

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Amiokordin 200 mg tableta
amiodaron hidroklorid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg amiodaron hidroklorida, što odgovara 189,3 mg amiodarona.

Pomoćna supstanca: laktoza (88,4 mg/tabletu).

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete su okrugle, izbočene, bijele do lagano krem boje, s razdjelnim urezom na jednoj strani.

Tableta se može dijeliti na jednake polovine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje treba započeti i normalno pratiti samo pod nadzorom bolnice ili specijalista. Oralni amiodaronklorid indiciran je samo za liječenje teških poremećaja ritma koji ne reagiraju na druge terapije ili kada se drugi tretmani ne mogu koristiti.

Tahiaritmije povezane s Wolff-Parkinson-Whiteovim sindromom.

Treperenje atrijske i fibrilacije kada se drugi lijekovi ne mogu koristiti.

Sve vrste tahiaritmija paroksizmalne prirode uključujući: supraventrikularne, nodalne i ventrikularne tahikardije, ventrikularnu fibrilaciju: kada se drugi lijekovi ne mogu koristiti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Osobito je važno da se primjenjuje minimalna djelotvorna doza. U svim slučajevima određivanja terapije za pacijenta, mora se prosuđivati o individualnom odgovoru i dobrobiti. Sljedeći režim doziranja općenito je djelotvoran.

Početna stabilizacija

Liječenje treba započeti s 200 mg, tri puta dnevno i može se nastaviti 1 sedmicu. Dozu zatim treba smanjiti na 200 mg, dva puta dnevno tokom sljedećih sedam dana.

Održavanje

Nakon početnog razdoblja dozu treba smanjiti na 200 mg dnevno ili manje ako je potrebno. Rijetko, bolesniku može biti potrebna viša doza održavanja. Tabletu s razdjelnom crtom od 100 mg treba koristiti za titriranje minimalne doze potrebne za održavanje kontrole nad aritmijom. Potrebno je redovito provjeravati dozu održavanja, posebno ako ona prelazi 200 mg dnevno.

Općenita razmatranja

Početno doziranje: potrebna je visoka doza kako bi se brzo postigle odgovarajuće razine u tkivima.

Održavanje: previsoka doza za vrijeme terapije održavanja može izazvati nuspojave za koje se vjeruje da su povezane s previsokim razinama amiodarona i njegovih metabolita u tkivima.

Amiodaron se snažno veže za proteine, a prosječni poluživot u plazmi iznosi 50 dana (zabilježeni raspon je 20-100 dana). Iz toga slijedi da se mora omogućiti dovoljno vremena za postizanje nove ravnoteže raspodjele između prilagodbi doziranja. Kod bolesnika s potencijalno smrtonosnim

Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.

aritmijama, dugo poluvrijeme je dragocjena zaštita jer izostavljanje povremenih doza ne utječe značajno na ukupni terapijski učinak. Posebno je važno da se koristi minimalna djelotvorna doza te da se pacijent redovito nadzire kako bi se otkrile kliničke značajke prekomjernog doziranja amiodarona. Terapija se tada može prilagoditi u skladu s tim.

Smanjenje doze/ustezanje

Nuspojave polako nestaju kako se razina u tkivima smanjuje. Nakon ustezanja lijeka, zaostali amiodaron vezan za tkivo može zaštititi pacijenta do mjesec dana. Ipak, potrebno je razmotriti vjerojatnost ponovne pojave aritmije tokom tog razdoblja.

Pedijatrijska populacija

Neškodljivost i djelotvornost amiodarona kod djece nisu bile dokazane.

Trenutačno raspoloživi podaci opisani su u poglavljima 5.1 i 5.2 ali se ne može dati preporuka o doziranju.

Starije osobe

Kao i kod svih pacijenata, važno je da se primjenjuje minimalna djelotvorna doza. Iako nema dokaza da su zahtjevi za doziranjem različiti za ovu skupinu bolesnika, oni mogu biti osjetljiviji na bradikardiju i nedostatke u provođenju ukoliko se koristi previsoka doza. Posebnu pažnju treba posvetiti praćenju funkcije štitnjače (vidjeti odjeljak 4.3, 4.4, 4.8).

Način primjene

Oralna primjena.

4.3 Kontraindikacije

- sinusna bradikardija i sinoatrijski blok U bolesnika s teškim poremećajem provođenja (AV blok visokog stupnja, bifascikularni ili trifascikularni blok) ili s bolesću sinusnog čvora, amiodaron hlorid treba koristiti samo zajedno s pejsmejker;
- dokaz ili istorija disfunkcije štitnjače. Testovi funkcije štitnjače moraju se provesti u svih bolesnika prije terapije;
- preosjetljivost na lijekovitu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu i jod (jedna tableta od 200 mg sadržava približno 75 mg joda);
- Kombinacija amiodaron hlorida s lijekovima koji mogu izazvati torsades de pointes je kontraindiciran (vidjeti dio 4.5)
- trudnoća (osim u najhitnijim slučajevima, kad očekivani učinak opravdava rizik) (pogledajte poglavlje 4.6);
- dojenje (pogledajte poglavlje 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Amiodaron može izazvati ozbiljne nuspojave koje zahvaćaju oči, srce, pluća, jetru, štitnjaču, kožu i periferni nervni sistem (vidjeti dio 4.8). Budući da ove reakcije mogu biti odgođene, bolesnike na dugotrajnom liječenju potrebno je pažljivo nadzirati i redovito pregledavati. Budući da su nuspojave obično ovisne o dozi, treba dati minimalnu učinkovitu dozu održavanja. Prije hirurškog zahvata, anesteziologa treba obavijestiti da pacijent uzima amiodaron (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Srčani poremećaji (pogledajte poglavlje 4.8)

Previsoka doza može dovesti do teške bradikardije i poremećaja provođenja uz pojavu idioventrikularnog ritma, osobito kod starijih bolesnika ili tokom liječenja digitalisom. U tim okolnostima liječenje amiodaronom treba prekinuti. Ukoliko je potrebno, mogu se dati beta-adrenostimulansi ili glukagon. Zbog dugog poluvremena amiodarona, u slučaju teške i simptomatske bradikardije potrebno je razmotriti ugradnju srčanog elektrostimulatora.

Oralni amiodaron hlorid nije kontraindiciran u bolesnika s latentnim ili manifestnim zatajenjem srca, ali treba biti oprezan jer se povremeno postojeće zatajenje srca može pogoršati. U takvim slučajevima, amiodaron hlorid se može koristiti s drugim odgovarajućim terapijama.

Farmakološki učinak amiodarona može uzrokovati promjene u elektrokardiogramu: produljenje QT-intervalu (zbog produljenja repolarizacije) i pojava U-valova i deformirani T-valovi. Ove promjene nisu znak kardiotoksičnosti.

Kod starijih osoba puls se može izrazito usporiti.

Pojave li se sinoatrijski blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stepena ili bifascikularni blok grane, liječenje treba prekinuti.

Amiodaron ima nizak proaritmicki učinak. Prijavljen je nastanak novih aritmija te pogoršanje liječenih aritmija, ponekad smrtonosnih. Važno je, iako teško, razlikovati gubitak djelotvornosti lijeka od proaritmickog učinka, neovisno o povezanosti s pogoršanjem srčanog stanja. Proaritmicki učinak se općenito pojavljuje u kontekstu faktora koji produžuju QT-interval, kao što su interakcije lijekova i/ili poremećaji elektrolita (pogledajte poglavlja 4.5 i 4.8). Usprkos produženju QT-interval, amiodaron pokazuje malu torsadogenu aktivnost.

Prije početka uzimanja amiodarona preporučuje se napraviti EKG i izmjeriti kalij u serumu. Tokom liječenja preporučuje se praćenje EKG-a.

Amiodaron može povećati prag defibrilacije i/ili prag pejsinga u bolesnika s ugrađenim kardioverter defibrilatorom ili pacemakerom, što može nepovoljno uticati na učinkovitost uređaja. Preporučuju se redoviti testovi kako bi se osiguralo ispravno funkcioniranje uređaja nakon početka liječenja ili promjene doziranja.

Teška bradikardija i srčani blok (pogledajte poglavlje 4.5)

Životno opasni slučajevi bradikardije i srčanog bloka opaženi su kada se režimi doziranja koji sadrže sofosbuvir koriste u kombinaciji s amiodaronom.

Bradikardija se općenito javljala u roku od nekoliko sati do nekoliko dana, ali kasniji slučajevi uglavnom su primijećeni do 2 tjedna nakon početka liječenja HCV.

Amiodaron se smije primjenjivati kod bolesnika na režimu koji sadrži sofosbuvir samo ako se druga alternativna antiaritmicka liječenja ne podnose ili su kontraindicirani.

Ako se istovremena primjena amiodarona smatra nužnom, bolesnicima se preporučuje podvrgavanje srčanom nadzoru u stacionaru tokom prvih 48 sati istovremene primjene, nakon čega bi se svakodnevno ambulantno trebala provoditi kontrola pulsa ili kao samokontrola kroz najmanje prva 2 sedmice liječenja.

Zbog dugog poluvremena života amiodarona, praćenje rada srca, kao što je opisano gore, trebalo bi se provoditi i kod pacijenata koji su prekinuli primjenu amiodarona u posljednjih nekoliko mjeseci i koji će liječenje započeti režimom koji sadrži sofosbuvir.

Sve bolesnike koji primaju amiodaron u kombinaciji sa režimom koji sadrži sofosbuvir treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te im savjetovati da hitno potraže liječničku pomoć ako ih dožive.

Primarna disfunkcija grafta nakon transplantacije srca

U retrospektivnim ispitivanjima, primjena amiodarona kod primatelja transplantata prije transplantacije srca povezana je s povećanim rizikom od primarne disfunkcije presatka (PGD).

PGD je životno opasna komplikacija transplantacije srca koja se prikazuje kao lijeva, desna ili biventrikularna disfunkcija, koja se javlja u prva 24 sata nakon operacije transplantacije za koju ne postoji sekundarni uzrok koji se može identificirati (pogledajte odjeljak 4.8). Teški PGD može biti nepovratan.

Za bolesnike koji se nalaze na listi čekanja za transplantaciju srca, potrebno je razmotriti mogućnost primjene alternativnog antiaritmika i to što je moguće ranije prije transplantacije.

Endokrini poremećaji (pogledajte poglavlje 4.8)

Amiodaron može izazvati hipotireozu ili hipertireozu, osobito u bolesnika s osobnom anamnezom poremećaja štitnjače. Kliničko i biološko [uključujući ultrasjetljivi TSH (usTSH)] praćenje treba provesti prije terapije u svih bolesnika. Praćenje treba provoditi tijekom liječenja, u intervalima od šest mjeseci i nekoliko mjeseci nakon njegovog prekida. Ovo je osobito važno kod starijih osoba. U bolesnika čija anamneza ukazuje na povećan rizik od disfunkcije štitnjače preporučuje se redovita procjena. Razinu usTSH u serumu potrebno je izmjeriti kada se sumnja na disfunkciju štitnjače.

Amiodaron sadrži jod i stoga može uticati na unos radioaktivnog joda. Unatoč tomu, funkcionalni testovi štitnjače (slobodni T_3 , slobodni T_4 , usTSH) pokazuju pravo stanje. Amiodaron inhibira periferno pretvaranje levotiroksina (T_4) u trijodtironin (T_3) te može uzrokovati izolirane biohemijske promjene (povećanje u serumu slobodnog T_4 , a slobodni T_3 je malo snižen ili čak normalan) kod bolesnika bez kliničkih znakova poremećaja funkcije štitnjače.

Hipotireoza:

Na hipotireoidizam treba sumnjati ukoliko se pojave sljedeći klinički znakovi: povećanje tjelesne težine, nepodnošenje hladnoće, smanjena aktivnost, prekomjerna bradikardija. Dijagnozu potvrđuje povećanje usTSH u serumu i pojačani odgovor TSH na TRH. Razine T_3 i T_4 mogu biti niske. Normalna funkcija štitnjače se obično opaža 3 mjeseca nakon prekida liječenja. U okolnostima opasnim za život, liječenje amiodaronom može se nastaviti, u kombinaciji s levotiroksinom. Doza levotiroksina se određuje u skladu s razinama TSH.

Hipertireoidizam:

Hipertireoza se može pojaviti kako tokom liječenja amiodaronom, tako i nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja. Klinička obilježja, kao što su gubitak tjelesne težine, astenija, uznemirenost, ubrzanje srčanog ritma, pojava aritmije, angina, kongestivno srčano zatajenje trebaju zaokupiti pažnju ljekara. Dijagnozu podupiru sniženje razine usTSH u serumu, porast T_3 i smanjeni odgovor TSH na hormon koji oslobađa tireotropin. Također se može opaziti porast reverznog T_3 (rT_3). U slučaju hipertireoidizma, terapiju treba prekinuti. Do kliničkog oporavka obično dolazi nakon nekoliko mjeseci, iako su prijavljeni i teški slučajevi s ponekad fatalnim ishodom. Klinički oporavak prethodi normalizaciji testova funkcije štitne žlijezde.

U liječenju teške hiperaktivnosti štitnjače koriste se antitiroidni lijekovi, pri čemu su ponekad potrebne velike početne doze. Budući da ovakvo liječenje nije uvijek učinkovito, tokom nekoliko sedmica mogu biti istovremeno potrebne visoke doze kortikosteroida (npr. 1 mg/kg prednizolona)

Poremećaji oka (pogledajte poglavlje 4.8)

Ukoliko dođe do zamućenja ili smanjenja vida potrebno je odmah napraviti kompletan oftalmološki pregled, uključujući pregled očne pozadine. Pojava optičke neuropatije i/ili optičkog neuritisa zahtijeva prekid liječenja amiodaronom zbog moguće progresije sve do sljepoće (vidjeti sekciju 4.8). Ukoliko nema zamućenog ili oslabljenog vida, oftalmološki pregled se preporučuje jednom godišnje.

Hepato-bilijarni poremećaji (pogledajte poglavlje 4.8)

Amiodaron se može povezati s različitim učincima na jetru, uključujući cirozu, hepatitis, žuticu i zatajenje jetre. Zabilježeni su neki smrtni slučajevi, uglavnom nakon dugotrajne terapije, iako su se rijetko dogodili ubrzo nakon početka liječenja, osobito nakon intravenske primjene amiodaronklorida. Preporučljivo je pratiti funkciju jetre, osobito transaminaze prije liječenja i šest mjeseci nakon toga. Zbog toga je potrebno smanjiti dozu amiodarona ili prekinuti liječenje ako porast transaminaza premašuje normalni raspon za više od tri puta.

Na početku terapije može doći do povećanja serumskih transaminaza koje može biti izolirano (1,5 do 3 puta više od normale). Oni se mogu vratiti u normalu sa smanjenjem doze ili ponekad spontano.

Mogu se pojaviti izolirani slučajevi akutnih poremećaja jetre s povišenim serumskim transaminazama i/ili žuticom; u takvim slučajevima treba prekinuti liječenje.

Postoje izvješća o hroničnoj bolesti jetre. Promjena laboratorijskih testova koja može biti minimalna (transaminaze povišene 1,5 do 5 puta u odnosu na normalu) ili klinički znakovi (moguća hepatomegalija) tijekom liječenja duljeg od 6 mjeseci trebali bi upućivati na ovu dijagnozu. Stoga se savjetuje rutinsko praćenje testova jetrene funkcije. Abnormalni rezultati kliničkih i laboratorijskih testova obično se povlače nakon prestanka liječenja, ali zabilježeni su smrtni slučajevi.

Histološki nalazi mogu biti slični pseudoalkoholnom hepatitisu, ali mogu biti i različiti te uključivati i cirozu.

Iako u literaturi nema izvještaja o jačanju nepoželjnih učinaka alkohola na jetru, bolesnicima treba savjetovati umjeren unos alkohola dok uzimaju amiodaron.

Poremećaji nervnog sistema (pogledajte poglavlje 4.8)

Amiodaron može potaknuti perifernu senzomotornu neuropatiju i/ili miopatiju (vidjeti sekciju 4.8). Oba ova stanja mogu biti ozbiljna, međutim, do oporavka koji ponekad može biti nepotpun, obično dolazi unutar nekoliko mjeseci nakon prestanka uzimanja amiodarona.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji (pogledajte poglavlje 4.8)

Nastup dispneje i neproduktivnog kašlja mogu biti znakovi plućne toksičnosti amiodarona (hipersenzitivni pneumonitis, alveolarni/intersticijalni pneumonitis ili fibroza, pleuritis, obliterirajući bronhiolitis s organizirajućim pneumonitisom). Prisutni simptomi mogu uključivati dispneju (koja može biti teška i ne može se objasniti postojećim stanjem srca), neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Početak je obično spor ali može brzo napredovati. Iako je većina slučajeva prijavljena uz dugotrajno liječenje, mali broj ih se pojavio ubrzo nakon početka liječenja.

Prije početka liječenja bolesnike treba klinički pažljivo pregledati te napraviti snimku prsnog koša X-zrakama. Tokom liječenja, ako postoji sumnja na plućnu toksičnost, pretrage treba ponoviti uz uključeno testiranje plućne funkcije te, gdje je moguće, mjerenje faktora transfera.

Početne radiološke promjene može biti teško razlikovati od kongestije plućnih vena. Plućna toksičnost je obično reverzibilna nakon prekida terapije amiodaronom, uz ili bez terapije kortikosteroidima. Klinički simptomi se često povlače unutar nekoliko sedmica, uz sporije poboljšanje radiološkog nalaza i funkcije pluća. Usprkos prekidu liječenja amiodaronom, stanje nekih bolesnika se može pogoršati.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva (pogledajte poglavlje 4.8)

Budući da bolesnici koji uzimaju amiodaron mogu postati prekomjerno osjetljivi na sunčevu svjetlost, što može potrajati i nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja amiodaronom, potrebno ih je uputiti da

tokom liječenja izbjegavaju izlaganje suncu te primjenjuju zaštitne mjere. U većini slučajeva simptomi su ograničeni na trnce, pečenje i crvenilo kože izložene suncu, međutim, moguće su i jake fototoksične reakcije uz stvaranje mjehura.

Teške bulozne reakcije:

Za život opasna ili čak fatalna kožna reakcija Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) (pogledajte poglavlje 4.8). Liječenje amiodaronom treba smjestiti prekinuti ako su prisutni simptomi ili znakovi SJS-a ili TEN-a (npr. progresivni kožni osip često s mjehurima ili lezijama sluznice).

Interakcije lijekova (pogledajte poglavlje 4.5)

Ne preporučuje se istovremena primjena amiodarona i sljedećih lijekova: beta-blokatora, inhibitora kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem) koji usporavaju srčani ritam, stimulirajući laksativni lijekovi koji mogu uzrokovati hipokalijemiju.

Prijavljene su povećane razine flekainida u plazmi pri istodobnoj primjeni amiodarona. Dozu flekainida treba u skladu s tim smanjiti, a bolesnika pažljivo pratiti.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Lijek Amiokordin sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamske interakcije

Lijekovi koji induciraju *Torsade de Pointes* ili produljuju QT-interval

*Lijekovi koji induciraju *Torsade de Pointes**

Kombinirano liječenje sa sljedećim lijekovima koji produžavaju QT-interval je kontraindicirano (pogledajte poglavlje 4.3) zbog povećanog rizika od torsades de pointes, na primjer:

- antiaritmici klase I, npr. kinidin, prokainamid, dozipiramid,
- antiaritmici klase III, npr. sotalol, bretilium
- intravenozni eritromicin, ko-trimoksazol ili injekcije pentamidina
- neki antipsihotici, npr. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulprid i sertindol
- litij i triciklički antidepresivi, npr. doksepin, maprotilin, amitriptilin
- određeni antihistaminici, npr. terfenadin, astemizol, mizolastin
- antimalarici, npr. kinin, meflokin, klorokin, halofantrin
- moksifloksacin.

Lijekovi koji produžavaju QT-interval

Istovremena primjena amiodarona i lijekova za koje se zna da produžavaju QT-interval (kao što je klaritromicin) mora biti temeljena na pažljivoj procjeni potencijalnih rizika i koristi za svakog bolesnika jer se rizik od torsade de pointes može povećati (pogledajte poglavlje 4.4). Bolesnike treba pratiti zbog mogućeg produženja QT-interval.

Istovremenu primjenu amiodarona i fluorokinolina treba izbjegavati (istovremena primjena s mofloksacinom je kontraindicirana). Postoje rijetki izvještaji o produženju QT_c intervala uz ili bez torsades de pointes kod bolesnika koji su uzimali amiodaron s fluorokinolonima (pogledajte poglavlje 4.3).

Lijekovi koji usporavaju srčani ritam ili uzrokuju poremećaje automatizma ili provođenja

Kombinirana terapija sa sljedećim lijekovima se ne preporučuje:

- Beta-blokatori i inhibitori kalcijevih kanala koji usporavaju srčani ritam (diltiazem, verapamil); može doći do jačanja negativnih kronotropnih svojstava i učinaka koji usporuju provođenje.

Lijekovi koji induciraju hipokalijemiju

Kombinirana terapija sa sljedećim lijekovima se ne preporučuje:

- stimulirajući laksativi jer mogu povećati rizik od hipokalijemije i time povećati rizik od pojave torsade de pointes; treba upotrijebiti druge vrste laksativa.

Oprez je potreban kod kombinirane terapije sa sljedećim lijekovima koji također mogu uzrokovati hipokalijemiju i/ili hipomagnezemiju, npr. s diureticima, sistemskim kortikosteroidima, tetrakosaktidom, intravenoznim amfotericinom.

U slučaju hipokalijemije, potrebna je korektivna mjera i praćenje QT-intervalu. U slučaju torsade de pointes ne smiju se davati anaritmici; može se ugraditi srčani elektrostimulator te intravenozno dati magnezij.

Opšta anestezija

Kod bolesnika koji trebaju biti podvrgnuti opštoj anesteziji ili se liječe visokim dozama kisika, potreban je oprez.

Potencijalno teške komplikacije prijavljene su kod bolesnika koji primaju amiodaron i podvrgnuti su opštoj anesteziji: bradikardija koja ne reagira na atropin, hipotenzija, poremećaji provođenja, smanjeni srčani izbačaj.

Zabilježeno je nekoliko slučajeva sindroma respiratornog distresa kod odraslih, ponekad smrtonosnog najčešće neposredno nakon hirurškog zahvata. Oni mogu biti posljedica interakcije s visokom dozom kisika.

Učinak amiodarona na druge lijekove

Amiodaron i/ili njegov metabolit, dezetilamiodaron, inhibiraju CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i P-glikoprotein te mogu povećati izloženost njihovim supstratima.

Zbog dugog poluvremena amiodarona, interakcije se mogu opaziti i nekoliko mjeseci nakon prekida uzimanja amiodarona.

Supstrati P-gp

Amiodaron je P-gp inhibitor. Kod istovremene primjene s P-gp supstratima očekuje se povećanje na njihovu izloženost:

- *Digitalis*: davanje amiodaronhlorida pacijentu koji već prima digoksin će dovesti do povećanja koncentracije digoksina u plazmi i time ubrzati simptome i znakove povezane s visokim razinama digoksina. Klinički, preporučuje se EKG i biološko praćenje, te da se prepolovi doza digoksina. Moguć je i sinergistički učinak na otkucaje srca i atrioventrikularno provođenje.
- *Dabigatran*: potreban je oprez kada se amiodaron daje s dabigatranom zbog rizika od krvarenja. Može biti neophodno prilagoditi dozu dabigatrana kao što je to za njega označeno.

Supstrati CYP 2C9

Amiodaron povišuje plazmatske koncentracije oralnih antikoagulanasa (varfarin) i fenitoina inhibicijom CYP 2C9.

- *Warfarin*: dozu varfarina treba sukladno tome smanjiti. Češće praćenje protrombinskog vremena tokom i nakon liječenja amiodaronom je preporučeno.
- *Fenitoin*: dozu fenitoina treba smanjiti ako se pojave znakovi predoziranja (što rezultira neurološkim znakovima), a razine u plazmi se mogu mjeriti

Supstrati CYP P450 3A4

Kada se takvi lijekovi istovremeno primjenjuju s inhibitorom CYP 3A4 amiodaronom može doći do veće razine njihove plazmatske koncentracije, što može rezultirati njihovom većom mogućom toksičnošću:

- *Ciklosporin*: plazmatske razine ciklosporina mogu se povećati i do 2 puta kada se primjenjuju u kombinaciji. Smanjivanje doze ciklosporina može biti potrebno kako bi se koncentracija u plazmi zadržala unutar terapijskog raspona.
- *Statini*: rizik za mišićnu toksičnost (npr. rhabdomioliza) je povećan istovremenom primjenom amiodarona i statina koji se metaboliziraju pomoću CYP 3A4 kao što je simvastatin, atorvastatin i lovastatin. Preporučuje se primjena statina koji se ne metabolizira pomoću CYP3 A4 ako se daje s amiodaronom.
- *Drugi lijekovi metabolizirani pomoću citokroma P450 3A4*: primjeri za takve lijekove jesu lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin i kolhicin.

CYP 2D6 supstrati

- *Flekainid*: s obzirom da se flekainid uglavnom metabolizira pomoću CYP 2D6, inhibicijom ovog izoenzima, amiodaron može povećati koncentraciju flekainida. Doziranje flekainida je zato potrebno prilagoditi; savjetuje se smanjiti dozu flekainida za 50% i pomno pratiti bolesnika zbog nuspojava. U takvim se okolnostima snažno preporučuje praćenje razine flekainida u plazmi.

Učinci drugih lijekova na amiodaron

Inhibitori CYP3A4 i inhibitori CYP2C8 mogu smanjiti metabolizam amiodarona te povećati izloženost amiodaronu.

Preporučuje se izbjegavati inhibitore CYP3A4 tokom liječenja amiodaronom.

Sok grejpa inhibira citokrom P450 3A4 te može povećati koncentraciju amiodarona u plazmi. Tokom liječenja amiodaronom za oralnu primjenu potrebno je izbjegavati sok grejpa.

Interakcije ostalih lijekova s amiodaronom (pogledajte poglavlje 4.4)

Istovremena primjena amiodarona i sofosbuvira koja se nalazi u režimu doziranja, jer mogu uzrokovati ozbiljnu simptomatsku bradikardiju. Ukoliko se ne može izbjeći istovremena primjena, preporučuje se kontrola srca (pogledajte poglavlje 4.4).

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni amiodarona tokom trudnoće kod ljudi da bi se procijenila moguća toksičnost. Zbog njegova učinka na štitnu žlijezdu ploda, amiodaron je kontraindiciran tokom trudnoće, osim u iznimnim slučajevima.

Ukoliko se razmatra prekid liječenja amiodaronom prije planirane trudnoće, zbog dugog poluvremena amiodarona potrebno je odvagovati stvarni rizik od aritmija opasnih po život u odnosu na moguću opasnost za fetus.

Dojenje

Dojenje je za vrijeme liječenja amiodaronom kontraindicirano jer se u mlijeko izlučuje značajna količina amiodarona.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima može biti smanjena u bolesnika s kliničkim simptomima poremećaja oka izazvanih amiodaronom.

4.8 Nuspojave

Nuspojave koje se mogu javiti tokom liječenja amiodaronom, razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetke ($< 1/10.000$),
- nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava na pojedine organske sisteme:

	Veoma česte	Česte	Povremene	Veoma rijetke	Nepoznato
<i>Bolesti krvi i limfnog sistema</i>				Hemolitička anemija, aplastična anemija, trombocitopenija.*	Neutropenija, agranulocitoza
<i>Srčane bolesti</i>		Bradikardija, obično umjerena i ovisna o dozi.	Pojava ili pogoršanje aritmije nakon koje ponekad slijedi zastoj srca (pogledajte poglavlja 4.4 i 4.5), poremećaji provođenja (sinoatrijski	Izrazita bradikardija ili rjeđe sinusni zastoj kod bolesnika s nepravilnim radom sinusnog čvora i/ili kod starijih bolesnika.	Torsade de pointes (pogledajte poglavlje 4.4 i 4.5).

			blok, AV-blok različitih stupnjeva) (pogledajte poglavlje 4.4).		
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>					Primarna disfunkcija grafta nakon transplantacije srca (vidjeti odjeljak 4.4).
<i>Bolesti endokrinog sistema</i>		Hipotireoza, hipertireoza koja ponekad može uzrokovati smrt bolesnika.		Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH).	
<i>Očne bolesti</i>	Mikrodepoziti u rožnici**			Optička neuropatija/optički neuritis zbog čega bolesnik može oslijepiti (pogledajte poglavlje 4.4).	
<i>Bolesti probavnih organa</i>	Blagi probavni poremećaji (mučnina, povraćanje, poremećaji okusa), koji se obično pojavljuju tokom početnog liječenja i nestanu kad dozu smanjimo.	Zatvor.	Suha usta.		Pankreatitis/akutni pankreatitis.
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>					Granulom, uključujući granulom koštane srži.
<i>Bolesti jetre, žučnog mjehura i žučovoda (pogledajte poglavlje 4.4)</i>	Izolirano povećanje serumskih transaminaza, koje je obično umjereno (1,5 do 3 puta normalnog raspona), koji se javljaju na početku terapije. Može se vratiti u normalu sa	Akutno oštećenje jetrene funkcije s jako povećanom aktivnosti jetrenih enzima i/ili žuticom, uključujući zatajenje jetre, moguća je i smrt bolesnika.		Hronične jetrene bolesti (pseudoalkoholni hepatitis, ciroza) koje ponekad mogu prouzročiti smrt bolesnika.	

	smanjenjem doze ili čak spontano.				
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>					Angioneurotski edem (Quincke-ov edem), anafilaktički šok/anafilaktoi dna reakcija uključujući šok.
<i>Pretrage</i>				Povećanje serumske koncentracije kreatinina.	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>					Smanjeni apetit.
<i>Poremećaji mišićno- koštanog i vezivnog tkiva</i>					Sindrom nalik lupusu.
<i>Bolesti nervnog sistema</i>		Ekstrapiramidal ni tremor koji se obično povlači nakon smanjenja doze ili prekida liječenja, noćne more, poremećaji spavanja.	Periferna senzomotori čka neuropatija i/ili miopatija koja obično nestane nakon prestanaka liječenja (<i>pogledajte poglavlje 4.4</i>).	Cerebralna ataksija koja obično nestane nakon smanjivanja doze ili nakon prestanaka liječenja, benigno povećanje intrakranijalno g pritiska (moždani pseudotumor) glavobolja, vrtoglavica.	Parkinsonizam parozmija.
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Smanjenje libida			Stanje konfuzije/deliri, halucinacija.
Poremećaji reprodukcije i dojki				Epididimo- orhitis, impotencija.	
<i>Bolesti dišnih organa, prsnog koša i medijastinal nog prostora</i>		Toksično djelovanje na pluća (hipersenzitivni pneumonitis, alveolni/intersti jski pneumonitis ili fibroza, pleuritis, obliterantni bronhiolitis, organizirajuća pneumonija (BOOP) koji ponekad može uzrokovati smrt bolesnika		Bronhospazam kod bolesnika s teškim dišnim zatajivanjem te osobito kod bolesnika s astmom, operacije (vjerojatno interakcija s velikom koncentracijom kisika) (<i>pogledajte poglavlje 4.4 i 4.5</i>).	

		(pogledajte poglavlje 4.4).		Plućna hemoragija (bilo je izvješće o plućnom krvarenju, iako točna učestalost nije poznata).	
<i>Bolesti kože i potkožnog tkiva</i>	Fotosenzitivnost (pogledajte odjeljak 4.4).	Sivkasta ili plavkasta obojenost suncu izložene kože, osobito lica tokom dugotrajnog liječenja velikim dnevnim dozama, koja na kraju liječenja polako nestane. Ekcem.		Crvenilo tokom zračenja (radioterapija), kožni osip koji je obično nespecifičan, ekfolijativni dermatitis, alopecija.	Urticaria, teške kožne reakcije kao što su toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), bulozni dermatitis, reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS).
<i>Vaskularne bolesti</i>				Vaskulitis.	

* U bolesnika koji su uzimali amiodaron bilo je slučajnih nalaza granuloma koštane srži. Klinički značaj ovoga nije poznat.

**Mikrodepoziti u rožnici su ponajviše ograničeni na područje ispod zjenice te se obično mogu primijetiti samo pretragom pomoću procjepne svjetiljke. Oni mogu biti povezani s obojenim krugovima kod gledanja blještavog svjetla ili zamućenim pogledom. Sastoje se od naslaga kompleksnih lipida i reverzibilni su nakon prekida liječenja. Depoziti se u biti smatraju benignim i ne zahtijevaju prekid liječenja amiodaronom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Dostupno je malo informacija koje se odnose na predoziranje oralnim amiodaronom. Prijavljeno je nekoliko slučajeva sinusne bradikardije, srčanog bloka, napadaja ventrikularne tahikardije, torsades de pointes, zatajenja cirkulacije i oštećenja jetre.

U slučaju predoziranja liječenje treba biti simptomatsko, a kao dodatak općim suportivnim mjerama može se primijeniti lavaža želuca kako bi se smanjila apsorpcija.

Bolesnika treba nadzirati te se u slučaju bradikardije može dati beta-adrenostimulans ili glukagon. Mogući su i napadaji ventrikularne tahikardije koji spontano iščezavaju. Zbog farmakokinetičkih svojstava amiodarona, preporučuje se adekvatno i prolongirano praćenje bolesnika, osobito srčanog statusa.

Amiodaron kao niti njegovi metaboliti se ne mogu ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: antiaritmici skupine III, ATC šifra: C01BD01.

Kontrolirane studije s pedijatrijskim bolesnicima nisu proveli.

U objavljenim studijama su neškodljivost amiodarona ocijenili kod 1118 pedijatrijskih bolesnika s različitim poremećajima srčanog ritma. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima su upotrebljavali sljedeće doze:

peroralno

- početna doza: od 10 do 20 mg/kg/dan 7 do 10 dana (ili 500 mg/m²/dan izraženo na kvadratni metar).
- doza održavanja: potrebno je primijeniti najmanju djelotvornu dozu; s obzirom na odgovor pojedinca, može biti od 5 do 10 mg/kg/dan (ili 250 mg/m²/dan izraženo na kvadratni metar).

intravenozno

- početna doza: 5 mg/kg tjelesne mase, tokom 20 minuta do 2 sata.
- doza održavanja: od 10 do 15 mg/kg/dan, od nekoliko sati do više dana.

Peroralno liječenje početnom dozom može po potrebi početi istovremeno s intravenoznim liječenjem.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Amiodaron se snažno veže za proteine i poluvrijeme eliminacije u plazmi obično je reda veličine od 50 dana. Međutim, mogu postojati značajne varijacije među pacijentima; poluživot kraći od 20 dana i poluživot duži od 100 dana kod pojedinih bolesnika je prijavljen. Visoke doze amiodaron hidroklorida, na primjer 600 mg/dan, treba dati u početku kako bi se što je brže moguće postigla učinkovita razina u tkivu. Zbog dugog poluživota lijeka, obično je potrebna doza održavanja od samo 200 mg/dan ili manje. Mora se ostaviti dovoljno vremena da se postigne nova distribucijska ravnoteža između prilagodbi doze.

Dugi poluživot značajna je zaštita za pacijente s potencijalno smrtnim ishodom aritmije jer izostavljanje povremenih doza ne utječe značajno na zaštitu koju pruža amiodaron hidroklorid.

Nisu provedena kontrolirana pedijatrijska ispitivanja. U ograničenim objavljenim podacima dostupnih u pedijatrijskih bolesnika, nisu zabilježene razlike u usporedbi s odraslima.

Amiodaron se metabolizira uglavnom pomoću CYP3A4, a također i pomoću CYP2C8. Amiodaron i njegov metabolit dezetilamiodaron mogu in vitro inhibirati CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 i 2C8. Amiodaron i dezetilamiodaron također mogu inhibirati neke prijenosnike kao što su P-gp i organski kationski prijenosnik (OCT2) (Jedna studija pokazuje porast koncentracije kreatina (OCT2 supstrat) od 1,1%. Podaci ispitivanja in vivo opisuju interakcije amiodarona sa supstratima CYP3A4, CYP2D9, CYP2D6 i P-gp.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti na štakorima, amiodaron je izazvao povećanje folikularnih tumora štitnjače (adenoma i/ili karcinoma) kod oba spola pri klinički relevantnim izloženostima. Budući da su nalazi mutagenosti bili negativni, predlaže se epigeni, a ne genotoksični mehanizam za ovu vrstu indukcije tumora. Kod miša nisu uočeni karcinomi, ali je uočena folikularna hiperplazija štitnjače ovisna o dozi. Ovi učinci na štitnjaču u štakora i miševa najvjerojatnije su posljedica učinaka amiodarona na sintezu i/ili oslobađanje hormona štitnjače. Relevantnost ovih nalaza za čovjeka je mala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

laktoza monohidrat
kukuruzni škrob
povidon
bezvodni koloidni silicij dioksid
magnezij stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne mjere za čuvanje

Čuvajte na temperaturi do 25 °C.

Čuvajte u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od svjetla.

6.5 Vrsta ambalaže i sadržaj

Blister (Al-folija, PVC-folija): 60 tableta (6 blistera po 10 tableta), u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-1691/22 od 06.09.2023. godine

Datum revizije teksta:

06.09.2023. godine

**Odobreno
ALMBIH
6.9.2023.**