

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cordarone 150 mg/3 ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ampula (3 ml otopine za injekciju/infuziju) sadrži 150 mg amiodaronklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 60 mg benzilnog alkohola u 1 ampuli.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju.

Cordarone 150 mg/3 ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju je blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek je indiciran za liječenje teških aritmija, kad nije moguća oralna primjena i to osobito:

- atrijskih aritmija s brzim ventrikularnim ritmom,
- tahikardija povezanih sa sindromom Wolf-Parkinson-White (WPW),
- dokazanih simptomatskih i teških ventrikularnih aritmija.

Kardiopulmonalna reanimacija u slučaju srčanog zastoja povezanog s ventrikularnom fibrilacijom otpornom na vanjske elektrošokove.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Standardna preporučena doza iznosi 5 mg/kg tjelesne težine i daje se putem intravenske infuzije u razdoblju od 20 minuta do 2 sata. Daje se kao razrijeđena otopina u 250 ml 5%-tne glukoze. Nakon toga može slijediti ponovljena infuzija do 1200 mg (približno 15 mg/kg tjelesne težine) u najviše 500 ml 5%-tne glukoze tijekom 24 sata, pri čemu se brzina infuzije prilagođava na temelju kliničkog odgovora (vidjeti dio 4.4)

U slučaju iznimne kliničke hitnosti lijek se, po prosudbi liječnika, može davati polaganim ubrizgavanjem 150-300 mg u 10-25 ml 5%-tne glukoze tijekom najmanje 3 minute. To se ne smije ponoviti najmanje 15 minuta. Bolesnici liječeni Cordaroneom na taj način moraju se pažljivo pratiti, npr. u jedinici intenzivnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijelaz s intravenske na oralnu primjenu

Čim je postignut primjereni odgovor na liječenje, potrebno je istodobno započeti i oralnu primjenu lijeka u uobičajenoj udarnoj dozi (tj. 200 mg tri puta dnevno). S primjenom Cordarone 150 mg/3 ml koncentrata za otopinu za injekciju/infuziju potrebno je tada postupno prestati.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost amiodarona u djece nije utvrđena. Stoga se primjena u djece ne preporučuje.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4, 5.1 i 5.2.

Zbog prisutnosti benzilnog alkohola, intravenska primjena amiodarona je kontraindicirana u novorođenčadi, dojenčadi i djece do 3 godine starosti (vidjeti dio 4.3).

Starije osobe

Kao i kod svih bolesnika, važno je upotrijebiti najmanju učinkovitu dozu. Iako nema dokaza o potrebi drukčijeg doziranja za ovu skupinu bolesnika, starije osobe mogu biti osjetljivije na bradikardiju i poremećaje provođenja u slučaju primjene prevelike doze. Posebnu je pozornost potrebno obratiti na praćenje funkcije štitnjače (vidjeti dio 4.3, 4.4 i 4.8).

Kardiopulmonalna reanimacija

Preporučena doza za ventrikularne fibrilacije/ventrikularnu tahikardiju bez pulsa otpornu na defibrilaciju, iznosi 300 mg (ili 5 mg/kg tjelesne težine) razrijeđeno u 20 ml 5%-tne glukoze i mora se brzo ubrizgati. Ako ventrikularna fibrilacija potraje, može se razmotriti davanje dodatne intravenske doze od 150 mg (ili 2,5 mg/kg tjelesne težine).

Način primjene

Intravenski.

Cordarone 150 mg/3 ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju potrebno je razrijediti prije primjene, i to isključivo u otopini 5%-tne glukoze.

Cordarone 150 mg/3 ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju može se davati samo ako postoje uvjeti za provođenje srčanog nadzora, defibrilacije i srčane stimulacije.

Cordarone 150 mg/3 ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju može se primijeniti prije ugradnje kardiovertera.

Amiodaron se ne smije miješati niti primjenjivati s drugim pripravcima u istoj injekciji. Ako se mora nastaviti liječenje s amiodaronom, preporuča se primjena putem intravenske infuzije.

Za informacije o inkompatibilnostima vidjeti dio 6.2.

4.3. Kontraindikacije

- Sinusna bradikardija i sinoatrijski blok. U bolesnika s teškim poremećajima provođenja (AV blok visokog stupnja, bifascikularni ili trifascikularni blok) ili bolesti sinusnog čvora, Cordarone 150 mg/3 ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju se smije primijeniti samo u kombinaciji s elektrostimulatorom.

- Dokazi o disfunkciji štitnjače ili disfunkcija štitnjače u anamnezi. Gdje je primjereno, potrebno je prije liječenja u svih bolesnika napraviti funkcijske testove štitnjače.
- Teško zatajenje disanja, cirkulacijski kolaps ili teška arterijska hipotenzija; hipotenzija, zatajenje srca i kardiomiopatija
- Poznata preosjetljivost na jod, amiodaron, ili neku od pomoćnih tvari (jedna ampula sadrži oko 56 mg joda.).
- Primjena s lijekovima koji mogu prouzročiti "torsades de pointes" je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
- Zbog benzilnog alkohola u sastavu Cordarone 150 mg/3 ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju je kontraindiciran u novorođenčadi ili nedonoščadi, dojenčadi i djece do 3 godine.
- Trudnoća – osim u izuzetnim okolnostima (vidjeti dio 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Sve navedene kontraindikacije ne odnose se na primjenu amiodarona u kardiopulmonalnoj reanimaciji na šok otporne ventrikularne fibrilacije.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Cordarone koncentrat za otopinu za injekciju/ infuziju sadrži benzilni alkohol (20 mg/ml) kao pomoćnu tvar. Benzilni alkohol može izazvati toksične i alergijske reakcije u novorođenčadi i djece do 3 godine. Ne smije se dati nedonoščadi ili novorođenčadi.

Cordarone 150 mg/3 ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju smije se primjenjivati samo u jedinicama posebne skrbi, pod stalnim nadzorom (EKG i krvni tlak).

Primjena putem intravenske infuzije preferira se u odnosu na bolus zbog hemodinamičkog učinka koji se ponekad javlja s brzim ubrizgavanjem (vidjeti dio 4.8). Cirkulacijski kolaps može izazvati prebrza primjena ili predoziranje (u takvih bolesnika s prisutnom bradikardijom uspješno se primjenjuje atropin).

Amiodaron se ne smije miješati niti primjenjivati s drugim pripravcima u istoj injekciji. Ako se mora nastaviti liječenje s amiodaronom, preporuča se primjena putem intravenske infuzije.

Ponovljena ili kontinuirana infuzija putem perifernih vena može dovesti do reakcija na mjestu primjene (vidjeti dio 4.8). Kad se predviđa ponovljena ili kontinuirana infuzija, preporučuje se primjena centralnim venskim kateterom.

Kad se daje putem infuzije, Cordarone 150 mg/3 ml može smanjiti veličinu kapi te je, po potrebi, potrebna prilagodba brzine infuzije.

Anestezija (vidjeti dio 4.5)

Prije operacije potrebno je obavijestiti anesteziologa da se bolesnik liječi amiodaronom.

Srčani poremećaji

Potreban je pojačani oprez u bolesnika s hipotenzijom i dekompenziranom kardiomiopatijom te teškim srčanim zatajivanjem (također vidjeti dio 4.3).

Amiodaron ima mali proaritmijski učinak. Zabilježene su pojave novih aritmija ili pogoršanje

liječenih aritmija, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Važno je, ali teško, razlikovati nedovoljnu učinkovitost lijeka od proaritmijskog učinka, neovisno o tome je li to povezano s pogoršanjem stanja srca ili nije. Proaritmijski učinak, općenito, nastaje u sklopu interakcija i/ili poremećaja elektrolita (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Prevelika doza može dovesti do teške bradikardije i poremećaja provođenja s pojavom idioventrikularnog ritma, osobito u starijih bolesnika ili tijekom liječenja digitalisom. U tim okolnostima, potrebno je prekinuti liječenje s Cordaroneom 150 mg/3 ml. Ako je neophodno, mogu se dati beta-agonisti ili glukagon. Zbog dugog poluvijeka amiodarona, u slučaju teške i simptomatske bradikardije potrebno je razmotriti ugradnju elektrostimulatora.

Farmakološko djelovanje amiodarona potiče promjene EKG-a: produljenje QT intervala (povezano s produljenom repolarizacijom) s mogućim razvojem U-valova i deformiranih T-valova; te promjene nisu znak toksičnosti.

Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka koji mogu biti opasni po život uočeni su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir koristili istodobno s amiodaronom. Bradikardija se uglavnom pojavljivala unutar nekoliko sati do nekoliko dana. Opaženi su i slučajevi kasnijeg nastupa bradikardije, no uglavnom u razdoblju do 2 tjedna nakon početka liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV).

U bolesnika koji primaju kombinacijske režime sa sofosbuvikom, amiodaron se smije primjenjivati samo 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.

Primarna disfunkcija presatka (engl. *primary graft dysfunction*, PGD) nakon transplantacije srca

U retrospektivnim ispitivanjima, uporaba amiodarona u primatelja transplantata prije transplantacije srca povezana je s povećanim rizikom od primarne disfunkcije presatka.

PGD je po život opasna komplikacija transplantacije srca koja se pojavljuje kao lijeva, desna ili biventrikularna disfunkcija koja se javlja unutar prvih 24 sata nakon operacije presađivanja za koju nije identificiran sekundarni uzrok (vidjeti dio 4.8). Teška PGD može biti ireverzibilna.

Kod bolesnika koji se nalaze na listi čekanja na presađivanje srca treba razmotriti primjenu alternativnog lijeka za liječenje aritmija što je prije moguće prije presađivanja.

Endokrini poremećaji (vidjeti dio 4.8)

Cordarone primijenjen intravenski može izazvati hipertireozu, posebno u bolesnika s poremećajima štitnjače u anamnezi ili u bolesnika koji uzimaju ili su ranije uzimali oralni amiodaron. Pri sumnji na poremećaj funkcije štitnjače treba provjeriti razinu serumskog TSH_{US} .

Amiodaron sadrži jod te tako može interferirati s apsorpcijom radioaktivno označenog joda. Međutim, testovi funkcije štitnjače (slobodni T_3 , slobodni T_4 , TSH_{US}) mogu se provesti. Amiodaron inhibira perifernu konverziju levotiroksina (T_4) u trijodtironin (T_3) te može uzrokovati izolirane biokemijske promjene (porast razine slobodnog T_4 u serumu, s tim da je razina slobodnog T_3 lagano smanjena ili čak normalna) u klinički eutiroidnih bolesnika. U takvim slučajevima nema razloga za prekid terapije amiodaronom, ako nema kliničkog ili dodatnog biološkog (TSH_{US}) dokaza o bolesti štitnjače.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta (vidjeti dio 4.8)

S intravenskom primjenom amiodarona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi intersticijskog pneumonitisa. Pri sumnji na tu dijagnozu potrebno je napraviti rendgen pluća. Liječenje amiodaronom treba ponovno procijeniti jer se intersticijski pneumonitis općenito povlači nakon ranog prekida uzimanja amiodarona te treba razmotriti primjenu liječenja kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8). Klinički simptomi uglavnom nestaju unutar nekoliko tjedana, uz polagano radiološko poboljšanje i poboljšanje funkcije pluća. Unatoč prekidu davanja Cordaronea 150 mg/3 ml, stanje nekih bolesnika može se pogoršati. Zabilježeni su fatalni slučajevi plućne toksičnosti.

Opaženi su vrlo rijetki slučajevi teških respiratornih komplikacija, ponekad fatalnih, osobito 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 i 4.8).

Poremećaji jetre i žuči

Odmah nakon početka te dalje redovito tijekom primjene amiodarona, preporuča se pomno praćenje testova jetrene funkcije (transaminaze). Mogu se javiti akutni poremećaji jetre (uključujući tešku hepatocelularnu insuficijenciju ili zatajenje jetre, koje ponekad može biti fatalno) i kronični poremećaji jetre, nakon oralne i intravenske primjene te unutar prvih 24 h nakon intravenske primjene amiodarona. Stoga je potrebno smanjiti dozu ili prekinuti primjenu amiodarona ako povećanje razine 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 razine 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 amiodaronom mora se odmah prekinuti.

Poremećaji oka (vidjeti dio 4.8)

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

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.

Povišenje razine flekainida u plazmi zabilježeno je tijekom istodobne primjene amiodarona. Shodno tome, potrebno je smanjiti dozu flekainida i bolesnika pomno nadzirati.

Pomoćna tvar

Benzilni alkohol

- Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.
- Primjena lijekova koji sadrže benzilni alkohol u novorođenčadi ili nedonoščadi bila je povezana sa smrtonosnim "sindromom dahtanja" (simptomi uključuju brzi nastanak sindroma gušenja, hipotenziju, bradikardiju i krvožilni kolaps).
- U male djece postoji povećan rizik zbog akumulacije.
- S obzirom na to da benzilni alkohol može prijeći placentarnu barijeru, lijek treba s oprezom primjenjivati u trudnoći.
- Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neki od važnijih lijekova koji uzrokuju interakcije s amiodaronom su varfarin, digoksin, fenitoin i svi lijekovi koji produljuju QT interval.

Lijekovi koji mogu produljiti QT interval i inducirati „Torsades de Pointes“:

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

- 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 antidepresivi, npr. doksepin, maprotilin, amitriptilin,
- neki antihistaminici, npr. terfenadin, astemizol, mizolastin,
- antimalarici, npr. kinin, meflokin, klorokin, halofantrin,
- moksifloksacin.

Lijekovi koji produljuju 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

Rijetko su zabilježeni slučajevi produljenja QTc intervala, s ili bez „torsades de pointes“, u bolesnika koji uzimaju amiodaron s fluorokinolonima. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu amiodarona s fluorokinolonima (istodobna primjena s moksifloksacinom je kontraindicirana, vidjeti gore).

Lijekovi koji usporavaju rad srca i uzrokuju poremećaje automatizma ili provođenja

Ne preporučuje se istodobno 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 istodobno liječenje sa sljedećim lijekovima:

- stimulirajući laksativi, koji mogu uzrokovati hipokaliemiju te tako povećati rizik od „torsades de pointes“; potrebno je koristiti druge tipove laksativa.

Povećani oprez potreban je pri istodobnom 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 primjenjen 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.

Opaženo je nekoliko slučajeva akutnog respiratornog distres sindroma odraslih, ponekad smrtonosnih, 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 te mogu povećati izloženost njihovim supstratima.

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

Lijekovi koji se metaboliziraju s pomoću PgP

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

Digoksin

Primjena Cordaronea 150 mg/3 ml u 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 praćenje razine digoksina u plazmi, EKG i praćenje kliničkih znakova toksičnosti digoksina. Možda će biti potrebnoprilagoditi dozu digoksina. 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. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu dabigatrana prema navedenom u sažetku opisa svojstava lijeka.

Lijekovi koji se metaboliziraju s pomoću CYP 2C9

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

Varfarin

Istodobno 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 s pomoću CYP 2D6

Flekainid

S obzirom da se flekainid uglavnom metabolizira pomoću CYP 2D6, inhibicijom tog izoenzima, amiodaron može povećati razinu flekainida u plazmi. Savjet je da se doza flekainida smanji za 50% i da se bolesnici pomno prate zbog nuspojava. U takvim se okolnostima snažno preporučuje praćenje razine flekainida u plazmi.

Lijekovi koji se metaboliziraju s 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 istodobnoj primjeni, razina ciklosporina u plazmi može se dvostruko povećati. Smanjenje doze ciklosporina može biti potrebno kako 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 CYP 3A4, kao što su simvastatin, atorvastatin i lovastatin. Preporučuje se koristiti statine koji se ne metaboliziraju pomoću CYP 3A4 kada se primjenjuju istodobno 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.

Interakcije sa supstratima drugih CYP 450 izoenzima

In vitro ispitivanja pokazuju da amiodaron također ima potencijal inhibicije CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6 izoenzima posredstvom svoga glavnog metabolita. Pri istodobnoj primjeni

očekuje se da amiodaron povećava koncentraciju u plazmi lijekova čiji metabolizam ovisi o CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6.

Učinak drugih lijekova na amiodaron

CYP 3A4 inhibitori i CYP 2C8 inhibitori mogu smanjiti metabolizam amiodarona i povećati izloženost amiodaronu.

Preporuča se izbjegavati inhibitore CYP 3A4 (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

Nema dovoljno podataka o primjeni amiodarona tijekom trudnoće u ljudi da bi se procijenila moguća toksičnost. Međutim, zbog učinka na štitnu žlijezdu fetusa, amiodaron je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim u izuzetnim okolnostima.

Dojenje

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su klasificirane prema MedRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti i to kao:

vrlo često ($\geq 10\%$), često ($\geq 1\%$, $< 10\%$), manje često ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rijetko ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), vrlo rijetko ($< 0,01\%$) i nepoznato (učestalost ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedRA klasifikacija organskih sustava	Često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			neutropenija, agranulocitoza, granulom koštane srži ¹
Srčani poremećaji	bradikardija (uglavnom umjerena)	izražena bradikardija, sinusni zastoj koji zahtijeva prekid uzimanja amiodarona ² ,	Torsade de pointes (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)

		nastup ili pogoršanje aritmije, ponekad praćeno srčanim zastojem (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).	
Endokrini poremećaji		Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	hipertireoza (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka			optička neuropatija/optički neuritis uz moguću progresiju do sljepoće (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji probavnog sustava		mučnina	pankreatitis (akutni)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene kao što su bol, eritem, edem, nekroza, ekstravazacija, infiltracija, upala, induracija, tromboflebitis, flebitis, celulitis, infekcija, pigmentacijske promjene		
Poremećaji jetre i žuči		izolirano povećanje serumskih transaminaza ³ , akutni jetreni poremećaji s povišenim vrijednostima transaminaza u serumu i/ili žuticom, uključujući zatajenje jetre, ponekad fatalno (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji imunološkog sustava		anafilaktički šok	angioneurotski edem (Quincke-ov edem)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			primarna disfunkcija presatka nakon transplantacije srca (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			bol u leđima
Poremećaji živčanog sustava		benigna intrakranijalna hipertenzija (pseudo tumor mozga), glavobolja	
Psihijatrijski	smanjeni libido		delirij (uključujući

poremećaji			konfuziju), halucinacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		intersticijski pneumonitis ili fibroza, ponekad smrtonosna (vidjeti dio 4.4), teške respiratorne komplikacije (sindrom akutnog respiratornog distresa odraslih), ponekad fatalne (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5), bronhospazam i/ili apneja u slučaju teškog respiratornog zatajenja, osobito u astmatičara.	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	ekcem	znojenje	urtikarija, teška kožna reakcija poput toksične epidermalne nekrolize (TEN)/Stevens Johnsonova sindroma (SJS), buloznog dermatitisa, reakcije na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS)
Krvožilni poremećaji	pad krvnog tlaka, uglavnom umjeren i prolazan ⁴	naleti vrućine	

¹ U bolesnika koji uzimaju amiodaron zabilježeni su slučajni nalazi granuloma koštane srži. Klinički značaj tog nalaza nije poznat.

² Osobito u bolesnika s disfunkcijom sinusnog čvora i/ili u starijih bolesnika.

³ Obično umjeren (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)

⁴ Zabilježeni su slučajevi hipotenzije ili kolapsa, posebice nakon predoziranja ili prebrzog ubrizgavanja

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju amiodaronom prilikom intravenske primjene.

Malo je podataka o akutnom predoziranju amiodaronom primjenjenim oralno. Zabilježeno je nekoliko slučajeva sinusne bradikardije, srčanog bloka, napadaja ventrikularne tahikardije, "torsade de pointes", cirkulacijskog zatajivanja i oštećenja jetre.

U slučaju predoziranja, liječenje je simptomatsko uz dodatak općih potpornih mjera. Bolesnika je potrebno nadzirati i u slučaju pojave bradikardije treba dati beta agonist ili glukagon.

Može se javiti i napadaj ventrikularne tahikardije koji spontano prestaje. S obzirom na farmakokinetiku amiodarona, preporučuje se primjeren i produljeni nadzor bolesnika, osobito srčanog statusa.

Amiodaron i njegovi metaboliti ne mogu se ukloniti iz organizma dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na srce, antiaritmici, skupina III.
ATK šifra: C01 BD 01.

Mehanizam djelovanja

Cordarone je lijek za liječenje tahiaritmija i ima složeno farmakološko djelovanje. Ima antiadrenergičke učinke (djelomični alfa i beta blokator). Ima hemodinamičke učinke (povećani protok krvi i sistemska/koronarna vazodilatacija). Lijek smanjuje miokardijalnu potrošnju kisika i pokazalo se da ima umjereni učinak na miokardijalno iskorištenje ATP-a u štakora, sa smanjenim oksidativnim procesom. Amiodaron inhibira metaboličke i biokemijske učinke katekolamina na srce i inhibira Na^+ i K^+ aktiviranu ATP-azu.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena kontrolirana pedijatrijska ispitivanja.

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

Oralno

- Udarne doza: 10 – 20 mg/kg/dnevno tijekom 7 – 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).

Intravenski

- Udarne doza: 5 mg/kg tjelesne težine tijekom 20 minuta do 2 sata.
- Doza održavanja: 10 do 15 mg/kg/dnevno tijekom nekoliko sati do nekoliko dana.

Ako je potrebno, oralna terapija se može započeti istodobno, uz primjenu uobičajene udarne doze.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika amiodarona je neobična i kompleksna i nije u potpunosti razjašnjena. Apsorpcija nakon oralne primjene je promjenjiva i može biti produljena, s enterohepatičkim ciklusom. Glavni metabolit je dezetilamiodaron. Amiodaron se snažno veže za proteine (>95%). Glavnina se izlučuje stolicom, a izlučivanje putem bubrega je minimalno. Studija koja je uključivala zdrave dobrovoljce i bolesnike pokazala je da su nakon intravenske primjene amiodarona proračunati volumen distribucije i ukupni klirens iz krvi bili slični u obje skupine, uz primjenu otvorenog modela s dva odjeljka. Čini se da je eliminacija amiodarona nakon intravenske injekcije bieksponecijalna s fazom distribucije koja traje oko 4 sata. Veliki volumen distribucije, zajedno s relativno malim vidljivim volumenom za centralni dio, upućuje na izrazitu tkivnu distribuciju. Intravenska bolus injekcija od 400 mg dala je krajnji $T_{1/2}$ od približno 11 sati.

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. Kako su nalazi mutagenosti bili negativni, umjesto genotoksičnog predložen je epigenetski mehanizam nastanka tumora ovakvog tipa. U miševa nisu bili zabilježeni karcinomi, ali je opažena o dozi ovisna hiperplazija folikula štitne žlijezde. Navedeni učinci na štitnu žlijezdu u miševa i štakora su vjerojatno posljedica učinka amiodarona na sintezu i/ili oslobađanje hormona štitne žlijezde. Smatra se da je značaj ovih podataka za ljude mali.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

benzilni alkohol
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Cordarone 150 mg/3 ml koncentrat za otopinu za injekciju / infuziju nije kompatibilan s fiziološkom otopinom i mora se primjenjivati isključivo u otopini 5%-tne glukoze. Cordarone 150 mg/3 ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju razrijeđen s 5%-tnom otopinom glukoze do koncentracije manje od 0,6 mg/ml nije stabilan. Otopine koje sadrže manje od 2 ampule Cordarone 150 mg/3 ml koncentrata za otopinu za injekciju /infuziju u 500 ml 5%-tne glukoze su nestabilne i ne smiju se koristiti.

Uporaba pribora ili uređaja za primjenu koji sadrže plastifikatore kao DEHP (di-2-etilheksilftalat) u prisutnosti amiodarona može dovesti do ispiranja DEHP-a. Kako bi se smanjila izloženost bolesnika DEHP-u, preporuča se primijeniti konačnu otopinu amiodarona za infuziju koristeći opremu bez DEHP-a.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

6 staklenih ampula s 3 ml otopine za injekciju/infuziju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vidjeti dio 6.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-204962082

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24.11.2000./30.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. rujna 2023.