

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amiodaronklorid hameln 20 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 20 mg amiodaronklorida što odgovara 18,9 mg amiodarona.

Jedna bočica s 50 ml otopine sadrži 1000 mg amiodaronklorida, što odgovara 946,54 mg amiodarona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, blijedo zeleno-žuta otopina bez vidljivih čestica.

pH 2,8 – 3,6

osmolalnost 270 – 310 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Amiodaronklorid indiciran je za liječenje ozbiljnih srčanih aritmija u odraslih, u slučajevima kada ostale terapije nisu učinkovite ili su kontraindicirane:

- atrijske aritmije, uključujući paroksizmalnu fibrilaciju ili undulaciju atrija
- AV nodalne aritmije i AV kružne tahikardije, npr. kao manifestacija Wolff-Parkinson-Whiteovog sindroma
- po život opasne ventrikularne aritmije, uključujući perzistentne ili neperzistentne ventrikularne tahikardije ili epizode ventrikularne fibrilacije.

Amiodaronklorid hameln može se upotrijebiti kada je potrebno brzo terapijski reagirati ili kada nije moguća peroralna primjena.

Amiodaronklorid može se upotrijebiti prije kardioverzije istosmjernom strujom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i pratiti samo pod bolničkim ili stručnim liječničkim nadzorom kada postoji oprema za praćenje rada srca, defibrilaciju i elektrostimulaciju srca.

Amiodaronklorid hameln trebaju upotrebljavati zdravstveni radnici koji imaju iskustva u liječenju ozbiljnih srčanih aritmija i koji su dobro upoznati s rizicima i prednostima uporabe amiodarona intravenskim putem.

Prema potrebi, kod svih bolesnika treba ispitati funkciju štitne žlijezde prije davanja terapije.

Tijekom terapije potrebna je zaštita kože od sunčeve svjetlosti, jer pacijenti koji primaju amiodaron mogu biti pretjerano osjetljivi na sunčevu svjetlost i do nekoliko mjeseci nakon prekida terapije.

Doziranje

Odrasli

Uvođenje infuzije

Primijeniti 5 mg po kg tjelesne težine tijekom razdoblja od 20 minuta do 2 sata (vidi Tablicu 1) i ponoviti 2-3 puta do 1200 mg (približno 15 mg/kg tjelesne težine) tijekom 24 sata, a brzinu infuzije treba prilagoditi na temelju kliničkog odgovora (vidjeti dio 4.4).

Tablica 1. Preporučene početne doze amiodaronklorida u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine i odgovarajuće brzine infuzije

Tjelesna težina pacijenta (kg)	Doza amiodaron HCl (mg)	Volumen (ml) 20 mg/ml otopine za infuziju	Brzina infuzije preko 20 minuta (ml/min)	Brzina infuzije preko 2 sata (ml/h)
50	250	12,50	0,625	6,25
55	275	13,75	0,688	6,875
60	300	15,00	0,750	7,5
65	325	16,25	0,813	8,125
70	350	17,50	0,875	8,75
75	375	18,75	0,938	9,375
80	400	20	1	10
85	425	21,25	1,063	10,625
90	450	22,5	1,125	11,25
95	475	23,75	1,188	11,875
100	500	25	1,25	12,5

Učinak se javlja unutar nekoliko minuta i postepeno se smanjuje, stoga mora slijediti infuzija održavanja.

Infuzija održavanja

Primijeniti 10–20 mg po kg tjelesne težine svaka 24 sata (u prosjeku 600-800 mg/24 h do maksimalno 1200 mg/24 h tijekom nekoliko dana (vidjeti Tablicu 2)

Tablica 2 Preporučene doze održavanja amiodaronklorida

Doza amiodaron HCl (mg)	Volumen (ml) 20 mg/ml otopine za infuziju	Brzina infuzije tijekom 24 sata (ml/h)
600	30	1.25 [= 0,02ml/ min]
800	40	1.67 [= 0,03ml/ min]
1200	60	2.50 [= 0,04ml/ min]

Prijelaz s intravenske na peroralnu terapiju

Amiodaronklorid hameln se obično daje samo za započinjanje terapije, ne duže od jednog tjedna. Čim se dobije odgovarajući odgovor, potrebno je istovremeno započeti peroralnu terapiju pri uobičajenoj udarnoj dozi (npr. 200 mg tri puta dnevno). Primjenu amiodaronklorida treba zatim postupno prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost amiodarona u novorođenčadi, djece i adolescenata. Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 i 5.2.

Starije osobe

Kao i kod svih bolesnika, važno je da se upotrijebi najmanja učinkovita doza. Iako nema dokaza o potrebi drukčijeg doziranja za ovu skupinu bolesnika, oni mogu biti podložniji bradikardiji i

poremećajima provodljivosti ako se primijeni previsoka doza. Posebnu pozornost treba obratiti na praćenje funkcije štitne žlijezde (vidjeti dio 4.3, 4.4 i 4.8).

Oštećenje jetre i bubrega

Iako tijekom kroničnog liječenja oralnom primjenom amiodarona nije definirano prilagođavanje doze za bolesnike s abnormalnostima bubrega ili jetre, razborito je pažljivo praćenje starijih bolesnika, npr. u jedinici intenzivnog liječenja.

Metode primjene

Samo intravenska infuzija

Amiodaronklorid hameln se smije davati samo u obliku nerazrijeđene intravenske infuzije pomoću kontroliranog uređaja za infuziju (npr. pokretač šprice / pumpa za špricu) koji može precizno i dosljedno isporučiti određeni volumen lijeka uz strogo kontroliranu brzinu infuzije.

Amiodaronklorid hameln se ne smije razrijediti prije uporabe; isporučuje se spreman za uporabu. Nenamjerno razrjeđivanje Amiodaronklorida hameln može dovesti do nedovoljnog doziranja pacijenata i smanjenog terapijskog odgovora.

Amiodaronklorid hameln ne smije se davati kao izravna IV (bolus) injekcija.

Intravenska koncentracija amiodarona veća od 2 mg/ml, kao što Amiodaronklorid hameln sadrži 20 mg/ml, povezana je s iritacijom perifernih vena/flebitisom. Amiodaronklorid hameln se mora davati centralnim venskim kateterom, posebno ako je potrebna ponovljena ili kontinuirana infuzija (vidjeti dio 4.4.)

Amiodaronklorid hameln se ne smije miješati s drugim lijekovima (vidjeti dio 6.2) i nije kompatibilan s 0,9% otopinom natrijeva klorida za infuziju.

U situaciji kada je hitno potrebna istodobna primjena drugih lijekova kroz centralni venski kateter, treba pažljivo razmotriti kompatibilnost primijenjenih lijekova i vrstu uređaja za vaskularni pristup.

Tijekom infuzije održavanja, lijek treba zaštititi od svjetlosti.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Ozbiljno respiratorno zatajenje, cirkulatorni kolaps ili teška arterijska hipotenzija;
- Dokaz ili anamneza disfunkcije štitne žlijezde (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
- Sinusna bradikardija, sinus-atrijski srčani blok i sindrom poremećaja sinus-atrijskog čvora u bolesnika bez elektrostimulatora srca. Kod bolesnika s teškim poremećajima provodljivosti (AV blok visokog stupnja, bifascikularni ili trifascikularni blok) ili bolesti sinusnog čvora, amiodaron se može upotrebljavati samo u specijaliziranim jedinicama zajedno s elektrostimulatorom srca.
- Istodobna upotreba lijekova koji mogu izazvati aritmije tipa torsade de pointes (vidjeti dio 4.5).
- Alergija na jod (jedna bočica sadrži približno 372 mg joda)
- Trudnoća i dojenje. Upotreba je dopuštena samo u posebnim okolnostima opasnim po život kako je navedeno u dijelovima 4.1, 4.4 i 4.6.
- Kardiopulmonalna reanimacija ventrikularne fibrilacije/ventrikularne tahikardije bez pulsa otporne na defibrilaciju jer Amiodaronklorid hameln nije namijenjen izravnoj (bolus) IV injekciji.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primarna graft disfunkcija (PGD) nakon transplantacije srca

U retrospektivnim studijama, primjena amiodarona kod primatelja transplantata prije transplantacije srca bila je povezana s povećanim PDG rizikom.

PDG je komplikacija nakon transplantacije srca opasna po život, predstavlja disfunkcija lijevog, desnog ili biventrikularnog sustava koja se javlja u prva 24 sata od operacije transplantacije za koju ne postoji sekundarni uzrok koji se može identificirati (vidjeti dio 4.8). Teški PDG može biti nepovratan.

Za pacijente koji su na listi čekanja za transplantaciju srca, treba razmotriti mogućnost upotrebe alternativnog antiaritmika što prije transplantacije.

Amiodaronklorid hameln 20 sadrži polisorbata 80 (vidjeti dio 2)

Polisorbati mogu uzrokovati hipotenziju i promjene srčane frekvencije (potencijalna kardiotoksičnost). Rizik od teške hipotenzije može se smanjiti usporavanjem infuzije. Elektrofiziološke studije polisorbata *in vitro* pokazuju srčanu depresiju pod pasa i inhibiciju hERG struja. Potencijal *torsade de pointes* kod ljudi nije poznat.

Rijetko, polisorbati mogu izazvati ozbiljne alergijske reakcije, uključujući simptome poput dispneje, otekline i vrtoglavicu (vidjeti dio 4.8).

Prijavljeni su slučajevi hepatotoksičnosti (naglo povišenje jetrenih enzima) povezani s izloženošću polisorbata nakon IV primjene amiodarona, stoga kumulativne dnevne doze polisorbata 80 ne smiju prelaziti 35 mg/kg (što odgovara 17,5 mg amiodaronklorida/kg ili 0,875 ml otopine za infuziju/kg) u odraslih i djece. Međutim, treba uzeti u obzir da i sam amiodaron može uzrokovati hepatotoksičnost.

Primjena

Amiodaronklorid smije se upotrebljavati samo u jedinicama posebne njege pod neprestanim nadzorom (EKG i krvni tlak) gdje postoji oprema za elektrostimulaciju srca i defibrilaciju.

Cirkulatorni kolaps može se ubrzati prebrzom primjenom ili predoziranjem.

Intravenske koncentracije amiodarona veće od 2 mg/ml, kao što Amiodaronklorid hameln koji sadrži 20 mg/ml, povezane su s iritacijom perifernih vena/flebitisom.

Amiodaronklorid hameln se mora davati centralnim venskim kateterom.

Praćenje

Treba pratiti srčanu funkciju (EKG), a prije početka liječenja provjeriti razinu serumskog kalija, provesti testove funkcije jetre, štitnjače, pluća i RTG snimku prsnog koša. Tijekom liječenja u redovitim intervalima treba provjeravati jetrene enzime.

Treba pažljivo pratiti znakove ekstrapilazacije (slijedeći lokalne smjernice) sustava za centralni venski pristup i okolnog područja, tijekom i nakon infuzije.

Produljena fototoksičnost

Zbog moguće fototoksične reakcije, potrebno je izbjegavati izlaganje sunčevoj svjetlosti tijekom i nakon prekida terapije amiodaronom; ovo se također odnosi na UV zračenje i solarije. Ako se to ne može izbjeći, nepokrivene dijelove kože, posebno lice, treba zaštititi topikalnim pripravcima s visokim zaštitnim faktorom. Zaštita od sunca je potrebna nekoliko mjeseci nakon prestanka uzimanja Amiodaronklorida hameln, zbog velike raspodjele i dugog poluvremena života amiodarona u tijelu.

Srčani poremećaji:

Potreban je oprez i hemodinamsko praćenje kod bolesnika s hipotenzijom i dekompenziranom kardiomiopatijom te teškim zatajenjem srca (također vidjeti dio 4.3).

Amiodaron ima nizak proaritmijski učinak. Prijavljen je početak novih aritmija ili pogoršanje liječenih aritmija, ponekad sa smrtonosnim ishodom. Važno je, ali teško razlikovati nedostatak djelotvornosti lijeka od proaritmijskog učinka, bez obzira na to je li to povezano s pogoršanjem stanja srca ili nije. Proaritmijski učinci općenito se javljaju u kontekstu faktora produljenja QT-intervalu kao što je interakcija lijekova i/ili poremećaji elektrolita (vidjeti dio 4.5 i 4.8). Usprkos produljenju QT-intervalu, amiodaron pokazuje nisku torsadogenu aktivnost.

Previsoka doza može izazvati tešku bradikardiju i poremećaje provodljivosti s pojavom idioventrikularnog ritma, posebno kod starijih bolesnika ili tijekom terapije srčanim glikozidima. U tim okolnostima, liječenje amiodaronkloridom potrebno je prekinuti. Ako je potrebno, mogu se dati beta-adrenostimulansi ili glukagon. Zbog dugog poluvijeka amiodarona, ako je bradikardija teška i simptomatska, u obzir treba uzeti ugradnju elektrostimulatora srca.

Farmakološko djelovanje amiodarona potiče promjene na EKG-u: produljenje QT-intervalu (povezano je produljenom repolarizacijom) s mogućim razvojem U-valova i deformiranih T-valova; te promjene ne odražavaju toksičnost. Pretjerano produljenje QT intervalu može povećati rizik od *torsade de pointes* aritmije, stoga bolesnike s već postojećim produljenjem QT intervalu treba pažljivo pratiti.

Teška bradikardija i srčani zastoј

Primijećeni je po život opasni slučajevi bradikardije i srčanog zastoja kada se terapija koja sadrži sofosbuvir koristi u kombinaciji s amiodaronom.

Bradikardija se općenito javlja u roku od nekoliko sati do nekoliko dana, a kasniji slučajevi su uglavnom primijećeni do 2 tjedna nakon početka liječenja virusa hepatitisa C (HCV).

Amiodaron se smije primjenjivati u bolesnika na terapiji koja sadrži sofosbuvir samo kada se drugi antiaritmijski tretmani ne podnose ili su kontraindicirani.

Ako se istodobna primjena amiodarona smatra nužnom, preporuča se bolesnike podvrgnuti nadzoru srca tijekom prvih 48 sati istovremene primjene, a nakon toga bi se svakodnevno tijekom najmanje prva dva tjedna liječenja trebao provoditi nadzor u ambulanti ili samokontrolom pulsa.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, praćenje srca kao što je gore navedeno, trebalo bi provoditi i kod bolesnika koji su prekinuli primjenu amiodarona u posljednjih nekoliko mjeseci i koji će započeti s terapijom koja sadrži sofosbuvir.

Sve bolesnike koji primaju amiodaron u kombinaciji s terapijom koja sadrži sofosbuvir treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog zastoja, te ima savjetovati da hitno zatraže liječničku pomoć ukoliko osjete neki od simptoma.

Opća anestezija:

Prije operacije, anesteziologa treba obavijestiti da pacijent prima amiodaron. Preporučuje se oprez kod bolesnika koji se podvrgavaju općoj anesteziji ili primaju terapiju s visokim dozama kisika. Prijavljene su potencijalno teške komplikacije u bolesnika koji uzimaju amiodaron i podvrgnuti su općoj anesteziji: bradikardija koja ne reagira na atropin, hipotenzija, poremećaji provodljivosti, smanjeni minutni volumen srca (vidjeti dio 4.5).

Endokrini poremećaji (vidjeti dio 4.8):

Zbog rizika od nastanka poremećaja štitne žlijezde (hiper- ili hipo- tireoza) tijekom liječenja sa Amiodaronklorid hameln, prije davanja terapije potrebno je ispitati funkciju štitne žlijezde.

Preglede treba ponavljati u redovitim intervalima, tijekom terapije i do godinu dana nakon prekida terapije, a bolesnike treba pregledavati zbog kliničkih znakova hiper- ili hipotireoze.

Amiodaron može izazvati hipertireozu, posebno u bolesnika s osobnom anamnezom poremećaja štitne žlijezde ili bolesnika koji uzimaju ili su uzimali amiodaron oralno. Sljedeći, obično blagi simptomi koji bi trebali upozoriti liječnika su: gubitak na težini, tahikardija, tremor, uznemirenost, pojačano znojenje i nepodnošenje vrućine, ponavljanje aritmije ili angine pektoris, srčani zastoj.

Treba izmjeriti razinu vrlo osjetljivog tiroid-stimulirajućeg hormona (usTSH) u serumu kada se sumnja na poremećaj funkcije štitne žlijezde. Prema potrebi, kod svih bolesnika treba ispitati funkciju štitne žlijezde prije davanja terapije.

Klinička dijagnoza hipertireoze potvrđena je značajnim smanjenjem usTSH i povišenim razinama T_3 i T_4 . Ako se otkrije hipertireoza, primjenu Amiodaronklorid hameln 20 mg/ml treba prekinuti. Poboljšanje se javlja u roku od nekoliko mjeseci nakon prekida terapije i praćeno je normalizacijom testova funkcije štitne žlijezde. U teškim slučajevima (ponekad smrtonosnim) mora se započeti individualno hitno liječenje tireostatskim lijekovima, beta-blokatorima i/ili kortikosteroidima.

Sljedeći simptomi mogu biti znakovi hipotireoze: povećanje tjelesne težine, osjetljivost na hladnoću, umor, značajna bradikardija iznad učinka koji se očekuje s Amiodaronklorid hameln 20 mg/ml. Klinička dijagnoza hipotireoze potvrđena je značajnim povećanjem usTSH i smanjenom razinom T_4 . Eutireoza se obično javlja u roku od 1-3 mjeseca nakon prekida liječenja. Ako se otkrije hipotireoza, dozu amiodarona treba smanjiti ako je moguće i/ili zamijeniti sa levotiroksinom. U nekim slučajevima, može biti potreban prekid uzimanja Amiodaronklorid hameln.

Amiodaron sadrži jod i stoga može utjecati na aktivni unos radioaktivnog joda. Međutim, ispitivanja funkcije štitne žlijezde (slobodni- T_3 , slobodni- T_4 , usTSH) se moraju znati tumačiti. Amiodaron blokira perifernu konverziju tiroksina (T_4) u trijodtironin (T_3) i može izazvati izolirane biokemijske promjene (povećanje slobodnog- T_4 u serumu, a slobodni- T_3 je neznatno smanjen ili čak normalan) u klinički eutiroidnih bolesnika. Nema razloga da se u takvim slučajevima prekine liječenje amiodaronom ako nema kliničkih ili daljnjih bioloških (usTSH) dokaza bolesti štitne žlijezde.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (vidjeti dio 4.8):

Kod primjene Amiodaronklorid hameln 20 mg/ml postoji rizik od razvoja teških upalnih bolesti pluća (hipersenzitivni pneumonitis, alveolarni ili intersticijski pneumonitis). Pojava dispneje ili neproduktivnog kašlja mogu biti znakovi ovih plućnih promjena. Uz to se mogu javiti gubitak kilograma, vrućica i slabost.

Stoga, treba učiniti rendgensko snimanje prsnog koša i testiranje plućne funkcije prije započinjanja terapije. Tijekom daljnjeg liječenja, preglede treba ponavljati u intervalima od oko 3-6 mjeseci.

Ove preglede treba provesti i ako se pojave poteškoće s disanjem (simptom moguće toksičnosti pluća). U bolesnika s teškim plućnim bolestima treba češće provjeravati funkciju pluća, jer imaju lošiju prognozu ako se pojave toksični učinci na pluća.

Kod intravenske primjene amiodarona prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi intersticijskog pneumonitisa. Kada se sumnja na dijagnozu, treba izvršiti rendgensko snimanje prsnog koša. Terapiju amiodaronom treba ponovno procijeniti budući da je intersticijski pneumonitis općenito reverzibilan nakon ranog prekida primjene amiodarona, a u obzir treba uzeti terapiju kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8). Klinički simptomi često se povlače unutar nekoliko tjedana nakon čega slijedi sporije radiološko poboljšanje i poboljšanje funkcije pluća. Kod nekih bolesnika može doći do pogoršanja bez obzira na prekid primjene amiodaronklorida. Prijavljeni su slučajevi toksičnosti za pluća sa smrtnim ishodom.

Vrlo rijetki slučajevi teških respiratornih komplikacija, ponekad sa smrtnim ishodom, opaženi su obično u razdoblju neposredno nakon operacije (sindrom akutnog respiratornog distresa kod odraslih); moguća interakcija s visokom koncentracijom kisika može na to utjecati (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Poremećaji jetre i žuči (vidjeti dio 4.8)

Rijetki slučajevi hepatocelularne nekroze koja dovodi do smrtnog ishoda povezani su s intravenskim infuzijama amiodarona pri koncentracijama većim i brzinom infuzije mnogo bržom od preporučene (vidjeti dio 4.8). Stoga bolesnike koji primaju intravenski amiodaron treba pažljivo nadzirati kako bi se utvrdilo postojanje progresivnog oštećenja jetre. U takvim slučajevima treba smanjiti brzinu primjene ili prekinuti terapiju amiodaronkloridom. Neophodno je pomno praćenje funkcije jetre (transaminaza) čim se počne primjena amiodarona i u redovitim intervalima tijekom liječenja. Na početku liječenja može se javiti blagi do umjereni porast transaminaza (1,5 do 3 puta) koji je često prolaznog karaktera i spontano se povlači nakon smanjenja doze.

Akutno oštećenje jetre (uključujući tešku hepatocelularnu insuficijenciju ili zatajenje jetre, ponekad sa smrtnim ishodom) i kronični poremećaji jetre mogu se javiti kod oralne primjene i unutar 24 sata nakon intravenske primjene. Zbog toga treba smanjiti dozu amiodarona ili prekinuti liječenje ako transaminaze narastu 3 puta iznad normalnih vrijednosti.

Klinički i biološki znakovi kroničnih poremećaja jetre uz oralnu primjenu amiodarona mogu biti minimalni (hepatomegalija, porast transaminaza do 5 puta od normalne vrijednosti) i reverzibilni nakon prestanka liječenja. Međutim, opisani su slučajevi sa smrtnim ishodom.

Intravenska izloženost polisorbitu 80, koji se koristi kao pomoćna tvar, također može uzrokovati naglo povećanje jetrenih enzima i hepatotoksičnost (vidjeti dio 2).

Teške bulozne reakcije

Zabilježene su kožne reakcije opasne po život ili čak sa smrtonosnim ishodom poput Stevens-Johnson sindroma (SJS), toksične epidermalne nekrolize (TEN) (vidjeti dio 4.8). Liječenje amiodaronom treba odmah prekinuti ako su prisutni simptomi ili znakovi SJS, TEN (npr. progresivni osip na koži često s mjehurićima ili lezijama sluznice).

Neuromuskularne bolesti (vidjeti dio 4.8)

Amiodaron može uzrokovati perifernu neuropatiju i/ili miopatiju koja obično nestane nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja, ali u rijetkim slučajevima možda ne nestane potpuno.

Poremećaji vida (vidjeti dio 4.8)

Tijekom liječenja amiodaronom preporučuju se redoviti oftalmološki pregledi, uključujući fundoskopiju i pregled biomikroskopom). Ako se pojavi zamućeni ili smanjeni vid, treba odmah izvršiti cjeloviti oftalmološki pregled, uključujući fundoskopiju. Pojava optičke neuropatije i/ili optičkog neuritisa zahtjeva prekid terapije amiodaronom zbog potencijalnog napredovanja do sljepoće.

Interakcije s lijekovima (vidjeti dio 4.5):

Ne preporučuje se istodobna upotreba amiodarona sa sljedećim lijekovima: beta blokatori, inhibitori kalcijevih kanala za snižavanje srčane frekvencije (verapamil, diltiazem), stimulirajući laksativi koji mogu izazvati hipokalijemiju.

U slučaju hipokalijemije, potrebno je poduzeti korektivne radnje i pratiti QT-interval. U slučaju torsade de pointes ne smiju se davati antiaritmici; može se uspostaviti elektrostimulacija i može se primjenjivati magnezij intravenski.

Uz primjenu zajedno s amiodaronom, prijavljene su povećane razine flekainida u plazmi. Dozu flekainida treba smanjiti u skladu s tim, a bolesnika treba pomno nadzirati.

Amiodaron je inhibitor citokrom P450 enzima CYP3A4. Stoga se statini koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. simvastatin, atorvastatin, lovastatin) ne smiju koristiti istovremeno s amiodaronom.

Primijećeni su slučajevi ozbiljne, po život opasne bradikardije i srčanog zastoja kada se amiodaron koristi u kombinaciji sofosbuvira sa drugim direktno djelujućim antivirusnim lijekovima (DAA) virusa hepatitisa C, poput daklatasavira, simeprevira ili ledipasvira. Stoga se ne preporuča istovremena primjena ovih lijekova s amiodaronom.

Ako se istodobna primjena s amiodaronom ne može izbjeći, preporuča se pažljivo praćenje bolesnika prilikom primjene sofosbuvira u kombinaciji s drugim DAA. Bolesnike za koje je utvrđeno da imaju visok rizik od bradiaritmije potrebno je kontinuirano klinički pratiti najmanje 48 sati nakon početka istodobne primjene sofosbuvira.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, također je potrebno provesti i odgovarajuće praćenje bolesnika koji su prekinuli primjenu amiodarona u posljednjih nekoliko mjeseci i koji će započeti liječenje samo sa sofosbuvikom ili u kombinaciji sa drugim DAA.

Bolesnike koji primaju lijekove protiv hepatitisa C s amiodaronom, sa ili bez drugih lijekova koji snižuju brzinu otkucaja srca, treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog zastoja i savjetovati im da hitno zatraže liječničku pomoć ukoliko ih dožive.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji induciraju „Torsade de Pointes“ aritmije

Kontraindicirana je kombinirana terapija sa sljedećim lijekovima koji produljuju QT-interval (vidjeti dio 4.3) zbog povećanog rizika od torsade de pointes, na primjer:

- Antiaritmici skupine Ia npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid;
- Antiaritmici skupine III, npr. sotatol, bretilij;
- intravenski eritromicin, kotrimoksazol ili injekcija pentamidina;
- MAO inhibitori, npr. moklobemid
- neki antipsihotici, npr. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulprid, sulpirid i sertindol;
- litij i triciklički antidepresivi, npr. doksepin, maprotilin, amitriptilin;
- neki antihistaminici, npr. terfenadin, astemizol, mizolastin;
- antimalarici, npr. kinin, meflokin, klorokin, halofantrin;
- moksifloksacin.
- cisaprid

Lijekovi koji produljuju QT interval

Istodobna primjena amiodarona i lijekova koji produljuju QT interval mora se temeljiti na pažljivoj procjeni mogućeg rizika i koristi za svakog pacijenta, jer se rizik od *torsade de pointes* može povećati. Bolesnike treba nadzirati radi produljenja QT intervala.

Fluorokinoloni

Rijetko su prijavljeni slučajevi produljenja QTc-interval, sa ili bez torsade de pointes, u bolesnika koji su uzimali amiodaron s fluorokinolonima. Potrebno je izbjegavati istodobnu upotrebu amiodarona s fluorokinolonima (istodobna upotreba s moksifloksacinom je kontraindicirana, vidjeti gore).

Lijekovi koji usporavaju srčanu frekvenciju, izazivajući poremećaje automatizma ili provodljivosti

Kombinirana terapija sa sljedećim lijekovima nije preporučena:

- Beta blokatori i neki inhibitori kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil); može doći do potencijacije negativnih kronotropnih svojstava i učinka usporavanja provodljivosti.
- Stimulirajući laksativi koji mogu izazvati hipokalijemiju čime se povećava rizik za „torsade de pointes“; potrebno je upotrebljavati ostale vrste laksativa.

Kombiniranu terapiju sa sljedećim lijekovima koja također može izazvati hipokalijemiju i/ili hipomagnezijemiju treba uzeti u obzir s oprezom:

- diuretici,
- sistemski kortikosteroidi,
- tetrakozaktid,
- intravenska primjena amfotericina B.

Opća anestezija

Potencijalno teške komplikacije kao što su bradikardija koja ne reagira na atropin, hipotenzija, poremećaji provodljivosti, smanjeni minutni volumen srca prijavljene su kod bolesnika koji su uzimali amiodaron i koji su podvrgnuti općoj anesteziji (vidjeti dio 4.4).

Obično u razdoblju neposredno nakon operacije, opaženi su vrlo rijetki slučajevi teških respiratornih komplikacija (sindrom akutnog respiratornog distresa kod odraslih), ponekad sa smrtnim ishodom. Na to može utjecati moguća interakcija s visokom koncentracijom kisika (vidjeti dio 4.4).

Učinci amiodaronklorida na ostale lijekove

Amiodaron i/ili njegov metabolit, desetilamiodaron, inhibiraju CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i P-glikoprotein te mogu povećati izloženosti njihovim supstratima. Zbog dugog poluvijeka amiodarona, interakcije se mogu opaziti i nekoliko mjeseci nakon prekida primjene amiodarona.

PgP supstrati

Amiodaron je P-gp inhibitor. Očekuje se da će zajednička primjena s P-gp supstratima rezultirati povećanjem izloženosti njima.

Digoksin

Primjena amiodaronklorida bolesniku koji već prima digoksin povećat će koncentraciju digoksina u plazmi čime će se precipitirati simptomi i znaci povezani s visokim razinama digoksina; može doći do poremećaja automatizma (pretjerana bradikardija), sinergističnog učinka na srčanu frekvenciju i atrioventrikularnu provodljivost se može pojaviti. Preporučuje se klinički, EKG i biološki nadzor radi praćenja znakova toksičnosti srčanog glikozida, a dozu digoksina potrebno je prepoloviti.

Dabigatran

Potreban je oprez kada se amiodaron primjenjuje zajedno s dabigatranom zbog opasnosti od krvarenja. Može biti potrebno prilagoditi doziranje dabigatrana kako je navedeno u njegovoj uputi.

Supstrati CYP2C9

Amiodaron povećava koncentraciju supstrata CYP 2C9 u plazmi, kao što su oralni antikoagulansi (varfarin) i fenitoin, tako da inhibira citokrom P450 2C9.

Varfarin

Dozu varfarina treba smanjiti u skladu s tim. Preporučuje se češća provjera protrombinskog vremena i tijekom i nakon liječenja amiodaronom.

Fenitoin

Potrebno je smanjiti doziranje fenitoina ako se pojave znaci predoziranja (npr. oštećen vid, tremor, vrtoglavica) i mogu se mjeriti razine u plazmi.

Supstrati CYP2D6

Flekainid

S obzirom na to da se flekainid uglavnom metabolizira preko CYP 2D6, inhibiranjem ovog izoenzima, amiodaron može povećati razine flekainida u plazmi. Preporučuje se smanjiti dozu flekainida za 50 % i pažljivo pratiti bolesnika kako bi se utvrdilo je li došlo do štetnih učinaka. U takvim se slučajevima snažno preporučuje praćenje razina flekainida u plazmi.

Supstrati CYP P450 3A4

Kada se lijekovi primjenjuju zajedno s amiodaronom, inhibitorom CYP 3A4, to može rezultirati većom razinom njihovih koncentracija u plazmi, što može izazvati moguće povećanje njihove toksičnosti:

- Ciklosporin: razine ciklosporina u plazmi mogu se povećati i dvostruko kada se upotrebljava u kombinaciji. Može biti potrebno smanjiti dozu ciklosporina kako bi se koncentracija u plazmi održala unutar terapijskog raspona.
- Statini: opasnost od mišićne toksičnosti povećana je s istodobnom primjenom amiodarona sa statinima koje metabolizira CYP 3A4, kao što su simvastatin, atrovastatin i lovastatin. Preporučuje se upotreba statina kojeg ne metabolizira CYP 3A4 kada se primjenjuje s amiodaronom.
- Ostali lijekovi koje metabolizira citokrom P450 3A4: primjeri takvih lijekova su lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin i kolhicin.

Interakcije sa supstratima drugih izoenzima CYP 450

In vitro istraživanja pokazala su da amiodaron isto tako ima potencijal inhibiranja CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6 putem svog osnovnog metabolita. Kada se zajedno primjenjuje, očekuje se da bi amiodaron povećao koncentraciju lijekova u plazmi čiji metabolizam ovisi o CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6.

Učinci drugih lijekova na amiodaronklorid

Inhibitori CYP3A4 i inhibitori CYP2C8 mogu imati potencijal inhibiranja metabolizma amiodarona i povećanja izloženosti amiodaronu. Preporučuje se izbjegavati inhibitore CYP 3A4 (npr. sok od grejpfruta i određene lijekove) tijekom liječenja amiodaronom. Sok od grejpfruta inhibira citokrom P450 3A4 i može povećati koncentraciju amiodarona u plazmi. Sok od grejpfruta treba izbjegavati tijekom liječenja amiodaronom peroralno.

Ostale interakcije s amiodaronom (vidjeti dio 4.4)

Istodobna primjena amiodarona s terapijom koja sadrži sofosbuvir može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporuča se praćenje funkcije srca (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća. Amiodaron i N-desmetilamiodaron prolaze placentalnu barijeru i kod djeteta dostižu koncentraciju od 10 – 25 % koncentracije iz majčine plazme. Najčešće komplikacije uključuju zastoj u rastu, prijevremeni porod i pogoršanje funkcije štitne žlijezde u novorođenčadi. Hipotireoza, bradikardija i produljeni QT-intervali opaženi su kod približno 10 % novorođenčadi. U izoliranim je slučajevima pronađena povećana štitna žlijezda ili srčani šum. Ne čini se da je stopa malformacija povećana. Međutim, na umu treba imati mogućnost srčanih mana. Stoga se amiodaron ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako nije izrazito potrebno te je potrebno odvagati ponovno javljanje aritmija opasnih po život i moguće opasnosti za fetus. Uzimajući u obzir dugi poluvijek amiodarona, žene fertile dobi trebaju planirati početak trudnoće najmanje pola godine nakon završetka terapije kako bi se izbjegla izloženost embrija/fetusa tijekom rane trudnoće.

Dojenje

Dokazan je prolazak djelatne tvari i aktivnog metabolita u majčino mlijeko. Ako je terapija potrebna tijekom dojenja ili ako je amiodaron primjenjivan tijekom trudnoće, potrebno je prekinuti dojenje. Primjena je dopuštena samo u posebnim okolnostima koje ugrožavaju život, kako je navedeno u dijelovima 4.1, 4.3 i 4.4.

Plodnost

Povećane razine luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u serumu evidentirane su kod muških bolesnika nakon dugotrajnog liječenja, ukazujući na disfunkciju testisa.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Amiodaronklorid može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešći štetni učinci lijeka prijavljeni s intravenski primijenjenim amiodaronkloridom jesu infuzijski flebitis, bradikardija i hipotenzija.

Tablica 1: Učestalost nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i <1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava					Hemolitička ili aplastična anemija	-U bolesnika koji primaju amiodaron bilo je slučajnih nalaza granuloma koštane srži. Klinički značaj nije poznat. -Neutropenija -Agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava					Anafilaktički šok	Angioedem
Endokrini poremećaji		-Hipertireoza, ponekad smrtonosna (vidjeti dio 4.4). -Hipotireoza			Sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Psihijatrijski poremećaji		Smanjeni libido				-Delirij (uključujući konfuziju) -Halucinacije
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					Epididimitis	Seksualna disfunkcija
Poremećaji živčanog sustava		- Ekstrapiramidni tremor -Noćne more -Poremećaji spavanja	-Periferna senzorno motorična neuropatija i/ili miopatija, obično reverzibilna nakon prekida primjene lijeka. -Vrtoglavica -Oštećena		-Benigna intrakranijalna hipertenzija (lažni moždani tumor). -Cerebralna ataksija -Glavobolja.	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i <1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
			koordinacija -Parestezija			
Poremećaji oka	Mikrodepoziti na prednjoj površini rožnice evidentirani su kod gotovo svakog bolesnika, a obično su ograničeni na područje ispod zjenice. Mogu biti povezani s obojenim prstenom na zasljepljujućem svjetlu ili zamućenim vidom. Obično se povlače 6 do 12 mjeseci nakon prekida primjene amiodaronklorida.				Optička neuropatija/neuritis koji može napredovati u sljepoću.	
Srčani poremećaji		Bradikardija ovisna o dozi	-Poremećaji provodljivosti (sinus atrijski blok, AV blok); u pojedinačnim slučajevima uočena je pojava asistolije -Javljanje novih i egzacerbacija postojećih aritmija, nakon čega ponekad slijedi srčani zastoj (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).		-Teška bradikardija (u slučajevima disfunkcije sinusnog čvora i kod starijih osoba) ili (rjeđe) sinusni arest: zbog ovoga može biti potrebno prekinuti liječenje	-Torsades de pointes (vidjeti dio 4.4 i 4.5) -Opisani su izolirani slučajevi ventrikularne fibrilacije/treperenja klijetki
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija i povećana		Vaskulitis	Navale vrućine	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i <1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
		srčana frekvencija neposredno nakon injekcije. Oni su općenito blagi i prolazni. Prijavljeni su slučajevi jake hipotenzije ili šoka nakon predoziranja ili prebrze primjene (bolusna injekcija).				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		- Hipersenzitivni pneumonitis -Alveolarni/intersticijski pneumonitis ili fibroza -Pleuritis -Pneumonija u organizacijama s obliteracijskim bronhiolitizom (BOOP) Prijavljeni su pojedinačni smrtni slučajevi (Vidjeti dio 4.4)			-Akutni sindrom respiratornog distresa kod odraslih (uglavnom nakon operacije) ponekad sa smrtnim ishodom. -Bronhospazam i/ili apneja u bolesnika s ozbiljnim respiratornim problemima, posebno u bolesnika s astmom	
Poremećaji probavnog sustava	-Mučnina -Povraćanje -Poremećaj okusa na početku liječenja (nestaje nakon smanjenja doze)		-Bolovi u trbuhu -Nadutost -Zatvor -Anoreksija		.	Pankreatitis (akutni)
Poremećaji jetre i žuči	Blago do umjereno povećanje razina transaminaza (1,5 do 3 puta	Akutni poremećaji funkcije jetre s povišenim vrijednostima transaminaza			-Kronične bolesti jetre (ponekad smrtonosne) -Ciroza jetre	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i <1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
	u odnosu na normalne vrijednosti) na početku liječenja što je često prolazno i spontano se rješava smanjenjem doze	u serumu i/ili žuticom, uključujući zatajenje jetre, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Fotosenzitivnost s povećanom tendencijom opekline od sunca, što može dovesti do eritema i osipa na koži (vidjeti dio 4.4).	Ekcem			-Stvaranje eritema prilikom terapije zračenjem -Nodozni eritem -Egzantem -Eksfolijativni dermatitis -Alopecija -Znojenje	-Urtikarija -Teška reakcije kože u obliku toksične epidermalne nekrolize (TEN) / Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), buloznog dermatitisa i reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS).
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićna slabost				Bol u leđima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Na mjestu injekcije ili infuzije: bol, eritem, edem, nekroza, ekstravazacija, infiltracija, upala, induracija, tromboflebitis, flebitis, celulitis, infekcija, pigmentacijske promjene.	Umor	Pomoćna tvar polisorbat 80 može izazvati reakcije preosjetljivosti.		
Poremećaji bubrega i mokrenja						Porast razine serumskog kreatinina
Ozljede, trovanje i procedure						Primarna disfunkcija grafta nakon transplantacije

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i <1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
komplikacije						srca (vidjeti dio 4.4)

Rijetko, polisorbati mogu uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije (dispneju, otekline, vrtoglavicu) i hepatotoksičnost (naglo povećanje jetrenih enzima). Polisorbati također mogu imati kardiovaskularne učinke (npr. hipotenzija, srčana depresija)

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

Nema podataka o predoziranju amiodaronom primijenjenim intravenski.

U slučajevima akutnog predoziranja ili prebrze intravenske primjene, može se opaziti sljedeće: mučnina, povraćanje, konstipacija, znojenje, bradikardija, produljeni QT-interval, spontani prestanak tahikardije, cirkulatorni kolaps, zatajenje jetre. Nakon znatnog predoziranja može se očekivati početak hipotenzije, srčanog bloka i torsades de pointes. U iznimnim slučajevima može doći do hipertireoze.

Nakon znatnog predoziranja mora se izvršiti produljeno EKG praćenje. U obzir treba uzeti prijam u jedinicu intenzivnog liječenja. Hipotenzija se može liječiti infuzijskim tekućinama ili vazopresorima. Bradikardija izazvana Amiodaronklorid hameln 20 mg/ml otporna je na atropin. Može se indicirati upotreba alfa ili beta adrenergičkih tvari ili privremena elektrostimulacija. Treba izbjegavati antiaritmike skupine Ia i III, jer su povezani s produljenjem QT-intervalu i induciranjem torsades de pointes. Daljnje liječenje treba biti pomoćno i simptomatsko.

Amiodaron i njegovi metaboliti ne mogu se odstraniti dijalizom.

Zbog farmakokinetičkih svojstava amiodarona, preporučuje se odgovarajući nadzor bolesnika tijekom duljeg razdoblja, posebice statusa srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: terapija srca, antiaritmici, skupina III
ATK oznaka: C01BD01

Mehanizam djelovanja

Amiodaron je di-jodiran derivat benzofurana i klasificiran je kao antiaritmik skupine III zbog svoje mogućnosti da poveća trajanje akcijskog potencijala srca i u atrijskom i u ventrikularnom miocitu blokiranjem srčanih K⁺ kanala (uglavnom brze komponente odgođenog ispravljača K⁺ struje, IKr). Stoga produljuje refrakterni period akcijskog potencijala dovodeći do spuštanja ektopija i reaktivacijskih aritmija te do produljenja QTc-intervalu na EKG-u. Nadalje, amiodaron blokira i srčane Na⁺ struje (učinak skupine I) i Ca²⁺ struje (učinak skupine IV). Potonje može izazvati usporavanje provodljivosti putem sinusatrijskog i atrioventrikularnog čvora.

Tijekom dugotrajne primjene čini se da amiodaron također inhibira prometovanje ionskih kanala iz endoplazmatske mrežice u membranu plazme u srčanih miocita i ti učinci mogu doprinijeti elektrofiziološkim srčanim akcijama amiodarona pri kroničnoj primjeni.

Farmakodinamičke funkcije

Nadalje, amiodaron je nekompetitivni antagonist i β - i α -adrenergičkih receptora te stoga ima hemodinamičke učinke: proširenje koronarnih arterija i periferna vazodilatacija koje izazivaju smanjenje sistemskog krvnog tlaka. Čini se da β -adrenergički antagonistički učinci inducirani amiodaronom induciraju negativne inotropne, negativne kronotropne i negativne dromotropne učinke.

Neki učinci amiodarona mogu se usporediti s hipotireozom što može biti izazvano inhibicijom sinteze hormona štitne žlijezde. Amiodaron je potentni inhibitor aktivnosti jodotironin-5'-monodejodinaze (glavni pretvorbeni enzim T4-T3). Kod štakora je opaženo povećanje vrijednosti tirotropina (TSH), tiroksina (T4) i reverznog trijodtironina (rT3) te smanjenje vrijednosti trijodtironina (T3) u serumu kao rezultat inhibicije dejodiranja T4 do T3. Te antitiroidne akcije amiodarona mogu doprinijeti njegovim elektrofiziološkim učincima na srce.

Glavni metabolit N-desetilamiodaron ima učinke na elektrofiziologiju srca slične onima ishodišnog spoja.

Pedijatrijska populacija:

Nisu provedene kontrolirane pedijatrijske studije.

U objavljenim studijama sigurnost primjene amiodarona procijenjena je u 1118 pedijatrijskih bolesnika s različitim aritmijama. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima korištene su sljedeće doze.

Oralno

- Udarana doza: 10 do 20 mg/kg/dan tijekom 7 do 10 dana (ili 500 mg/m²/dan ako je izraženo po četvornom metru),
- Doza održavanja: potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu; prema individualnom odgovoru može se nalaziti u rasponu od 5 do 10 mg/kg/dan (ili 250 mg/m²/dan ako je izraženo po četvornom metru).

Intravenski

- Udarana doza: 5 mg/kg tjelesne težine tijekom 20 minuta do 2 sata,
 - Doza održavanja: 10 do 15 mg/kg/dan tijekom nekoliko sati do nekoliko dana.
- Ako je potrebno, istodobno se može započeti oralna terapija pri uobičajenoj udarnoj dozi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Intravenska primjena

Apsorpcija

Nakon intravenske infuzije očekuje se da je apsorpcija 100%. Nakon injekcije maksimalni učinak postiže se nakon 15 minuta.

Distribucija

Nakon tog vremena dolazi do distribucije u tkivo i brzog smanjenja razine u plazmi unutar 4 sata. Potrebno je nakupljanje amiodarona u tkivu miokarda kako bi on bio terapijski djelotvoran. Ovisno o doziranju zasićenja terapijski učinci mogu se očekivati za nekoliko dana do dva tjedna. Tijekom zasićenja, amiodaron se nakuplja posebno u masnom tkivu i stanje dinamičke ravnoteže postiže se u razdoblju od jednog do nekoliko mjeseci. Zbog ovih svojstava potrebno je primijeniti preporučenu dozu zasićenja kako bi se postigla brza zasićenost tkiva što je preduvjet terapijske djelotvornosti.

Biotransformacija

Amiodaron se uglavnom metabolizira putem CYP3A4, i također CYP2C8. Amiodaron i njegov metabolit, desetilamiodaron, *in vitro* pokazuju potencijal da inhibiraju CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9,

CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 i CYP2C8. Amiodaron i desetilamiodaron također mogu inhibirati neke prijenosnike, poput P-glikoproteina i organskih kationskih transportera (OCT2) (jedna studija pokazuje porast koncentracije kreatinina, supstrata OCT2 za 1,1%). Podaci *in vivo* opisuju interakciju supstrata amiodarona i CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i P-gp.

Eliminacija

Amiodaron ima sporu eliminaciju i izražen afinitet za tkivo. Amiodaronklorid ima dugi poluvijek što varira od pojedinca do pojedinca od 20 do 100 dana. Glavni put eliminacije je putem jetre i žuči. 10 % supstance eliminira se putem bubrega. Zbog niske eliminacije putem bubrega, uobičajena doza može se dati bolesnicima sa zatajenjem bubrega.

Nakon prekida primjene, amiodaron se izlučuje tijekom nekoliko mjeseci.

Pedijatrijska populacija:

Nisu provedene kontrolirane pedijatrijske studije. U dostupnim ograničenim objavljenim podacima za pedijatrijske bolesnike nije bilo primijećenih razlika u usporedbi s odraslim bolesnicima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima kronične toksičnosti, amiodaronklorid je izazvao slične toksične učinke kod životinja kao i kod ljudi. Amiodaron je doveo do oštećenje pluća (fibroza, fosfolipidoza; u hrčaka, štakora i pasa), kao i do poremećaja CNS-a (kod štakora). Čini se da pulmonalna toksičnost rezultira iz radikalne formacije i perturbacije proizvodnje stanične energije. Nadalje, amiodaron je izazvao oštećenje jetre u štakora. Što se tiče aspekta genotoksičnosti, proveden je *in vitro* Ames test i *in vivo* test mikronukleusa koštane srži miša. Objke studije dale su negativne rezultate.

Amiodaronklorid je izuzetno fototoksična tvar. Postoje dokazi da se citotoksični slobodni radikali stvaraju u prisutnosti amiodaronklorida UV-zračenjem. To može dovesti ne samo do akutnih fototoksičnih reakcija, već i do oštećenja DNA (fotomutagenost) i naknadnih fotokancerogenih učinaka. Dosad ove potencijalno ozbiljne nuspojave amiodaronklorida nisu eksperimentalno istražene. Zbog toga nije poznat fotomutageni i fotokancerogeni potencijal amiodarona.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, amiodaron je izazvao povećanje folikularnih tumora štitnjače (adenomi i/ili karcinomi) u oba spola pri klinički relevantnim izlaganjima. Budući da su nalazi mutagenog potencijala bili negativni, za izazivanje ove vrste tumora predlaže se epigeni mehanizam umjesto genotoksičnog mehanizma. Kod miševa tumori nisu opaženi, ali je opažena folikularna hiperplazija štitne žlijezde ovisna o dozi. Ti učinci na štitnu žlijezdu kod štakora i miševa vrlo vjerojatno su izazvani učincima amiodarona na sintezu i/ili otpuštanje hormona štitne žlijezde. Relevantnost ovih nalaza za čovjeka je niska.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Glukoza hidrat
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Upotreba opreme za primjenu koja sadrži sredstva za omekšavanje kao što je DEHP (di-2-etilheksil ftalat) u prisutnosti amiodarona može izazvati ispiranje DEHP-a u otopinu. Kako bi se smanjila

izloženost bolesnika DEHP-u, otopine amiodarona za infuziju treba primijeniti uz pomoć kompleta koji ne sadrže DEHP, kao što su kompleti od poliolefina (PE, PP) ili stakla. U infuzije amiodarona ne smiju se dodati druga sredstva.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 2 godine

Rok valjanosti u primjeni: Lijek treba upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

50 ml otopine za infuziju u prozirnoj staklenoj bočici tipa II od 50 ml, zatvorene čepom od brombutilne gume i gornjim poklopcem koji se otkida.

Veličine pakiranja:
bočica od 1, 5, 10 x 50 ml
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Amiodaronklorid hameln je već razrijeđena i spremna za uporabu. Koristi se bez prethodnog razrijeđivanja. Treba ju koristiti s prikladnim pokretačem štrcaljke / pumpicom za štrcaljku koji mogu točno i dosljedno isporučivati određeni volumen strogo kontroliranom brzinom infuzije.

Prije upotrebe treba vizualno provjeriti sterilni koncentrat radi provjere bistroće, čestica, promjene boje i cjelovitosti spremnika. Otopina se smije upotrijebiti samo ako je bistra i spremnik je neoštećen i netaknut.

Nemojte dodavati druge lijekove u tekućinu za infuziju (vidjeti dio 6.2).

Samo za jednokratnu upotrebu.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Tijekom infuzije održavanja, lijek treba zaštititi od svjetlosti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-475814519

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. siječnja 2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. srpnja 2022.