

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cordarone 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg amiodaronklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 71 mg laktoza hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Cordarone 200 mg tablete su bijele do blago krem boje, okrugle, s otisnutim simbolom srca, oznakom „200“ i s urezom na jednoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sprječavanje ponavljanja:

- po život opasne ventrikularne tahikardije; liječenje je potrebno 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 bolesti koronarnih arterija i/ili oslabljenom funkcijom lijeve klijetke (vidjeti dio 5.1. Farmakodinamička svojstva).

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 je potrebno dati najmanju učinkovitu 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 primjene 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:

- 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
- poznata preosjetljivost na jod, amiodaron ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (jedna tableta Cordarone 200 mg sadrži približno 75 mg joda),
- 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: produljuje QT-interval 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 za amiodaron nego za druge antiaritmike. Obično se pojavljuje u kombinacijama s drugim 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

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 sofosbuvvirom, 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

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 sadržava jod te stoga može utjecati na rezultate određenih pretraga štitnjače (vezanje radioaktivnog joda, PBI). Usprkos tome, ispitivanja funkcije štitnjače se mogu provesti (T_3 , T_4 , TSH_{US}). Amiodaron inhibira perifernu pretvorbu tiroksina (T_4) u trijodtironin (T_3) i može uzrokovati izolirane biokemijske promjene (povišenje slobodnog serumskog T_4 , uz blago sniženje ili normalnu razinu slobodnog serumskog T_3 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 prenaplašenim TSH odgovorom na TRH. Razina T_3 i T_4 može biti niska. Eutireoza se obično postiže 1 do 3 mjeseca nakon prestanka liječenja amiodaronom. 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 težine, astenija, nemir, povećanje otkucaja srca, pojave aritmije, angine 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: liječenje anti-tiroidnim lijekovima (koji možda neće biti uvijek učinkoviti), kortikosteroidima, beta blokatorima.

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 fatalnih, 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 24h nakon i.v. 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 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 sredoprsta* i dio 4.5).

Poremećaji oka

U slučaju zamućenja vida ili oslabljenog vida potrebno 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.

Fotosenzibilnost

Bolesnicima je potrebno savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju izlaganje suncu i 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

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, 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 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

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 CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 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 u bolesnika 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 potrebno prilagoditi 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 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 istodobnoj primjeni, 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 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.

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

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.

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:

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

MedRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				hemolitička anemija, aplastična anemija, trombocitopenija	neutropenija, agranulocitoza
Srčani poremećaji		bradikardija, obično umjerena i ovisna o dozi	nastanak ili pogoršanje aritmije,	izrazita bradikardija i sinusni arest	Torsade de pointes (vidjeti

			ponekad praćeno srćanim arestom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5). Poremećaji provođenja (sinoatrijski blok, AV-blok razlićitog stupnja) (vidjeti dio 4.4.)	prijavljeni su u nekim slučajevima (u bolesnika sa disfunkcijom sinusnog ćvora i/ili u starijih bolesnika).	dijelove 4.4 i 4.5).
Endokrini poremećaji		hipotireoza, hipertireoza (ponekad smrtonosna) (vidjeti dio 4.4).		sindrom neodgovarajućeg izlućivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji oka	mikrodepoziti u roćnici, obićno ogranićeni na područje zjenice ¹			optićka neuropatija/optićki i neuritis uz moguću progresiju do sljepoće (vidjeti dio 4.4).	
Poremećaji probavnog sustava	probavne smetnje (mućnina, povraćanje, poremećaji okusa) ²	konstipacija	suha usta		pankreatitis (akutni)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					granulomi, ukljućujući granulome koćtane srći
Poremećaji jetre i ųući	izolirano povećanje serumskih transaminaza ³	akutni jetreni poremećaji s povićenim vrijednostima transaminaza u serumu i/ili ųuticom, ukljućujući zatajenje jetre, ponekad fatalno (vidjeti dio 4.4)		kronićna bolest jetre (pseudoalkoholni hepatitis, ciroza), ponekad smrtonosna (vidjeti dio 4.4).	
Poremećaji imunoloćkog sustava					angioneurotski i edem (Quincke-ov edem), anafilaktićka reakcija, anafilaktićki ųok
Pretrage				povećan serumski kreatinin	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije					primarna disfunkcija prećatka

					nakon transplantacije srca (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji metabolizma i prehrane					smanjen tek
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					sindrom sličan lupusu
Poremećaji živčanog sustava		tremor ili drugi ekstrapiramidalni simptomi, poremećaji spavanja uključujući i noćne more	senzorni, motorni ili miješani oblici perifernih neuropatija i/ili miopatija (obično reverzibilni nakon prestanka liječenja, vidjeti dio 4.4).	cerebelarna ataksija, benigna intrakranijalna hipertenzija, glavobolje	parkinsonizam, parosmija
Psijhijatrijski poremećaji		smanjeni libido			delirij (uključujući konfuziju), halucinacije
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				epididimitis, impotencija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		plućna toksičnost (alveolarni/intersticijski pneumonitis ili fibroza, pleuritis, obliterantni bronhiolitis s organiziranom pneumonijom (BOOP), koji su ponekad imali smrtni ishod) (vidjeti dio 4.4).		bronhospazam u bolesnika s teškim respiratornim zatajenjem i osobito u bolesnika s astmom, akutni respiratorni distress sindrom odraslih, ponekad smrtonosan ⁴	plućno krvarenje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	fotosenzibilnost (vidjeti dio 4.4).	plavkasta ili sivkasta pigmentacija kože, koja se pojavljuje tijekom dugotrajnog liječenja velikim dnevnim dozama te polako nestaje nakon prestanka liječenja, ekcem		eritem tijekom radioterapije, kožni osipi, koji su obično nespecifični, ekfolijativni dermatitis, alopecija	urtikarija, teške kožne reakcije poput toksične epidermalne nekrolize (TEN), Stevens-Johnsonova sindroma (SJS), buloznog dermatitisa, reakcije na lijek uz eozinofiliju i

					sistemske simptome (DRESS)
Krvožilni poremećaji				vaskulitis	

¹ 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 lijećenja.

Mikrodepoziti se smatraju benignima i stoga ne zahtijevaju prekid lijećenja amiodaronom.

² Obično se javljaju pri uvođenju lijeka, a nestaju kada se doza smanji.

³ Obično umjereno (1,5 do 3 puta u odnosu na normalne vrijednosti) na početku lijećenja. Mogu se vratiti na normalu kad se smanji doza ili čak spontano (vidjeti dio 4.4).

⁴ Najčešće odmah nakon operacije (moguća interakcija s visokom koncentracijom kisika, vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

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

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. Preporuča se, posebice, 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, skupina III.

ATK oznaka: C01 BD 01.

Mehanizam djelovanja

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.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena je meta-analiza trinaest kontroliranih, randomiziranih, prospektivnih studija, u koje je bilo uključeno 6.553 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 studija).

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

Oralno

- Udarana 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

- Udarana 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

Amiodaron je lijek sporoga prolaza i visokoga afiniteta prema tkivima. Njegova bioraspoloživost nakon peroralne 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. 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

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
povidon

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 tableta u blisteru (PVC/Al)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

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-451337551

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22.02.2001./30.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. rujna 2023.