agents, and generally occur in the context of QT prolonging factors such as drug interactions and/or electrolytic disorders (see section 4.5). Despite QT interval prolongation, amiodarone exhibits a low torsadogenic activity. • Too high a dosage may lead to severe bradycardia and conduction disturbances with the appearance of an idioventricular rhythm, particularly in elderly patients or during digitalis therapy. In these circumstances, Amiodacore treatment should be withdrawn. If necessary beta-adrenostimulants or glucagon may be given. Because of the long half-life of amiodarone, if bradycardia is severe and symptomatic the insertion of pacemaker should be considered. • Amiodacore is not contra-indicated in patients with latent or manifest heart failure but caution should be exercised as, occasionally, existing heart failure may be worsened. In such cases, Amiodacore may be used with other appropriate therapies. • Amiodarone may increase the defibrillation threshold and/or pacing threshold in patients with an implantable cardioverter defibrillator or a pacemaker, which may adversely affect the efficacy of the device. Regular tests are recommended to ensure the proper function of the device after initiation of treatment or change in posology. | <p>atrial block or bifascicular block should lead to suspension of treatment. 1st degree atrioventricular block should lead to increased monitoring.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The onset of a new arrhythmia or the worsening of pre-existing and treated arrhythmia has been reported (see 4.8 Undesirable effects). • The arrhythmogenic effect of amiodarone is weak, even less than that of most antiarrhythmic drugs, and generally occurs in some drug combinations (see 4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction) or electrolyte balance disturbances. • Too high a dosage may lead to severe bradycardia and conduction disturbances with the appearance of an idioventricular rhythm, particularly in elderly patients or during digitalis therapy. In these circumstances, Amiodacore treatment should be withdrawn. If necessary beta-adrenostimulants or glucagon may be given. Because of the long half-life of amiodarone, if bradycardia is severe and symptomatic the insertion of pacemaker should be considered. • Amiodacore is not contra-indicated in patients with latent or manifest heart failure but caution should be exercised as, occasionally, existing heart failure may be worsened. In such cases, Amiodacore may be used with other appropriate therapies. • Amiodarone may increase the defibrillation threshold and/or pacing threshold in patients with an implantable cardioverter defibrillator or a pacemaker, which may adversely affect the efficacy of the device. Regular tests are recommended to ensure the proper function of the device | |
|--|---|--|

| | | |
|--|--|--|
| <p><u>Thyroid signs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The presence of iodine in the medicinal product distorts certain thyroid tests (binding of radioactive iodine, PBI); however, thyroid function assessment is still possible (T3, T4, TSH_{US}). • Amiodarone inhibits peripheral conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) and may cause isolated chemical changes (increase in serum free-T4, free-T3 being slightly decreased or even normal) in clinically euthyroid patients. There is no reason in such cases to discontinue amiodarone treatment. • Amiodarone can cause thyroid anomalies, particularly in patients with a history of thyroid disorders. Assay of TSH is recommended in all patients before treatment and then regularly throughout treatment and several months after discontinuation, as well as in the event of clinical suspicion of dysthyroidism (see section 4.8). • <u>Hypothyroidism:</u> hypothyroidism should be suspected if the following clinical signs, usually slight, occur: weight gain, cold intolerance, reduced activity, excessive bradycardia. The diagnosis is supported by an increase in serum usTSH. Euthyroidism is usually obtained within 1 to 3 months following the discontinuation of treatment. In life-threatening situations, amiodarone therapy can be continued, in combination with levothyroxine. The dose of levothyroxine is adjusted according to TSH levels. • <u>Hyperthyroidism:</u> hyperthyroidism may occur during amiodarone treatment, or, up to several months after discontinuation. Clinical features, usually slight, such as weight loss, onset of arrhythmia, angina, and congestive heart failure should alert the physician. The diagnosis is supported by a clear decrease in serum ultrasensitive TSH (usTSH) level, an elevated T3 and a reduced TSH response to thyrotrophic releasing hormone. | <p>after initiation of treatment or change in posology.</p> <p><u>Thyroid signs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The presence of iodine in the medicinal product distorts certain thyroid tests (binding of radioactive iodine, PBI); however, thyroid function assessment is still possible (T3, T4, TSH_{US}). • Amiodarone can cause thyroid anomalies, particularly in patients with a history of thyroid disorders. Assay of TSH is recommended in all patients before treatment and then regularly throughout treatment and several months after discontinuation, as well as in the event of clinical suspicion of dysthyroidism (see 4.8 Undesirable effects). • <u>Hypothyroidism:</u> hypothyroidism should be suspected if the following clinical signs occur: weight gain, cold intolerance, reduced activity, excessive bradycardia. The diagnosis is supported by an increase in serum usTSH and an exaggerated TSH response to TRH. T₃ and T₄ levels may be low. Euthyroidism is usually obtained within 3 months following the discontinuation of treatment. In life-threatening situations, amiodarone therapy can be continued, in combination with levothyroxine. The dose of levothyroxine is adjusted according to TSH levels. • <u>Hyperthyroidism:</u> hyperthyroidism may occur during amiodarone treatment, or, up to several months after discontinuation. Clinical features, such as weight loss, asthenia, restlessness, increase in heart rate, onset of arrhythmia, angina, and congestive heart failure should alert the physician. The diagnosis is supported by a decrease in serum usTSH | |
|--|--|--|

Elevation of reverse T3 (rT3) may also be found. In which case amiodarone should be withdrawn. Recovery usually occurs within a few months following withdrawal of treatment; clinical recovery precedes the normalization of thyroid function tests. Severe cases, with clinical presentation of thyrotoxicosis, and sometimes fatal require emergency therapeutical management. The treatment should be adjusted to each individual case: anti-thyroid drugs (that may not be always effective), corticosteroid therapy, beta blockers.

Pulmonary signs

- Onset of dyspnea or non-productive cough may be related to pulmonary toxicity such as interstitial pneumonitis. A chest X-Ray should be performed when the diagnosis is suspected, in patients developing effort dyspnea whether isolated, or, associated with deterioration of general health status (fatigue, weight loss, fever).
- Amiodarone therapy should be re-evaluated since interstitial pneumonitis is generally reversible following early withdrawal of amiodarone (clinical signs is usually resolving within 3 to 4 weeks, followed by slower radiological and lung pulmonary function improvement within several months), and corticosteroid therapy should be considered.
- Very rare cases of severe respiratory complications, sometimes fatal, have been

level, an elevated T₃ and a reduced TSH response to thyrotropin releasing hormone. Elevation of reverse T₃ (rT₃) may also be found.

- In life-threatening situations where clinical evidence of thyroid disorders exist, amiodarone therapy can be continued in combination with levothyroxine. The dose of levothyroxine is adjusted according to TSH levels
In the case of Hyperthyroidism, therapy should be withdrawn. Clinical recovery usually occurs within a few months, although severe cases, sometimes resulting in fatalities, have been reported. Clinical recovery precedes the normalization of thyroid function tests.
Courses of anti-thyroid drugs have been used for the treatment of severe thyroid hyperactivity; large doses may be required initially. These may not always be effective and concomitant high dose corticosteroid therapy (e.g. 1mg/kg prednisolone) may be required for several weeks.

Pulmonary signs

The onset of dyspnoea or a dry cough, alone or associated with a deterioration in general condition, should suggest the possibility of pulmonary toxicity, such as interstitial pneumopathy, and requires radiological control (See 4.8 Undesirable effects).
The onset of effort dyspnoea or dry cough - either isolated or associated with a deterioration in general condition (fatigue, weight loss, febricula) - requires radiological control and, if necessary, suspension of treatment. These types of pneumopathy can actually develop into pulmonary fibrosis
Early withdrawal of amiodarone - associated or not with corticosteroid therapy - leads to a regression in the disturbances. Clinical signs

observed usually in the period immediately following surgery (adult acute respiratory distress syndrome); a possible interaction with a high oxygen concentration may be implicated (see section 4.5)

Hepatic signs

- Close monitoring of liver function tests (transaminases) is recommended as soon as amiodarone is started and regularly during treatment.
- Acute liver disorders (including severe hepatocellular insufficiency or hepatic failure, sometimes fatal) and chronic liver disorders may occur with oral and intravenous forms and within the first 24 hours of IV amiodarone. Therefore, amiodarone dose should be reduced or the treatment discontinued if the transaminases increase exceeds three times the normal range.
- Clinical and biological signs of chronic liver disorders due to oral amiodarone may be minimal (hepatomegaly, transaminases increased up to 5 times the normal range) and reversible after treatment withdrawal, however fatal cases have been reported.
It is advisable to monitor liver

usually disappear within 3 or 4 weeks. Radiological and function improvement is usually slower (several months).

Patients should be carefully evaluated clinically and consideration given to chest X-rays before starting therapy. During treatment, if pulmonary toxicity is suspected, this should be repeated and associated with lung function testing including, where possible, measurement of transfer factor. Initial radiological changes may be difficult to distinguish from pulmonary venous congestion. Pulmonary toxicity has usually been reversible following early withdrawal of amiodarone therapy, with or without corticosteroid. Clinical symptoms often resolve within a few weeks followed by slower radiological and lung function improvement. Some patients can deteriorate despite discontinuing amiodarone.

Hepatic signs

Amiodarone may be associated with a variety of hepatic effects, including cirrhosis, hepatitis, jaundice and hepatic failure. Some fatalities have been reported, mainly following long-term therapy, although rarely they have occurred soon after starting treatment particularly after Amiodarone intravenous. It is advisable to monitor liver function particularly transaminases before treatment and six monthly thereafter (See 4.8 Undesirable effects). At the beginning of therapy, elevation of serum transaminases which can be in isolation may occur. These may return to normal with dose reduction, or sometimes spontaneously. Isolated cases of acute liver disorders with elevated serum transaminases and/or jaundice

function particularly transaminases before treatment and six monthly thereafter (See 4.8).

Although there have been no literature on the potentiation of hepatic adverse effects of alcohol, patients should be advised to moderate their alcohol intake while taking amiodacore.

Neuromuscular signs

Amiodarone may induce peripheral sensorimotor neuropathy and/or myopathy. Recovery usually occurs within several months after amiodarone withdrawal, but may sometimes be incomplete. (See section 4.8).

Ocular signs

In the event of blurred vision or a reduction in visual acuity, a complete ophthalmological assessment, including eye funduscopy, must be rapidly performed. It is necessary to discontinue amiodarone in the event of the onset of amiodarone-induced neuropathy or optic neuritis due to the potential risk of progression to blindness (See 4.8 Undesirable effects).

may occur; in such cases treatment should be discontinued.

There have been reports of chronic liver disease. Alteration of laboratory tests which may be minimal (transaminases elevated 1.5 to 5 times normal) or clinical signs during treatment for longer than 6 months should suggest this diagnosis. Routine monitoring of liver function tests is therefore advised. Abnormal clinical and laboratory test results usually regress upon cessation of treatment, but fatal cases have been reported. Histological findings may resemble pseudo-alcoholic hepatitis, but they can be variable and include cirrhosis. Although there have been no literature on the potentiation of hepatic adverse effects of alcohol, patients should be advised to moderate their alcohol intake while taking amiodacore.

Neuromuscular signs

Amiodarone can cause sensory, motor or mixed peripheral neuropathies and myopathies. Both these conditions may be severe, although recovery usually occurs within several months after amiodarone withdrawal, but may sometimes be incomplete. (See 4.8 Undesirable effects).

Ocular signs

In the event of blurred vision or a reduction in visual acuity, a complete ophthalmological assessment, including eye fundus, must be rapidly performed. It is necessary to discontinue amiodarone in the event of the onset of amiodarone-induced neuropathy or optic neuritis due to the potential risk of progression to blindness (See 4.8 Undesirable effects).

| | | |
|---|--|---|
| <p><u>Skin and subcutaneous tissue signs</u> Patient should be instructed to avoid exposure to sun and to use protective measures during therapy as patients taking amiodacore can become unduly sensitive to sunlight, which may persist after several months of discontinuation of amiodacore. In most cases symptoms are limited to tingling, burning and erythema of sun-exposed skin but severe phototoxic reactions with blistering may be seen.</p> <p><u>Anaesthesia</u> The anaesthesiologist should be informed that the patient is being treated with amiodarone before surgery.</p> | <p><u>Skin and subcutaneous tissue signs</u> Patient should be instructed to avoid exposure to sun and to use protective measures during therapy as patients taking amiodacore can become unduly sensitive to sunlight, which may persist after several months of discontinuation of amiodacore. In most cases symptoms are limited to tingling, burning and erythema of sun-exposed skin but severe phototoxic reactions with blistering may be seen.</p> <p><u>Anaesthesia</u> The anaesthesiologist should be informed that the patient is being treated with amiodarone before surgery. Chronic amiodarone treatment is liable to add to the haemodynamic risk associated with general or local anaesthesia, in terms of undesirable effects. Undesirable effects include in particular bradycardia, hypotension, reduced cardiac output and conduction disturbances. Furthermore, some cases of acute respiratory distress syndrome have been observed in patients treated with amiodarone in the period immediately after surgery. It is therefore recommended that these patients be closely monitored during artificial ventilation. (See 4.8 Undesirable effects).</p> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Combination with medicinal products liable to induce torsades de pointes: <ul style="list-style-type: none"> ○ class Ia antiarrhythmics (e.g quinidine, hydroquinidine, disopyramide, bepridil) ○ class III antiarrhythmics (e.g sotalol, dofetilide, ibutilide) ○ Non-antiarrhythmic agents such as vincamine, some neuroleptic agents, cisapride ○ Intravenous erythromycin, cotrimoxazole or pentamidine injection ○ Some anti-psychotics (e.g | <p><u>Medicinal products liable to induce torsades de pointes</u> This serious arrhythmia can be induced by a number of medicinal products, antiarrhythmics or otherwise. Hypokalaemia is a predisposing factor, as is bradycardia or a congenital or acquired pre-existing prolongation in QT interval. The medicinal products liable to cause torsades de pointes are, in particular, class Ia antiarrhythmics, class III</p> | <p>Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction</p> |

Chlorpromazine, Thioridazine, Fluphenazine, Pimozide Haloperidol, Amisulpiride and Sertindole)

- Lithium and **tricyclic** anti-depressants (e.g Doxepin, Maprotiline and Amitriptyline)
- Certain antihistamines (e.g Terfenadine, Astemizole and Mizolastine)
- Anti-malarials (e.g Quinine, Mefloquine, Chloroquine and Halofantrine)
- Moxifloxacin
- **Drugs prolonging QT:**
Co-administration of amiodarone with drugs known to prolong the QT interval must be based on a careful assessment of the potential risks and benefits for each patient since the risk of torsade de pointes may increase (see section 4.4) and patients should be monitored for QT prolongation.

Fluoroquinolones should be avoided in patients receiving amiodarone.

Drugs lowering heart rate or causing automaticity or conduction disorders:

Combined therapy with these drugs is not recommended. Beta-blockers and heart rate lowering calcium channel inhibitors (Verapamil, diltiazem) as automaticity (excessive bradycardia) and conduction disorders may occur.

Agents which may induce hypokalaemia:

- Combined therapy with the following drugs is not recommended.
- Stimulating laxative agents which may cause hypokalaemia thus increasing the risk of torsade de pointes; other types of laxatives should be used.
- Caution should be exercised when using the following drugs in combination with amiodarone:
 - Diuretics inducing hypokalaemia, either alone or combined
 - Systemic corticosteroids (gluco-

antiarrhythmics and certain neuroleptics.

In cases of hypokalaemia, corrective action should be taken and QT interval monitored. In case of torsades de pointes antiarrhythmic agents should be given; pacing may be instituted and IV magnesium may be used.

Bradycardic agents:

Many medicines can cause bradycardia. This is the case particularly with class Ia antiarrhythmic drugs, beta blockers, some class III antiarrhythmic drugs, some calcium channel blockers, digitalis drugs, pilocarpine and anticholinesterase agents. Risk of excessive bradycardia (cumulative effect).

Contraindicated combinations

+ Medicinal products liable to induce torsades de pointes:

- **class Ia antiarrhythmics (quinidine, hydroquinidine, disopyramide).**
- **class III antiarrhythmics (dofetilide, ibutilide, sotalol).**
- **Intravenous erythromycin, co-trimoxazole or pentamidine injection.**
- **Some anti-psychotics (Chlorpromazine, Thioridazine, Fluphenazine, Pimozide, Haloperidol, Amisulpiride and Sertindole).**
- **Lithium and anti-depressants (Doxepin, Maprotiline and Amitriptyline).**
- **Certain antihistamines (Terfenadine, Astemizole and Mizolastine).**
- **Anti-malarials (Quinine, Mefloquine, Chloroquine and Halofantrine).**
- **Moxifloxacin.**

- o , mineralo-), tetracosactide
- o Amphotericin B (IV)

It is necessary to prevent the onset of hypokalaemia (and to correct hypokalaemia); the QT interval should be monitored and, in case of torsades de pointes, anti-arrhythmic agents should not be given (ventricular pacing should be initiated; IV magnesium may be used).

General anaesthesia:

Potentially severe complications have been reported in patients undergoing anaesthesia: bradycardia (unresponsive to atropine), hypotension, conduction disorders, decreased cardiac output. Very rare cases of severe respiratory complications (adult acute respiratory distress syndrome), sometimes fatal, have been observed usually in the period immediately following surgery. A possible interaction with a high oxygen concentration may be implicated.

Inadvisable combinations

Amiodarone and /or its metabolite, desethylamiodarone, inhibit CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 and P-glycoprotein and may increase exposure of their substrates.

Due to the long half-life of amiodarone, interactions may be observed for several months after discontinuation of amiodarone.

- PgP substrates:
Amiodarone is a PgP inhibitors. Co administration with PgP substrates is expected to result in an increase of their exposure.
- o Digitalis:
Disturbances in automaticity (excessive bradycardia) and atrioventricular conduction (synergistic action) may occur; in addition, an increase in plasma digoxin concentrations is possible due to the decrease in digoxin clearance.

Inadvisable combinations

+ Ciclosporin

Increase in circulating cyclosporin levels due to reduced metabolism by the liver, with the risk of nephrotoxic effects.

Assay of blood ciclosporin concentrations, control of renal function and dosage adjustment during treatment with amiodarone and after treatment discontinuation.

+ Injectable CCBs (diltiazem, verapamil)

Risk of bradycardia and atrioventricular heart block. If this combination cannot be avoided, close clinical supervision and continuous ECG monitoring are essential.

+ Antiparasitic drugs liable to induce torsades de pointes (Halofantrine, pentamidine, lumefantrine)

Increased risk of ventricular arrhythmias, particularly torsades de pointes. If possible, discontinue theazole anti-fungal agents. If this combination cannot be avoided, prior control of the QT interval and ECG monitoring are essential.

+ Neuroleptics liable to induce torsades de pointes:

some phenothiazine neuroleptics (chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride, veralipride), butyrophenones (droperidol, haloperidol), and other neuroleptics (pimozide). Increased risk of ventricular arrhythmias, particularly torsades de pointes.

+Metadone

Increased risk of ventricular arrhythmias, particularly torsades de pointes. ECG and clinical monitoring.

ECG, and digoxin plasma levels should be monitored, and patients should be observed for clinical signs of digitalis toxicity. It may be necessary to adjust dosage of digitalis treatment.

○ **Dabigatran:**

Caution should be exercised when amiodarone is co-administered with dabigatran due to the risk of bleeding. It may be necessary to adjust the dosage of dabigatran as per its label.

● **CYP2C9 substrates:**

Amiodarone raises the concentrations of CYP2C9 substrates such as warfarin or phenytoin by inhibition of cytochrome P450 2C9.

○ **Warfarin:**

The combination of warfarin with amiodarone may exacerbate the effect of the oral anticoagulant thus increasing the risk of bleeding. It is necessary to monitor prothrombin (INR) levels more regularly and to adjust oral doses of anticoagulant agents both during treatment with amiodarone and after discontinuation of amiodarone treatment.

○ **Phenytoin:**

The combination of phenytoin with amiodarone may lead to phenytoin overdose, resulting in neurological signs. Clinical monitoring should be undertaken and phenytoin dosage should be reduced as soon as overdose signs appear; phenytoin plasma levels should be determined.

● **CYP2D6 substrates:**

○ **Flecainide:**

Amiodarone raises plasma concentrations of flecainide by inhibition of cytochrome CYP2D6.

Therefore, flecainide dosage should be adjusted.

● **CYP P450 3A4 substrates:**

When such drugs are co-administered with amiodarone, an inhibitor of CYP 3A4, this

Combinations requiring precautions for use

+ Oral anticoagulants

Increase in the anticoagulant effect and in the risk of haemorrhage due to increased plasma concentrations of the anticoagulant.

More frequent control of prothrombin levels and monitoring of INR. Adjust the dosage of the oral anticoagulant during treatment with amiodarone and after treatment discontinuation.

+ Beta-blockers other than sotalol (contraindicated combination) and esmolol (combination requiring precautions for use)

Contractility, automaticity and conduction disorders (suppressed compensatory sympathetic mechanisms). ECG and clinical monitoring.

+ Beta-blockers in heart failure (bisoprolol, carvedilol, metoprolol)

Automaticity and cardiac conduction disturbances (synergy of effects) with risk of excessive bradycardia. Increased risk of ventricular arrhythmia, particularly torsades de pointes. Regular clinical and electrocardiographic monitoring.

+ Digitalis drugs

Suppressed automaticity (excessive bradycardia) and atrioventricular conduction disorders.

If digoxin is used, increase in blood digoxin levels due to reduced digoxin clearance. ECG and clinical monitoring, and control of blood digoxin levels and digoxin dose

may result in a higher level of their plasma concentrations, which may lead to a possible increase in their toxicity:

- Cyclosporin: its combination with amiodarone may increase cyclosporin plasma levels. Dosage should be adjusted.
- Fentanyl: its combination with amiodarone may enhance the pharmacologic effects of fentanyl and increase the risk of its toxicity.
- Statins: The risk of muscular toxicity is increased by concomitant administration of amiodarone with statins metabolized by CYP 3A 4 such as simvastatin, atorvastatin and lovastatin. It is recommended to use a statin not metabolized by CYP 3A4 when given with amiodarone.
- Other drugs metabolized by CYP 3A4: lidocaine, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, **colchicine**.

+Metadone

Increased risk of ventricular arrhythmias, particularly torsades de pointes. ECG and clinical monitoring.

+ Orlistat

Risk of a reduction in plasma concentrations of amiodarone and of its active metabolism. Clinical monitoring and, if necessary, ECG monitoring.

CYP3A4 inhibitors and CYP2C8 inhibitors may have a potential to inhibit amiodarone metabolism and to increase its exposure.

adjustment, if necessary.

+ Oral CCBs (diltiazem , Verapamil)

Risk of bradycardia or atrioventricular heart block (chronotropic properties), particularly in elderly subjects. ECG and clinical monitoring.

+ Esmolol

Contractility, automaticity and conduction disorders (suppressed compensatory sympathetic mechanisms). ECG and clinical monitoring.

+ Hypokalaemic agents: hypokalaemic diuretics (alone or in combination), stimulant laxatives, amphotericin B (IV route), glucocorticoids (systemic route), tetracosactide,

Increased risk of ventricular arrhythmias, particularly torsades de pointes (hypokalaemia is a predisposing factor). ECG, laboratory tests and clinical monitoring.

+ Lidocaine

Risk of increased plasma concentrations of lidocaine, with the possibility of neurological and cardiac undesirable effects, due to a reduction in its hepatic metabolism by amiodarone. Clinical and ECG monitoring and, if necessary, control of plasma concentrations of lidocaine. If necessary, adjustment of lidocaine dosage during treatment with amiodarone and after its withdrawal.

+ Orlistat

Risk of a reduction in plasma concentrations of amiodarone and of its active metabolism. Clinical monitoring and, if necessary, ECG monitoring.

+ Phenytoin (by extrapolation fosphenytoin)

Increase in plasma phenytoin concentrations with signs of overdose, particularly

It is recommended to avoid CYP 3A4 inhibitors (e.g. grapefruit juice and certain medicinal products) during treatment with amiodarone.

neurological signs (reduced metabolism of phenytoin by the liver).
Clinical monitoring, control of plasma phenytoin concentrations and possible dosage adjustment.

+ Simvastatin

Increased risk of undesirable effects (dose-dependent), such as rhabdomyolysis (reduced hepatic metabolism of the cholesterol-lowering drug). Do not exceed a dosage of 20 mg/day simvastatin. If the therapeutic goal is not achieved at this dosage, use another statin not concerned by this type of interaction.

+Tacrolimus

Increased blood tacrolimus levels because of inhibition of its metabolism by amiodarone. Measurement of blood tacrolimus levels, monitoring of kidney function and tacrolimus dose adjustment during the combination and on discontinuation of amiodarone.

+Fluoroquinolones

There have been rare reports of QTc interval prolongation, with or without torsades de pointes, in patients taking amiodarone with fluoroquinolones.

Concomitant use of amiodarone with fluoroquinolones should be avoided.

+Stimulant laxatives

May cause hypokalaemia, thus increasing the risk of torsades de pointes; other type of laxatives should be used.

+Grapefruit juice

Inhibits cytochrome P450 3A4 and may increase the plasma concentration of amiodarone, grapefruit should be avoided during treatment with amiodarone.

| | | |
|---|--|--|
| | <p>+Flecainide Given the flecainide is mainly metabolized by CYP 2D6, by inhibiting this isoenzyme, amiodarone may increase flecainide plasma levels; it is advised to reduce the flecainide dose by 50% and to monitor the patient closely for adverse effects. Monitoring of flecainide plasma is strongly recommended in such circumstances.</p> <p>+Other drugs metabolized by CYP450 3A4 Co- administered with amiodarone, an inhibitor of CYP 3A4, this may result in a higher level of their plasma concentration, which may lead to possible increase in their toxicity. Examples of such drugs: sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamine and ergotamine.</p> | |
| | | <p>Fertility, Pregnancy and Lactation</p> |
| <p>According to the safety data for amiodarone, there is no evidence that amiodarone impairs the ability to drive a vehicle, or operate machinery.</p> | <p>The ability to drive or to operate machinery may be impaired in patients with clinical symptoms of amiodarone- induced eye disorders.</p> | <p>Effects on ability to drive and use machines</p> |
| <p>The undesirable effects have been classified by organ-system and by incidence as follows: Very common ($\geq 10\%$); common ($\geq 1\%$, $< 10\%$); uncommon ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$); rare ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$); very rare ($< 0.01\%$), unknown (cannot be estimated from available data).</p> <p>Ocular signs: - Very common: Corneal microdeposits usually limited to the area under the pupil. They may be associated with colored halos in dazzling light or blurred vision. Corneal microdeposits consist of complex lipid deposits and are reversible following discontinuation of</p> | <p>The undesirable effects have been classified by organ-system and by incidence as follows: Very common ($\geq 10\%$); common ($\geq 1\%$, $< 10\%$); uncommon ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$); rare ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$); very rare ($< 0.01\%$).</p> <p>Ocular signs: - Very common: corneal micro-deposits, which are almost constant in adults, usually remain localised to the area under the pupil and do not contraindicate continuation of treatment. In exceptional cases these may</p> | <p>Adverse events</p> |

treatment.

- Very rare:

Optic neuropathy/neuritis that may progress to blindness

Cutaneous signs:

- Very common: photosensitivity.
- Common:

Slate grey or bluish pigmentations of the skin in case of prolonged treatment with high daily dosages; such pigmentations slowly disappear following treatment discontinuation.

Very rare:

- erythema during the course of radiotherapy,
- skin rashes, generally not very specific,
- exfoliative dermatitis,
- hair loss (alopecia).

Not known: Urticaria.

Thyroid signs:

Common: Hypothyroidism, Hyperthyroidism (sometimes fetal).

Very rare: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)

Pulmonary signs:

Common: Pulmonary toxicity (alveolar/interstitial pneumonitis or fibrosis, pleuritis, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/BOOP), sometimes fatal.

Very rare:

- Bronchospasm in patients with severe respiratory failure and especially, in asthmatic patients.
- Adult acute respiratory distress syndrome, sometimes fatal, sometimes immediately following surgery (a possible interaction with high doses of oxygen) (see section 4.4).

Not known: Pulmonary haemorrhage

Neurological signs:

Common:

- extra-pyramidal Tremor,
- sleep disorders
- Nightmares,
- Sensory, motor or mixed peripheral neuropathies.

Uncommon:

- Peripheral sensorimotor

be accompanied by perception of coloured and dazzling light or sensations of mistiness. Composed of complex lipid deposits, corneal micro-deposits are always entirely reversible on discontinuation of treatment.

- Very rare: optic neuropathy (optic neuritis) with blurred vision, reduced vision and papillary oedema at the fundus of the eye. The outcome may be a more or less severe reduction in visual acuity. The relationship with amiodarone does not appear to have been established at the current time. However, in the event of any other obvious cause, it is recommended that treatment be suspended.

Cutaneous signs:

- Very common: photosensitisation. Subjects are advised to avoid exposure to sun (and ultraviolet rays in general) during treatment.

- Common: lilac or slate-grey coloured pigmentation of the skin occurring at high daily dosages prescribed for a long period of time; after treatment withdrawal, this pigmentation is slow to disappear (10 to 24 months).

Very rare:

- erythema during radiotherapy,
- skin rashes, generally not very specific,
- exfoliative dermatitis, although the relationship with the drug does not appear to be clearly established,
- hair loss.

Thyroid signs:

Common: Hypothyroidism, Hyperthyroidism (sometimes fetal).

Very rare: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)

neuropathy and/or myopathy, usually reversible on withdrawal of the drug

Very rare:

- Cerebellar ataxia,
- Benign intracranial hypertension (pseudo-tumor cerebri),
- Headaches.
- Vertigo

Hepatic signs:

- Very common: Generally moderate and isolated elevation in transaminases (1.5 to 3 times normal) occurring at the beginning of therapy. It may return to normal with dose reduction or even spontaneously.

- Common: Acute liver damage with elevated blood transaminases and/or jaundice, including hepatic failure, occasionally with a fatal outcome.

- Very rare: chronic liver disease (pseudo alcoholic hepatitis, cirrhosis) (sometimes fetal)

Cardiac effects:

- Common: generally moderate, dose-dependent bradycardia.

- Uncommon: conduction disturbances (sino-atrial block, atrioventricular block of varying degrees). Onset or worsening of arrhythmia, sometimes followed by cardiac arrest.

- Very rare: marked bradycardia or sinus arrest in patients with sinus node dysfunction and/or in elderly patients.

Not known: Torsade de pointes

Gastrointestinal effects:

- Very common: benign gastrointestinal disturbances (nausea, vomiting, dysgeusia), usually occurring during initial treatment and disappearing when the dosage is reduced.

Pulmonary signs:

Common: cases of diffuse interstitial or alveolar pneumopathy and bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP), sometimes fatal, have been reported.

A few cases of pleurisy, generally associated with interstitial pneumopathies, have been reported.

Very rare:

- Bronchospasm, particularly in asthmatic patients.
- Acute respiratory distress syndrome, sometimes fatal, sometimes immediately following surgery (a possible interaction with high doses of oxygen has been suggested) (see 4.4 Special warnings and special precautions for use).

Neurological signs:

Common:

- Tremor or other extra-pyramidal symptoms,
- sleep disturbances including nightmares,
- Sensory, motor or mixed peripheral neuropathies.

Uncommon:

- Myopathy.
Sensory, motor or mixed peripheral neuropathies and myopathies may occur after just a few months of treatment, but sometimes after several years. They are generally reversible on treatment withdrawal. However, this recovery may be incomplete, very slow and occur only several months after treatment discontinuation.

Very rare:

- Cerebellar ataxia,
- Benign intracranial hypertension,
- Headaches. The onset of isolated headaches requires investigation for an underlying condition.

Effects on the reproductive system:

- Very rare: epididymitis, epididymo-orchitis, impotence.

Vascular effects:

- Very rare: vasculitis.

Abnormal laboratory findings:

- Very rare: Increased serum creatinine.

Effects on the blood and lymphatic system:

- Very rare: thrombocytopenia, haemolytic anemia, aplastic anaemia.

In patients taking amiodarone there have been incidental findings of bone marrow granulomas. The clinical significance of this is unknown.

Immune system disorder:

Not Known: Angioneurotic oedema (Quincke`s Oedema)

General disorders:

Not Known: Granuloma, including bone marrow granuloma.

Hepatic signs:

- Cases of liver damage have been reported; these cases were diagnosed by elevated serum transaminases. The following have been reported:

- Very common: Generally moderate and isolated elevation in transaminases (1.5 to 3 times normal) regressing after dosage reduction, or even spontaneously.

- Common: Acute liver damage with elevated blood transaminases and/or jaundice, occasionally with a fatal outcome, requiring treatment discontinuation.

- Very rare: chronic liver damage during prolonged treatment (sometimes fetal)

Cardiac effects:

- Common: generally moderate, dose-dependent bradycardia.

- Uncommon: conduction disturbances (sino-atrial block, atrioventricular block of varying degrees). Onset or worsening of arrhythmia, sometimes followed by cardiac arrest.

- Very rare: marked bradycardia and, more exceptionally, sinus arrest, reported in certain cases (sinus dysfunction, elderly patients).

Gastrointestinal effects:

- Very common: benign gastrointestinal disturbances (nausea, vomiting, dysgeusia), usually occurring during initial treatment and disappearing when the dosage is reduced.

Effects on the reproductive system:

- Very rare: epididymitis, epididymo-orchitis,

| | | |
|--|---|------------------------|
| | <p>impotence. The relationship with the medicine does not appear to have been established.</p> <p>Vascular effects: - Very rare: vascularitis.</p> <p>Abnormal laboratory findings: - Very rare: renal impairment with a moderate elevation in creatinine.</p> <p>Effects on the blood and lymphatic system: - Very rare: thrombocytopenia, haemolytic anemia, aplastic anaemia.</p> <p>Immune system disorder: Angioedema (there have been some reports of angioedema although exact frequencies are not known)</p> | |
| <p>There is little documentation available on the acute administration of high doses of amiodarone. A few cases of sinus bradycardia, ventricular tachycardia, heart block, torsades de pointes, circulatory failure and hepatic impairment have been reported.</p> <p>Treatment must be symptomatic, gastric lavage may be employed to reduce absorption in addition to general supportive measures. Given the kinetic profile of the product, cardiac monitoring, in particular, over a sufficiently long period of time, is recommended. If bradycardia occurs beta-adrenostimulants or glucagon may be given. Spontaneously resolving attacks of ventricular tachycardia may also occur.</p> <p>Amiodarone and its metabolites are not dialysable.</p> | <p>There is little documentation available on the acute administration of high doses of amiodarone. A few cases of sinus bradycardia, ventricular arrhythmias, particularly torsades de pointes, and hepatic impairment have been reported.</p> <p>Treatment must be symptomatic, gastric lavage may be employed to reduce absorption in addition to general supportive measures. Given the kinetic profile of the product, cardiac monitoring, in particular, over a sufficiently long period of time, is recommended.</p> <p>Amiodarone and its metabolites are not dialysable.</p> | <p>Overdose</p> |

מצ"ב העלון, שבו מסומנות החמרות המבוקשות על רקע צהוב/ורוד (בהתאם למקור החמרה).

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 3102.50)

תאריך 12.05.2014

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום Amiodacore tablets- 052072351700

שם בעל הרישום כצט תעשיות כימיות בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !

| החמרות המבוקשות | | |
|------------------------|--|--|
| פרק בעלון | טקסט נוכחי | טקסט חדש |
| התוויות | | |
| מתי אין להשתמש בתכשיר? | <p>אל תשתמשי בתרופה החל מהשליש השני של הריון או כאשר את מניקה אין להשתמש אם ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התרופה או ליוד</p> <p>אין להשתמש אם הינך סובלת או סבלת בעבר פעילות יתר של בלוטת התריס</p> <p>אין להשתמש בתרופה אם הינך סובלת או סבלת בעבר מהפרעות קצב הלב המתבטאות בעיקר בפעימות לב איטיות, ובגופך לא מושתל קוצב לב.</p> <p>אין להשתמש בצירוף עם תרופות שעלולות לגרום להפרעות קצב, כגון: Quinidine, hydroquinidine, disopyramide, sotalol, dofetilide, ibutilide, bepridil, cisapride, diphemanil, mizolastine, moxifloxacin,</p> <p>אין להשתמש בצירוף עם תרופות הניתנות בהזרקה שעלולות לגרום להפרעות קצב, כגון: spiramycin IV, erythromycin IV, vincamicin IV, Co-trimoxazole or Pentamidine injection</p> <p>אין להשתמש בתרופה בשילוב עם תרופות אנטי-פסיכוטיות, כגון: Chlorpromazine, Thioridazine, Fluphenazine, Pimozide, Haloperidol, Amisulpiride,</p> | <ul style="list-style-type: none"> הינך בהריון או כאשר את מניקה. ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התרופה, ליוד. הינך סובל או סבלת בעבר מפעילות יתר של בלוטת התריס, הינך סובל או סבלת בעבר מהפרעות קצב הלב המתבטאות בעיקר בפעימות לב איטיות, ובגופך לא מושתל קוצב לב. אין להשתמש בצירוף עם תרופות שעלולות לגרום להפרעות קצב, כגון: Quinidine, hydroquinidine, disopyramide, sotalol, dofetilide, ibutilide, bepridil, cisapride, diphemanil, mizolastine, moxifloxacin, אין להשתמש בצירוף עם תרופות הניתנות בהזרקה שעלולות לגרום להפרעות קצב, כגון: spiramycin IV, erythromycin IV, vincamicin IV, Co-trimoxazole or Pentamidine injection אין להשתמש בתרופה בשילוב עם תרופות אנטי-פסיכוטיות, כגון: |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Chlorpromazine, Thioridazine, Fluphenazine, Pimozide, Haloperidol, Amisulpiride, Sertindole</p> <ul style="list-style-type: none"> • אין להשתמש בתרופה בשילוב עם ליתיום או עם תרופות נוגדות דיכאון, כגון: Terfenadine, Astemizole, Mizolastine • אין להשתמש בתרופה בשילוב עם תרופה לטיפול במלריה, כגון: Quinone, Mefloquine, Chloroquine, Halofantrine • הינך סובל מליקוי במטבוליזם של גלאקטוז, ספיגה של גלוקוז או חוסר באנזים לקטאז. | <p>Sertindole</p> <p>אין להשתמש בתרופה בשילוב עם ליתיום או עם תרופות נוגדות דיכאון, כגון: Terfenadine, Astemizole, Mizolastine</p> <p>אין להשתמש בתרופה בשילוב עם תרופה לטיפול במלריה, כגון: Quinone, Mefloquine, Chloroquine, Halofantrine</p> <p>אין להשתמש אם הינך סובל/ת מליקוי במטבוליזם של גלאקטוז, ספיגה של גלוקוז או חוסר באנזים לקטאז.</p> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם הינך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: מערכת הנשימה (כגון אסטמה), מיתר לחץ דם, הלב ו/או כלי דם, הכבד, הפרעות בפעילות בלוטת התריס, הראיה, מערכת העצבים, השרירים. • תרופה זו עלולה לגרום לרגישות מיוחדת עם חשיפה לשמש (שיזוף מוגבר) על-כן המנע-מחשיפה לשמש ודאג להגנה מתאימה – לא כל אמצעי ההגנה מספיקים ולכן יש להתייעץ ברופא על אמצעים ותכשירים מתאימים. • השלב הראשון של הטיפול (בזמן המינון ההתחלתי) חייב להיות תחת פיקוח רפואי צמוד. • אם הינך רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה. • אם הינך עומד לעבור של ניתוח (כולל דנטלי) או כל פעולה הכרוכה בהרדמה יש לדווח לרופא המרדים על נטילת תרופה זו. • יש ליידע את הרופא אם הינך מעל גיל 65. הרופא שלך עלול לבצע מעקב צמוד יותר. • יש ליידע את הרופא אם הינך מושגל קוצב לב. הרופא יבצע בדיקה לתקינות הקוצב המושגל. | <p>אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:</p> <p>אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: מערכת הנשימה (כגון אסטמה), מיתר לחץ דם, הלב ו/או כלי דם, הכבד, הפרעות בפעילות בלוטת התריס.</p> <p>איך תשפיע התרופה על חיי היום יום שלך?</p> <p>תרופה זו עלולה לגרום לרגישות מיוחדת עם חשיפה לשמש (שיזוף מוגבר) על-כן המנע/ מחשיפה לשמש ודאג/ להגנה מתאימה – לא כל אמצעי ההגנה מספיקים ולכן יש להתייעץ ברופא על אמצעים ותכשירים מתאימים.</p> <p>אזהרות:</p> <p>השלב הראשון של הטיפול (בזמן המינון ההתחלתי) חייב להיות תחת פיקוח רפואי צמוד.</p> <p>בתקופת הטיפול בתרופה זו יש לערוך בדיקות דם (לשילית היפוקלמיה), תפקוד בלוטת התריס, תפקוד הכבד והריאות (גם לפני תחילת טיפול), עיניים (בטיפול ממושך), ECG.</p> <p>אם הינך רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.</p> <p>אם הינך עומד/ת לעבור של ניתוח (כולל דנטלי) או כל פעולה הכרוכה בהרדמה יש לדווח לרופא המרדים על נטילת תרופה זו. התכשיר מכיל לקטוז ועלול לגרום לאלרגיה אצל אנשים הרגישים ללקטוז.</p> | <p>אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:</p> |
| <p>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:</p> <ul style="list-style-type: none"> • תרופות אחרות לטיפול בהפרעות קצב הלב, כגון: קונידין, פליקניד, פרוקאינאמיד. • תרופות לטיפול בזיהומים, כגון: פלורוקינולון, מתן ורידי של אריתרומיצין, מוקסיפלוצסטין, פינטמידין וקו-טרימוקסאזול. • תרופות לטיפול בסכיזופרניה, כגון: כלורפרומזין, תיורידאזין, הלופירידול. • תרופות לטיפול במחלות מנטליות, כגון: ליתיום, אמיתריפטילין. | <p>אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, כולל תרופות הנמכרות ללא מרשם ותוספי תזונה או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופה אחרת, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות.</p> <p>במיוחד, לגבי תרופות הבאות: (ראה גם לעיל) תרופות נגד קרישת דם, תרופות להורדת לחץ דם וללב (כגון ורפמיל, דילטיאזם, דיגיטליס, פרוקאינאמיד, פלקייניד, חוסמי ביתא ומעכבי תעלות סידן אחרים, תרופות אנטיאריטמיות מ class Ia וחלק מתרופות אנטיאריטמיות מ class III), פילוקרפין, ציקלוספורין (להשתלות), תרופות אנטיפסיכוטיות ממשפחת: פנוטיאזינים, בנזמידים, בוטירופנונים ואחרים, תרופות הנוגדות פעילות של אצטילכולין אסראז, סימבסטאטין (להורדת כולסטרול), פניטואין</p> | <p>תגובות בין תרופתיות:</p> |

| | | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • תרופות אנטיפסיכוטיות ממשפחת: פנוטיאזינים, בנזמידים, בוטירופנונים ואחרים (לדוגמא: כלורפרומזין, תיורידזין, פלופיזין, אמיסולפריד, פימוזיד, הלופירידול) • תרופות לטיפול במלריה, כגון: קוינין, מיפלוקין, כלורקוינון, הלופאנטרין ולומיפאנטרין. • תרופות לטיפול בקדחת, גירודים או אלרגיה הנקראים אנטיהיסטימינים כגון טרפינדין, אסטימזול, מיזולצין. • תרופות העלולות להגדיל את משך דפיקות הלב כגון תרופות לטיפול בזיהומים לדוגמא קלריתרומיצין, ציפרופלוקסצין, ליבופלוקסצין. • תרופות לטיפול במחלות לב כגון חוסמי ביתא לדוגמא: סוטלול, דיגיטליס (דיגוקסין) • תרופות הנקראות חוסמי תעלות סידן לטיפול בתעוקת חזה וביתר לחץ דם לדוגמא: וראפמיל, דיאלתיזם. • תרופות משלשות כגון: ביסקודיל, עלי סנה. • תרופות לטיפול ברמות גבוהות של כולסטרול כגון: סימבסטאטין, אטורוסטאטין. • אמפותריצין B בהזרקה, לטיפול בזיהום פטרייתי. • קורטיקוסטרואידים במתן דרך הפה תרופות משתנות • תרופות להרדמה כללית או מנה גבוה של חמצן בעת ניתוח • טטרהקוסקטיד, לטיפול אבחנתי בבעיות הורמונאליות. • טקרולימוס או ציקלוספורין (למניעת דחיית שתלים). • תרופות לטיפול באין אונות כגון: סילדיניפיל, טאדאלפיל, ורדיניפיל. • מתדון, פנטמידין, פנטניל- לטיפול בכאבים. • מידזולם- לטיפול בחרדה או להרגעה לפני ניתוח. • קולכיצין לטיפול המחלת השגדון. • לידוקאין (מאלחש מקומי) • וורפריין- תרופות נגד קרישת דם. • דאבאגיטראן לדילול דם. • פניטואין (לעוויתות) • טולפוטמיד לטיפול בסכרת • אספירין • תרופות לטיפול בגלאוקומה- פילוקרפין. • דקסתרומתורפן (לשיעול), • אורליסטאט (לטיפול בהשמנת יתר), • מתוטרקסט, • כולסטיראמין (להורדת כולסטרול), • סימטידין (לכיב קיבה). | <p>(לעוויתות), אמפותריצין B בהזרקה, פנטמידין, הלופאנטרין ולומיפאנטרין (לטיפול במלריה), מתדון (לטיפול בכאב ולמצבים נוספים), תרופות העלולות לגרום להיפוקלמיה כגון: תרופות משתנות או משלשות, קורטיקוסטרואידים במתן דרך הפה, טטרהקוסקטיד, אמפותריצין B בהזרקה, לידוקאין (מאלחש מקומי), דקסתרומתורפן (לשיעול), אורליסטאט (לטיפול בהשמנת יתר), מתוטרקסט, כולסטיראמין (להורדת כולסטרול), סימטידין (לכיב קיבה). טקרולימוס (להשתלות). פלורוקוינולון, תרופות משלשות, מיץ אשכוליות, פליקיניד.</p> | |
| <p>יש להגביל שתיית אלכוהול, כיוון שזה עלול להגביר את הסיכון לפגיעה בכבד שלך.</p> | | <p>שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול</p> |
| <p>כמו בכל תרופה, השימוש באמידוקור טבליות עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן</p> | <p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי כגון:</p> | <p>תופעות לוואי:</p> |

רגישות לאור, שלשול, בחילה, הקאה, פגיעה בחוש הטעם, כאב ראש, רעד, הפרעות שינה, פיגמנטציה בעור בצבע אפור – כחול בעיקר בפנים, הנעלמת בתום הטיפול. בעיות בתנועתיות הגפיים, שינויים ברמות אנזימי הכבד בתחילת הטיפול, נטייה לכוויות כתוצאה מחשיפה לשמש, האטה בקצב הלב, אין אונות, אנגיואדמה- בצקות בצוואר ובפנים, אנמיה

תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת:

השימוש בתרופה זו עלול לפגום בראיה ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוכנות.

גירוי בעור או פריחה בעור, נפיחות ברגליים, התגברות בהפרעות בקצב הלב ורעד.

בכל מקרה של הופעת תופעות לוואי המפורטות מטה יש לפנות לרופא מיד!

בלבול או טשטוש בראיה. בעיות בשווי משקל וסחרחורות – רטיגו, בעיות בזקפה, איבוד שיער והתקרחות, פריחה בעור, אדמומיות בעור כתוצאה מטיפול הקרנות. – נדיר מאד סימנים המעידים על פעילות יתר של בלוטת התריס: חוסר מנוחה, איבוד משקל, אי סבילות בחום.

סימנים המעידים על תת פעילות של בלוטת התריס: עייפות, עלייה במשקל, אי סבילות בקור.

התכווצויות, קושי או עוויתות בשרירים – נדיר נפיחות באשכים, סימנים אדומים בעור, איבוד שיער או ציפורניים – נדיר מאד סימנים המעידים על אנמיה: תחושת עייפות, עילפון, סחרחורות ועור חיוור – נדיר מאד סימנים המעידים על בעיות בדם – טרומבוציטופניה: דימום יתר או חבלה ביתר קלות – נדיר מאד.

בכל מקרה של הופעת תופעות הלוואי המפורטות מטה יש להפסיק את הטיפול ולפנות לרופא מיד!

תגובה אלרגית כגון: פריחה, קושי בנשימה או בבליעה, נפיחות בעפעפיים, בפנים, בשפתיים, בלוע או בלשון.

סימנים המצביעים על נזק לכבד: הצהבת העור או העיניים המלווה בעייפות, חוסר בתיאבון, כאבי בטן או חום גבוה. סימנים המצביעים על זיהום ריאתי: קושי בנשימה או תחושת לחץ בבית החזה, שיעול טורדני, איבוד משקל וחום.

קצב לב לא סדיר יותר ממצב הקודם – סימן זה עלול להוביל להתקף לב. – נדיר איבוד ראייה חלקי או מלא בעין אחת או שתיהן, טשטוש בראיה, כאב או רגישות בעיניים בעת תזוזה שלהן.

פעילות הלב נחלשות או מפסיקות – פנה לבית החולים מיידית. – נדיר מאד חוסר תחושה או חולשה, עקצוצים או צריבה באחד או יותר מחלקי הגוף. פריחה בעור.

סימנים המצביעים על בעיה מוחית: כאבי ראש (המתגברים בד"כ בשעות הבוקר או לאחר מאמץ או שיעול), בחילות, התעלפויות, בעיות בראיה ובלבול.

חוסר תיאום בתנועות הגוף, חוסר יציבות בעיות בדיבור או דיבור איטי. תחושת עילפון, סחרחורות, עייפות וקוצר

ולא תסבול מאף אחת מהן.

אמידוקור עלול להפגיע בדם שלך עד לחודש לאחר הפסקת הטיפול, אתה עלול עדיין לסבול מתופעות לוואי בתקופה זו.

יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים קרוב אליך, אם הינך סובל מ:

- תגובה אלרגית. סימנים לאלרגיה כוללים: פריחה, קושי בנשימה או בבליעה. נפיחות בעפעפיים, בפנים, בשפתיים, בלוע או בלשון (אנגיואדמה).
- תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות (בשכיחות של פחות מ- 1:10):
 - סימנים המצביעים על נזק לכבד: הצהבת העור או העיניים המלווה בעייפות, חוסר בתיאבון, כאבי בטן או חום גבוה.
 - סימנים המצביעים על זיהום ריאתי: קושי בנשימה או תחושת לחץ בבית החזה, שיעול טורדני, **צפצופים**, איבוד משקל וחום.
- תופעות לוואי המופיעות לעיתים רחוקות (בשכיחות של פחות מ- 1:100):
 - קצב לב לא סדיר יותר ממצב הקודם – סימן זה עלול להוביל להתקף לב.
- תופעות לוואי המופיעות לעיתים נדירות מאוד (בשכיחות של פחות מ- 1:10000):
 - איבוד ראייה חלקי או מלא בעין אחת או שתיהן, טשטוש בראיה, כאב או רגישות בעיניים בעת תזוזה שלהן.
 - פעילות הלב נחלשות או מפסיקות.

יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא, אם הינך סובל מ:

- תופעות לוואי המופיעות לעיתים רחוקות (בשכיחות של פחות מ- 1:100):
 - חוסר תחושה או חולשה, עקצוצים או צריבה באחד או יותר מחלקי הגוף.
- תופעות לוואי המופיעות לעיתים נדירות מאוד (בשכיחות של פחות מ- 1:10000):
 - פריחה בעור.
 - סימנים המצביעים על בעיה מוחית: כאבי ראש (המתגברים בד"כ בשעות הבוקר או לאחר מאמץ או שיעול), בחילות, התעלפויות, בעיות בראיה ובלבול.
 - חוסר תיאום בתנועות הגוף, חוסר יציבות בעיות בדיבור או דיבור איטי.
 - תחושת עילפון, סחרחורות, עייפות וקוצר נשימה – סימנים העלולים להצביע על האטה בקצב לב (**במיוחד אצל אנשים מעל גיל 65**), או בעיות אחרות בקצב הלב הטבעי שלך.
 - שיעול דמי
- תופעות לוואי נוספות המופיעות

נשימה – סימנים העלולים להצביע על האטה בקצב לב. שיעול דמי.

בשכיחות לא ידועה:

- תעוקת חזה, קוצר נשימה וקצב לב לא סדיר- סימנים העלולים להצביע על מצב שנקרא Torsade de points.

יש לפנות לרופא בהקדם האפשרי אם הינך סובל מ:

- תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות מאוד (בשכיחות של יותר מ- 1:10):
 - בלבול או טשטוש בראיה.
- תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות (בשכיחות של פחות מ- 1:10):
 - סימנים המעידים על פעילות יתר של בלוטת התריס: חוסר מנוחה, תחושת נסערות, איבוד משקל, הזעה, אי סבילות בחום.
 - סימנים המעידים על תת פעילות של בלוטת התריס: עייפות, עלייה במשקל, אי סבילות בקור, עצירות וכאבי שרירים.
 - רעד, כשאתה מזיז את הידיים או הרגליים שלך
 - פיגמנטציה בעור בצבע אפור – כחול בעיקר בפנים
- תופעות לוואי המופיעות לעיתים רחוקות (בשכיחות של פחות מ- 1:100):
 - התכווצויות, קושי או עוויתות בשרירים
- תופעות לוואי המופיעות לעיתים נדירות מאוד (בשכיחות של פחות מ- 1:10000):
 - נפיחות באשכים
 - סימנים אדומים בעור, איבוד שיער או ציפורניים
 - סימנים המעידים על אנמיה: תחושת עייפות, עילפון, סחרחורות ועור חיוור
 - סימנים המעידים על בעיות בדם – טרומבוציטופניה: דימום יתר או חבלה ביתר קלות
 - סימנים המעידים על תסמונת שנקראת: syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH) – הרגשה כללית לא טובה, בלבול, חולשה, בחילות, חוסר תאבון, עצבנות.

יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אחת מהתופעות לוואי הבאות מחמירה או שנמשכת ליותר מכמה ימים:

- תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות מאוד (בשכיחות של יותר מ- 1:10):
 - בחילות, הקאות
 - פגיעה בחוש הטעם
 - שינויים ברמות אנזימי הכבד
 - בתחילת הטיפול
 - נטייה לכוויות כתוצאה מחשיפה לשמש
- תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות (בשכיחות של פחות מ- 1:10):
 - האטה בקצב הלב
 - הפרעות שינה

○ סינטי לילה

- תופעות לוואי המופיעות לעיתים נדירות מאוד (בשכיחות של פחות מ- 1:10000):

- כאב ראש
- בעיות בשווי משקל וסחרחורת –ורטיגו
- בעיות בזקפה או בשפכה, אין אונות
- איבוד שיער והתקררות
- פריחה בעור
- אדמומיות בעור כתוצאה מטיפולי הקרנות

- תופעות לוואי נוספות המופיעות בשכיחות לא ידועה:

- חרלת/סרפדת (אורטיקריה)
- גרנולומות (גושים אדומים קטנים המופיעים על העור או בתוך הגוף ומזוהים על ידי קרינת X-ray)

אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.