

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Amiodaronklorid Belupo 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg amiodaronklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 50 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Amiodaronklorid Belupo 200 mg tablete su bijele, okrugle tablete s urezom na jednoj strani, promjera oko 9,5 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sprječavanje ponavljanja:

- po život opasne ventrikularne tahikardije; liječenje treba započeti u bolnici pod strogim nadzorom
- dokazane, simptomatske, teške ventrikularne aritmije
- dokazane supraventrikularne tahikardije, kad je utvrđena potreba za takvim liječenjem, te u slučajevima kad uporaba drugih lijekova nije učinkovita, odnosno kad je kontraindicirana
- ventrikularne fibrilacije.

Liječenje supraventrikularne tahikardije, usporavanje ili smanjivanje atrijske fibrilacije ili undulacije.

Amiodaron se može dati bolesnicima s bolešću koronarnih arterija i/ili oslabljenom funkcijom lijeve klijetke (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna doza

Obično se uzimaju 3 tablete na dan, tijekom 8 do 10 dana. U nekim je slučajevima početna doza bila veća (4 do 5 tableta dnevno), ali je to uvijek trajalo kratko vrijeme i odvijalo se uz elektrokardiografsko praćenje.

Doza održavanja

Bolesniku treba dati najmanju djelotvornu dozu. Ona se razlikuje od bolesnika do bolesnika i može se kretati u rasponu od ½ tablete dnevno (1 tableta svaki drugi dan) do 2 tablete dnevno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost amiodarona u djece nije utvrđena. Stoga se primjena u djece ne preporučuje. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1. i 5.2.

Način primjene

Kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Uzimanje ovog lijeka kontraindicirano je u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar amiodaron, jod ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- sinusna bradikardija i sinus-atrijski blok u bolesnika kojima nije ugrađen elektrostimulator
- bolest sinusnog čvora u bolesnika kojima nije ugrađen elektrostimulator (opasnost od sinusnog zastoja)
- teški poremećaji atrioventrikularnog provođenja u bolesnika kojima nije ugrađen elektrostimulator
- kombinirano liječenje lijekovima koji mogu prouzročiti *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.5.)
- disfunkcija štitnjače
- trudnoća - osim u izuzetnim okolnostima (vidjeti dio 4.6.)
- dojenje (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Srčani poremećaji

Prije početka liječenja mora se provesti EKG pregled i određivanje razine kalija u serumu. Hipokalijemiju je potrebno korigirati prije početka uzimanja amiodarona.

Preporučuje se redovito kontrolirati EKG tijekom liječenja.

Amiodaron utječe na promjenu elektrokardiograma. Ta promjena izazvana amiodaronom sastoji se od produljenja QT-intervalu što je povezano s produljenom repolarizacijom, a mogu nastati i U-valovi. To nije znak toksičnosti nego terapijskog učinka.

Usporavanje rada srca može biti naglašeno u starijih bolesnika.

Nastup atrioventrikularnog bloka drugog ili trećeg stupnja, sinusno-atrijskog bloka ili bifascikularnog bloka tijekom liječenja uvjetuje prekid liječenja. U slučaju atrioventrikularnog bloka prvoga stupnja potreban je povećani nadzor.

Zabilježena je pojava novih aritmija ili pogoršanje postojećih i liječenih aritmija, ponekad sa smrtnim ishodom.

Aritmogeni učinak amiodarona je slab, i prijavljen je rjeđe nego za druge antiaritmike, a obično se pojavljuje u kombinacijama s nekim lijekovima ili zbog poremećaja ravnoteže elektrolita (vidjeti dio 4.5.).

Posebno, u kontekstu kronične primjene antiaritmika, zabilježeni su slučajevi povećanja praga defibrilacije i/ili praga „aktivacije“ implantiranog srčanog defibrilatora ili elektrostimulatora, što može utjecati na njihovu učinkovitost. Stoga je potrebno višekratno potvrditi funkcioniranje uređaja (provjeriti razinu praga) prije i tijekom primjene amiodarona te nakon svake promjene doze.

Teška bradikardija i srčani blok (vidjeti dio 4.5.)

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka koji mogu biti opasni po život uočeni su kada su se režimi koji sadrže sofobuvir koristili u kombinaciji s amiodaronom.

Bradikardija se uglavnom pojavljivala unutar nekoliko sati do nekoliko dana, no slučajevi s duljim vremenom do nastupa bradikardije opaženi su i u razdoblju do uglavnom 2 tjedna nakon početka liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV).

Amiodaron se smije primjenjivati samo u bolesnika koji primaju sofosbuvir u slučajevima kada se drugi alternativni antiaritmici ne podnose ili su kontraindicirani.

Ako se istodobna primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje se kardiološki nadzor i hospitalizacija tijekom prvih 48 sati istodobne primjene, nakon čega je tijekom najmanje prva 2 tjedna liječenja potrebno svakodnevno ambulantno praćenje ili samopraćenje srčane frekvencije.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, kardiološki nadzor opisan u tekstu iznad treba također provesti u bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započet će terapiju s režimima koji sadrže sofosbuvir.

Sve bolesnike koji primaju amiodaron u kombinaciji s režimima koji sadrže sofosbuvir treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te im treba savjetovati da hitno potraže liječnički savjet ako osjete iste.

Endokrini poremećaji

Amiodaron može uzrokovati hipotireozu ili hipertireozu, osobito u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju poremećaje funkcije štitnjače. Stoga se prije liječenja u svih bolesnika preporučuje klinički pregled i provjera TSH_{US}, zatim redovito tijekom liječenja, te nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja, kao i u slučaju kliničke sumnje na poremećaj funkcije štitnjače.

Amiodaron sadrži jod te stoga može utjecati na rezultate određenih pretraga štitnjače (vezanje radioaktivnog joda, PBI). Uprkos tome, ispitivanja funkcije štitnjače se mogu provesti (T₃, T₄, TSH_{US}). Amiodaron inhibira perifernu pretvorbu tiroksina (T₄) u trijodtironin (T₃) i može uzrokovati izolirane biokemijske promjene (povišenje slobodnog serumskog T₄, uz blago sniženje ili normalnu razinu slobodnog serumskog T₃ u klinički eutiroidnih bolesnika. Ukoliko nema kliničkih ili daljnjih bioloških dokaza (TSH_{US}) bolesti štitnjače, u takvim slučajevima nema potrebe za prekidanjem liječenja.

Hipotireoza

Na hipotireozu je potrebno posumnjati ukoliko se jave sljedeći klinički znakovi: povećanje tjelesne težine, nepodnošenje hladnoće, smanjena aktivnost, pojačana bradikardija. Dijagnoza je podržana povećanjem serumskog TSH_{US} i prenatlaženim TSH odgovorom na TRH. Razina T₃ i T₄ može biti niska. S prekidom liječenja funkcija štitnjače se postupno vraća u normalu, obično za jedan do tri mjeseca. U po život opasnim situacijama, liječenje amiodaronom se može nastaviti u kombinaciji s levotiroksinom. Doza levotiroksina prilagođava se prema razini TSH.

Hipertireoza

Tijekom liječenja ili do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja amiodaronom može doći do nastanka hipertireoze. Klinički pokazatelji kao što su gubitak tjelesne težine, astenija, nemir, povećanje otkucaja srca, pojave aritmije, angine pektoris i kongestivnog zatajenja srca moraju upozoriti liječnika. Dijagnozu podržava očito smanjenje razine serumskog TSH_{US}. U takvim slučajevima mora se prekinuti liječenje amiodaronom.

Klinički oporavak se obično događa unutar nekoliko mjeseci i prethodi normalizaciji testova funkcije štitnjače. Teški slučajevi, s kliničkom slikom tireotoksikoze i ponekad smrtonosni, zahtijevaju hitno medicinsko liječenje. Liječenje je potrebno prilagoditi svakom pojedinom slučaju: antitiroidni lijekovi (koji možda neće biti uvijek učinkoviti), liječenje kortikosteroidima, beta blokatori.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Pojava dispneje ili suhoga kašlja, samostalno ili združenih s pogoršanjem općeg stanja, ukazuje na mogućnost pulmonalne toksičnosti poput intersticijskog pneumonitisa te zahtijeva rentgenski pregled. Vrlo rijetki slučajevi intersticijskog pneumonitisa zabilježeni su s intravenskom primjenom amiodarona. Liječenje amiodaronom potrebno je ponovno procijeniti jer se intersticijski pneumonitis općenito povlači nakon ranog prekida uzimanja amiodarona te je potrebno razmotriti primjenu kortikosteroidnog liječenja. Opaženi su vrlo rijetki slučajevi teških respiratornih komplikacija, ponekad sa smrtnim ishodom, obično u periodu odmah nakon operacije (akutni respiratorni distress sindrom odraslih); utjecaj na to može imati moguća interakcija s visokom koncentracijom kisika (vidjeti dio 4.5.).

Poremećaji jetre i žuči

Preporučuje se redovita kontrola jetrene funkcije (transaminaza) na početku liječenja, zatim redovito tijekom liječenja amiodaronom.

Mogu se javiti akutni poremećaji jetre (uključujući tešku hepatocelularnu insuficijenciju ili zatajenje jetre, koje ponekad može biti smrtonosno) i kronični poremećaji jetre, nakon oralne i intravenske primjene te unutar prvih 24 sata nakon iv. primjene amiodarona. Stoga je potrebno smanjiti dozu ili prekinuti primjenu amiodarona ako povećanje transaminaza prijeđe trostruku vrijednost u odnosu na normalan raspon.

Klinički i biološki znakovi kroničnih poremećaja jetre zbog oralne primjene amiodarona mogu biti blagi (hepatomegalija, povećanje transaminaza do pet puta u odnosu na normalan raspon) i reverzibilni nakon prekida liječenja, no zabilježeni su i smrtni slučajevi.

Teške kožne reakcije

Zabilježene su po život opasne ili čak smrtonosne kožne reakcije Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (vidjeti dio 4.8.). Ako se pojave simptomi ili znakovi SJS i TEN (npr. progresivni kožni osip često s mjehurićima ili lezijama sluznice), liječenje s amiodaronom mora se prekinuti odmah.

Neuromuskularni poremećaji

Amiodaron može uzrokovati senzorne, motorne ili miješane periferne neuropatije i/ili miopatije (vidjeti dio 4.8.). Oporavak obično nastaje nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja amiodaronom, ali ponekad može biti nepotpun.

Anestezija

Prije kirurškoga zahvata, anesteziologa je potrebno obavijestiti da bolesnik uzima amiodaron (vidjeti dio iznad *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja* i dio 4.5.).

Poremećaji oka

U slučaju zamućenja vida ili oslabljenog vida nužno je odmah obaviti kompletni oftalmološki pregled, uključujući fundus oka. Potrebno je prekinuti liječenje amiodaronom u slučaju pojave optičke neuropatije i/ili optičkog neuritisa uzrokovanih amiodaronom, zbog mogućeg rizika od progresije poremećaja prema sljepoći.

Fotoosjetljivost

Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju izlaganje suncu i da koriste zaštitna sredstva protiv djelovanja sunčevih zraka.

Interakcije s lijekovima (vidjeti dio 4.5.)

Ne preporučuje se istodobna primjena amiodarona sa sljedećim lijekovima: beta blokatori, inhibitori kalcijevih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (verapamil, diltiazem), stimulirajući laksativi koji mogu uzrokovati hipokalijemiju.

Pedijatrijska populacija (vidjeti dio 4.2., 5.1. i 5.2.)

Sigurnost i djelotvornost amiodarona u djece nije utvrđena.

Stoga se primjena u djece ne preporučuje.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji mogu produljiti QT interval i inducirati *torsades de pointes*:

Kombinirano liječenje sa sljedećim lijekovima koji produljuju QT interval je kontraindicirano zbog povećanog rizika od *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.3.):

- antiaritmici skupine Ia, npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid
- antiaritmici skupine III, npr. sotalol, bretilij
- drugi ne-antiaritmijski lijekovi kao što su vinkamin, neki antipsihotici (klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulprid i sertindol), cisaprid, eritromicin iv., kotrimoksazol ili pentamidin primijenjen parenteralno, jer postoji povećan rizik od potencijalno smrtonosnih *torsades de pointes*
- litij i triciklički antidepressivi, npr. doksepin, maprotilin, amitriptilin
- neki antihistaminici, npr. terfenadin, astemizol, mizolastin
- antimalarici, npr. kinin, meflokin, klorokin, halofantrin
- moksifloksacin.

Lijekovi koji produlju QT interval

Istodobna primjena amiodarona s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval mora biti temeljena na pažljivoj procjeni potencijalnih rizika i koristi liječenja za svakog bolesnika zbog mogućeg povećanja rizika za nastanak *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.4.). Potrebno je praćenje produljenja QT intervala u bolesnika.

Fluorokinoloni

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu amiodarona s fluorokinolonima (istodobna primjena s moksifloksacinom je kontraindicirana).

Lijekovi koji usporavaju rad srca i uzrokuju poremećaje automatizma ili provođenja

Ne preporučuje se kombinirano liječenje sa sljedećim lijekovima:

beta blokatori i određeni inhibitori kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil); može se javiti pojačanje negativnih kronotropnih svojstava i učinaka usporavanja provođenja.

Lijekovi koji mogu inducirati hipokalijemiju

Ne preporučuje se kombinirano liječenje sa sljedećim lijekovima:

stimulirajući laksativi, koji mogu uzrokovati hipokalijemiju te tako povećati rizik od *torsades de pointes*; potrebno je koristiti druge tipove laksativa.

Povećani oprez potreban je pri kombiniranom liječenju sa sljedećim lijekovima koji, također, mogu uzrokovati hipokalijemiju i/ili hipomagnezijemiju, npr. diuretici koji uzrokuju hipokalijemiju (primijenjeni sami ili u kombinaciji), sistemski kortikosteroidi, tetrakozaktid, amfotericin B primijenjen intravenski.

Neophodno je spriječiti nastanak hipokalijemije (i korigirati hipokalijemiju) te pratiti QT interval. U slučaju *torsades de pointes* ne smiju se davati antiaritmici; potrebno je uvesti ventrikularnu stimulaciju te se može davati magnezij intravenski.

Opća anestezija

Oprez se savjetuje u bolesnika koji se podvrgavaju općoj anesteziji, ili primaju visoke doze liječenja kisikom.

Potencijalno teške komplikacije zabilježene su u bolesnika koji uzimaju amiodaron, a podvrgavaju se općoj anesteziji: bradikardija koja ne reagira na atropin, hipotenzija, smetnje provođenja, smanjenje minutnog volumena srca.

Opaženi su vrlo rijetki slučajevi akutnog respiratornog distres sindroma odraslih, ponekad smrtonosni, najčešće odmah nakon operacije. Na to može utjecati moguća interakcija s visokom koncentracijom kisika.

Učinak amiodarona na druge lijekove

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

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, interakcije se mogu opaziti po nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja amiodaronom.

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću P-gp

Amiodaron je P-gp inhibitor, te istodobnom primjenom povećava izloženost P-gp supstratima.

Digoksin

Primjena amiodarona bolesnicima koji su na digoksinu može dovesti do povećanja koncentracije digoksina u plazmi, te na taj način ubrzati pojavu simptoma i znakova povezanih s visokim razinama digoksina. Preporučuje se klinički, EKG i biološki nadzor, a dozu digoksina potrebno je prilagoditi. Također je moguć sinergistički učinak na srčanu frekvenciju i atrioventrikularno provođenje.

Dabigatran

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni amiodarona i dabigatrana zbog povećanog rizika od krvarenja. Može biti potrebno prilagoditi dozu dabigatrana prema navedenom u sažetku opisa svojstava lijeka.

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP 2C9

Amiodaron uzrokuje povećanje koncentracije CYP 2C9 supstrata kao što je varfarin i fenitoin u plazmi inhibicijom CYP 2C9.

Varfarin

Kombinirano liječenje s amiodaronom može pojačati učinak varfarina i povećati rizik od krvarenja. Nužna je češća kontrola protrombinskog vremena i INR-a, te prilagodba doze oralnog antikoagulansa, tijekom i nakon prestanka liječenja amiodaronom.

Fenitoin

Istodobna primjena amiodarona i fenitoina može dovesti do predoziranja fenitoinom, rezultirajući neurološkim znakovima. Potrebno je kliničko praćenje. U slučaju pojave znakova predoziranja potrebno je smanjiti dozu fenitoina i mjeriti razinu u plazmi.

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP 2D6

Flekainid

S obzirom da se flekainid uglavnom metabolizira pomoću CYP 2D6, inhibicijom tog izoenzima amiodaron može povećati razinu flekainida u plazmi. Potrebno je prilagoditi dozu flekainida, te pratiti razine flekainida u plazmi.

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću citokroma P450 3A4

Kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s amiodaronom, inhibitorom CYP 3A4, to može rezultirati većom razinom njihovih koncentracija u plazmi, što može dovesti do mogućeg povećanja njihove toksičnosti:

- Ciklosporin: pri primjeni u kombinaciji razina ciklosporina u plazmi može se dvostruko povećati. Smanjenje doze ciklosporina može biti potrebno da bi se koncentracija u plazmi održala unutar terapijskog raspona.
- Statini: rizik od mišićne toksičnosti (npr. rabdomioliza) je povećan s istodobnom primjenom amiodarona i statina koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4, kao što su simvastatin, atorvastatin i lovastatin. Preporučuje se koristiti statine koji se ne metaboliziraju pomoću CYP3A4 kada se primjenjuju u kombinaciji s amiodaronom.
- Ostali lijekovi koji se metaboliziraju pomoću citokroma P450 3A4: primjeri takvih lijekova su lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin i kolhicin.

Učinak drugih lijekova na amiodaron

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

Preporučuje se izbjegavati inhibitore CYP3A4 (npr. sok od grejpa i određene lijekove) tijekom liječenja amiodaronom.

Ostale interakcije s amiodaronom (vidjeti dio 4.4.)

Istodobna primjena amiodarona s režimima koji sadrže sofosbuvir može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije.

Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporuča se praćenje srčanog ritma (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zbog učinka na štitnu žlijezdu fetusa, amiodaron je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim u izuzetnim okolnostima kad je korist od liječenja veća od rizika.

Dojenje

Amiodaron se izlučuje u majčino mlijeko u značajnoj količini, te je dojenje kontraindicirano prilikom primjene amiodarona.

Plodnost

Nema dovoljno kliničkih podataka o utjecaju amiodarona na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8. Nuspojave

Nuspojave se prema učestalosti svrstavaju u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: hemolitička anemija, aplastična anemija, trombocitopenija.

Nepoznato: neutropenija, agranulocitoza.

Srčani poremećaji

Često: bradikardija, obično umjerena i ovisna o dozi.

Manje često: nastanak ili pogoršanje aritmije, ponekad praćeno srčanim arestom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.), poremećaji provođenja (sinoatrijski blok, AV-blok različitog stupnja) (vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: izrazita bradikardija i sinusni arest prijavljeni su u nekim slučajevima (u bolesnika sa disfunkcijom sinusnog čvora i/ili u starijih bolesnika).

Nepoznato: *torsade de pointes* (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Endokrini poremećaji

Često: hipotireoza, hipertireoza (ponekad smrtonosna) (vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH).

Poremećaji oka

Vrlo često: mikrodepoziti u rožnici, obično ograničeni na područje zjenice. Mogu biti praćeni opažanjem obojenog i blistavog svjetla ili zamagljenim vidom. Mikrodepoziti u rožnici građeni su od kompleksnih masnih naslaga i reverzibilni su nakon prestanka liječenja. Mikrodepoziti se smatraju benignima i stoga ne zahtijevaju prekid liječenja amiodaronom.

Vrlo rijetko: optička neuropatija/optički neuritis uz moguću progresiju do sljepoće (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: benigne probavne smetnje (mučnina, povraćanje, poremećaji okusa) obično se javljaju pri uvođenju lijeka, a nestaju kada se doza smanji.

Često: konstipacija.

Manje često: suha usta.

Nepoznato: pankreatitis (akutni).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato: granulomi, uključujući granulome koštane srži.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često: izolirano povećanje serumskih transaminaza, obično umjereno (1,5 do 3 puta u odnosu na normalne vrijednosti) na početku liječenja. Mogu se vratiti na normalu kad se smanji doza ili čak spontano (vidjeti dio 4.4.).

Često: akutni jetreni poremećaji s povišenim vrijednostima transaminaza u serumu i/ili žuticom, uključujući zatajenje jetre, katkad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: kronična bolest jetre (pseudoalkoholni hepatitis, ciroza), ponekad smrtonosna (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: angioneurotski edem (Quinckeov edem), anafilaktička reakcija, anafilaktički šok.

Pretrage

Vrlo rijetko: povećan serumski kreatinin.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: smanjen tek.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: sindrom sličan lupusu.

Poremećaji živčanog sustava

Često: tremor ili drugi ekstrapiramidalni simptomi, poremećaji spavanja uključujući i noćne more.

Manje često: senzorni, motorni ili miješani oblici perifernih neuropatija i/ili miopatija (obično reverzibilni nakon prestanka liječenja, vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: cerebelarna ataksija, benigna intrakranijalna hipertenzija, glavobolje.

Nepoznato: parkinsonizam, parosmija.

Psihijatrijski poremećaji

Često: smanjeni libido

Nepoznato: delirij (uključujući konfuziju), halucinacije.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko: epididimitis, impotencija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: plućna toksičnost (alveolarni/intersticijski pneumonitis ili fibroza, pleuritis, obliterantni bronhiolitis s organiziranom pneumonijom (BOOP), koji su ponekad imali smrtni ishod) (vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: bronhospazam u bolesnika s teškim respiratornim zatajenjem (posebno kod astmatičara), akutni respiratorni distress sindrom odraslih, ponekad sa smrtnim ishodom, najčešće odmah nakon kirurškoga zahvata (zbog moguće interakcije s visokom koncentracijom kisika, vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Nepoznato: plućno krvarenje.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: fotoosjetljivost (vidjeti dio 4.4.).

Često: plavkasta ili sivkasta pigmentacija kože, koja se pojavljuje tijekom dugotrajnog liječenja velikim dnevnim dozama te polako nestaje nakon prestanka liječenja, ekcem.

Vrlo rijetko: eritem tijekom radioterapije, kožni osipi (koji su obično nespecifični), ekfolijativni dermatitis, alopecija.

Nepoznato: urtikarija, teške kožne reakcije poput toksične epidermalne nekrolize (TEN), Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), buloznog dermatitisa, reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS, eng. *Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms*).

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: vaskulitis.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#).**

4.9. Predoziranje

Malo je podataka o akutnom predoziranju s velikim dozama amiodarona. Prijavljeno je nekoliko slučajeva sinusne bradikardije, srčanog bloka, ventrikularne tahikardije, posebno *torsades de pointes*, cirkulacijskog zatajenja i oštećenja jetre.

Liječenje je simptomatsko. Posebice se preporučuje, nadzor rada srca tijekom duljeg razdoblja.

Amiodaron i njegovi metaboliti dijalizom se ne mogu odstraniti iz organizma

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na srce, antiaritmici skupine III, ATK oznaka: C01BD01

Antiaritmijska svojstva

- produljenje faze 3. akcijskog potencijala u mišićnom vlaknu miokarda, prvenstveno zbog smanjenja protoka kroz kalijeve kanale (skupina III po Vaughan-Williamsovoj klasifikaciji)
- smanjen automatizam sinusnog čvora uzrokuje bradikardiju; taj učinak atropin ne antagonizira
- nekompetitivna inhibicija alfa-adrenergičkih i beta-adrenergičkih receptora
- usporenje sinus-atrijskog, atrijskog i nodalnog provođenja, koje je izrazitije kod velike frekvencije srca
- nema promjena u ventrikularnom provođenju
- produljenje refraktorne faze i smanjenje podražljivosti srčanog mišića na razini pretkljetke, čvora i kljetke
- usporenje provođenja i produljenje refraktornih faza u akcesornim atrioventrikularnim putovima.

Ostala svojstva

- smanjenje potrošnje kisika zbog umjerenog smanjenja perifernog otpora i frekvencije srca
- povećanje koronarnog protoka zbog neposrednog utjecaja na glatke mišićne stanice arterija miokarda i održavanje minutnog volumena srca zbog smanjenja tlaka i perifernog otpora te izostanka bilo kakvog negativnog inotropnog djelovanja.

Provedena je meta-analiza trinaest kontroliranih, randomiziranih, prospektivnih ispitivanja, u koje je bilo uključeno 6553 bolesnika s nedavnim infarktom miokarda (78%) ili kroničnim zatajivanjem srca (22%).

Bolesnici su prosječno praćeni od 0,4 do 2,5 godine. Dnevna doza održavanja prosječno je iznosila između 200 mg i 400 mg.

Ta je meta-analiza pokazala da se s uzimanjem amiodarona značajno smanjuje ukupna smrtnost (13%) ($CI_{95\%}$ 0,78 – 0,99; $p=0,030$) te smrtnost povezana sa srčanim ritmom (29%) ($CI_{95\%}$ 0,59 – 0,85; $p=0,0003$).

Ti se rezultati moraju, međutim, interpretirati s oprezom, uzimajući u obzir heterogenost uključenih studija (heterogenost se pretežito odnosi na populaciju, duljinu praćenja, metodologiju i rezultate ispitivanja).

Postotak bolesnika koji su prestali uzimati lijek bio je veći u skupini koja je primala amiodaron (41%) nego u skupini koja je primala placebo (27%).

U 7% bolesnika koji su primali amiodaron razvila se hipotireoza, dok je to bio slučaj samo u 1% bolesnika koji su primali placebo. Hipertireoza je bila dijagnosticirana u 1,4% bolesnika koji su primali amiodaron te u 0,5% bolesnika u placebo skupini.

Intersticijska pneumopatija razvila se u 1,6% bolesnika koji su primali amiodaron te u 0,5% bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena kontrolirana pedijatrijska ispitivanja. U objavljenim ispitivanjima sigurnost primjene amiodarona ocijenjena je na 1118 pedijatrijskih bolesnika s različitim aritmijama.

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima korištene su sljedeće doze:

Oralno:

- udarna doza: 10 do 20 mg/kg/dnevno tijekom 7 do 10 dana (ili 500 mg/m²/dnevno izraženo po kvadratnom metru površine tijela)
- doza održavanja: potrebno je upotrijebiti najmanju učinkovitu dozu; ovisno o individualnom odgovoru bolesnika doza može biti u rasponu od 5 do 10 mg/kg/dnevno (ili 250 mg/m²/dnevno izraženo po kvadratnom metru površine tijela).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Amiodaron je lijek sporoga prolaza i visokoga afiniteta prema tkivima.

Njegova biodostupnost nakon oralne primjene varira i kreće se između 30% i 80% (srednja je vrijednost približno 50%). Koncentracija u plazmi nakon jedne doze najviša je nakon 3 do 7 h. Terapijski učinak postiže se prosječno nakon jednog tjedna uzimanja (raspon od nekoliko dana do dva tjedna).

Amiodaron ima dugi poluvijek izlučivanja s velikim razlikama među pojedinim bolesnicima (od 20 do 100 dana). Prvih dana liječenja lijek se nakuplja u skoro svim tkivima, ponajprije u masnom tkivu. Izlučivanje počinje nakon nekoliko dana. Koncentracija u plazmi postane stabilna nakon jednog ili više mjeseci, ovisno o bolesniku.

Zbog opisanih svojstava lijeka početne doze moraju biti veće. Na taj način vrijednosti u tkivima ubrzo postanu dovoljno velike i terapijski učinkovite.

Dio joda odvaja se od lijeka i može se naći u urinu u obliku jodida. Procjenjuje se da se u nevezanom obliku tijekom 24 sata oslobodi 6 mg joda iz dnevne doze od 200 mg amiodarona. Ostatak lijeka, pa tako i najveći dio joda, izlučuje se stolicom nakon prolaska kroz jetru.

Zanemarivo izlučivanje mokraćnim putem znači da se lijek u uobičajenim dozama može davati bolesnicima s narušenom funkcijom bubrega.

Amiodaron se izlučuje nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Treba stoga voditi računa o preostalom djelovanju, koje traje još deset dana do jedan mjesec.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena kontrolirana pedijatrijska ispitivanja. U ograničenim objavljenim podacima dostupnim za pedijatrijske bolesnike, nije bilo zabilježenih razlika u usporedbi s odraslim bolesnicima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, amiodaron je uzrokovao povećanje broja folikularnih tumora štitne žlijezde (adenoma i/ili karcinoma) u oba spola pri klinički relevantnoj izloženosti lijeku. Budući da su rezultati mutagenosti bili negativni, umjesto genotoksičnog mehanizma djelovanja, predložen je epigenetski mehanizam nastanka tumora ovakvog tipa. U miševa, karcinomi nisu opaženi, ali je opažena o dozi ovisna folikularna hiperplazija štitnjače. Navedeni učinci na štitnjaču u štakora i miševa najvjerojatnije su posljedica učinka amiodarona na sintezu i / ili otpuštanje hormona štitnjače. Smatra se da je značaj ovih podataka za ljude mali.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob
laktoza hidrat
povidon
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
škrob, prethodno geliran.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 (4x15) tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Broj odobrenja: HR-H-523546332

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studeni 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21.02.2022.